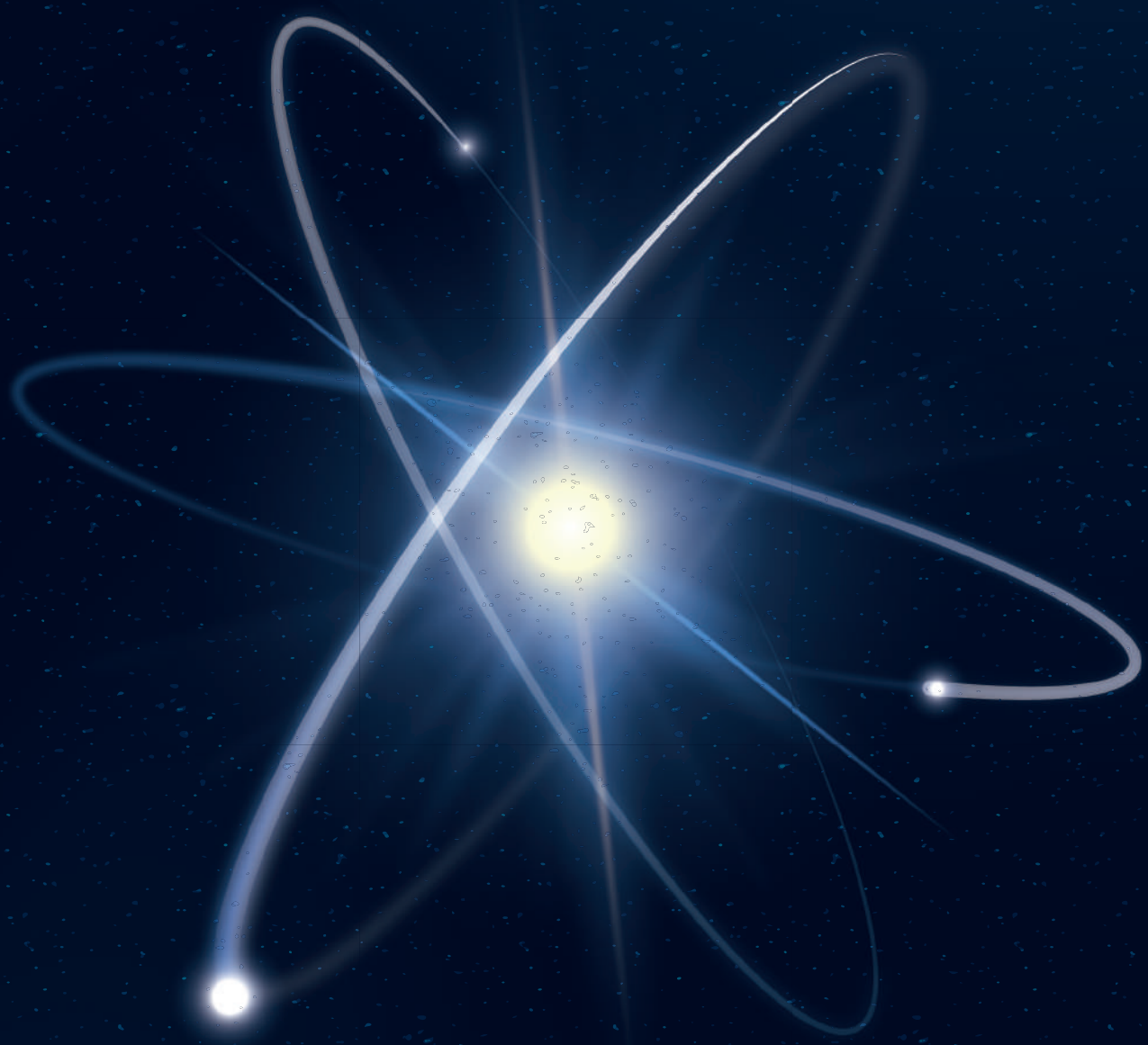
МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА
«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»



Сборник проектов конкурса Всероссийская научная школа «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОНД
РАЗВИТИЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. В.П. ФИЛАТОВА

Москва, 2023

УДК 61: 72.021.2
ББК 51.1

С23 Сборник проектов конкурса «ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ» — М.: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2023. — 1630 с.

В настоящий сборник включены проекты, представленные на Конкурс «Всероссийская научная школа «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ», который был проведен 7 декабря 2023 года. На конкурс были представлены проекты, разработанные молодыми учеными, специалистами в ведущих научных лабораториях и образовательных организациях Российской Федерации, направленные на улучшение системы здравоохранения и повышение качества жизни россиян.

Издание предназначено для научных сотрудников научно-практических (исследовательских) организаций, специалистов медицинских организаций, студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов.

Материалы публикуются в авторской редакции.

ISBN 978-5-6047317-6-5



© Международный фонд развития биомедицинских
технологий им. В.П. Филатова, Москва, 2023
© Коллектив авторов, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ I. ПРОРЫВНЫЕ ИДЕИ В РАЗВИТИИ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РЕШЕНИЯХ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И ПРОЕКТНЫХ КОМАНД

Абдулкеримов Т.Х.
РАЗРАБОТКА СПОСОБА РЕКОНСТРУКЦИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ОБЛАСТИ ОРБИТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНДИВИДУАЛЬНОГО 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ, ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ 34

Александров А.В.
МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ГНАТИЧЕСКОЕ УСТРОЙСТВО 43

Альпин Д.М., Ким Г.И.
ОДЕЖДА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ 45

Андрусенко Е.В.
РАЗРАБОТКА ГИДРОГЕЛЕЙ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ, АНТИМИКРОБНЫМ И РЕГЕНЕРАТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ 48

Асадулаева З.М., Абдулагатов И.М., Рагимов Р.М., Абдуллаева Н.М.
РАЗРАБОТКА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ РЕСПИРАТОРОВ И ХИРУРГИЧЕСКИХ МАСОК С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПОКРЫТИЕМ НА ОСНОВЕ ТИТАНОВЫХ НАНОПЛЕНОК 54

Ахмедова Д.А., Кириллова Д.Д., Королева Ю.А., Харченко С.М.
РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИНТЕЗА АНТИМИКРОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И СОЗДАНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ ПРОДУКТОВ НА ИХ ОСНОВЕ 59

Бабасинов А.А., Кривомазова А.В., Лесной М.Н.
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА 67

Барановский Д.С., Кисель А.А., Смирнова Е.И.
СОЗДАНИЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ПЕРФОРАЦИИ ХРЯЩЕВЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ 72

Балалин А.С., Фокин В.П.
ОПТИМИЗИРОВАННАЯ YAG-ЛАЗЕРНАЯ ТРАБЕКУЛОСТОМИЯ И СЕЛЕКТИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТРАБЕКУЛОПЛАСТИКА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ 75

Белоусова Е.Н., Файрушина И.Ф., Купкенова Л.М., Нуриахметова Т.Ю.
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ СПОНДИЛОАРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА: НА ПУТИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ 82

Бойко Э. В., Шухаев С. В., Петросян Ю. М.
ОСОБО ТОЧНЫЙ РАСЧЕТ СФЕРИЧЕСКОГО ЭКВИВАЛЕНТА МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С КАТАРАКТОЙ И ПРЕСБИОПИЕЙ НА ОСНОВЕ КЕРАТОТОПОГРАФИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ 85

Боровикова О.И., Куценко И.И.
ИННОВАЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЗАБОРА МАТЕРИАЛА ИЗ ПОЛОСТИ МАТКИ 88

Бржеский В.В., Заславский Д.В., Бобрышев В.А.
КОМПЛЕКС ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ОТНОШЕНИИ ДИСФУНКЦИИ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ И СВЯЗАННОГО С НИМ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА» У ДЕТЕЙ С НЕКОТОРЫМИ ВИДАМИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ..... 92

Буркова Н.В., Киселева А.Д., Знаменский В.А., Сорокин Д.В., Бойко К.Я., Винокуров И.И., Швец И.В., Демаков И.С., Капирулин И.А.
РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МАЛООБЪЕМНОЙ ГЕМОПЕРФУЗИИ 98

Бурлуцкая А.В., Богачева С. М.
КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ 102

Бурова Н.А., Булгакова С.В., Акопян А.А., Новиков В.А., Скрипачев М.О., Шмырин Г.В.
РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА И МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА 110

Васильев Н.Г.
ДИАГНОСТИКА ПЕДОФИЛИИ НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕНИЯ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВОСПРИЯТИЯ АНОМАЛЬНОГО ОБЪЕКТА 113

Васько О.Н., Альтаи Н.Н., Дрозд А.В.
ОЦЕНКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕФОРМАЦИИ СТОПЫ У ДЕТЕЙ 120

Ватиска Е.А., Новикова Т.О., Коргожа М.А.
ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ГОТОВНОСТЬ ВРАЧЕЙ К СООБЩЕНИЮ ПЛОХИХ НОВОСТЕЙ: ПУТЬ К ПАЦИЕНТОЦЕНТРИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ.....124

Веселова Е.Ю., Цыпранюк А.Д., Соколова А.С., Егупова К.А., Никитина Н.Н.
РАЗРАБОТКА ВСТРОЕННОЙ СИСТЕМЫ ИНДИКАЦИИ ЗУБНОГО НАЛЕТА НА ОРТОДОНТИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЯХ.....130

Вешкурцева И.М., Блинова Д.Б., Измайлова А.А., Бояринцев Д.И., Постой С.С.
ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ОСТРЫХ ГНОЙНЫХ СРЕДНИХ ОТИТАХ У ДЕТЕЙ.....132

Власова Т.И., Пузакова Д.В., Чаткин В.В., Исаева А.В.
РАЗРАБОТКА НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ ОЖИРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ IT-ТЕХНОЛОГИЙ МОНИТОРИРОВАНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА 137

Власова Т.И., Мадонов К.С., Шефер Н.К., Исаева А.В., Блинцева А.В.
ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНЫХ РАН 143

Галеев М.С., Абукеримова С.К., Латникова В.А., Костерин М.Д.
СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ОСНОВАНИИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ.....148

Ганцова Е.А.
НОВЫЕ ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ.....151

Гельдыева Ш.А., Ильмурадов К., Гурбангулыева М.М.
НОВЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ РАДИКУЛОПАТИЕЙ 155

Гильмутдинова И.Р., Гребень А.И., Виноградов И.И.
РАЗРАБОТКА КОМПОЗИТНОГО БИОАКТИВНОГО ИОННО-ТРЕКОВОГО ПЛЕНОЧНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ 157

Голодников И.И., Русяева Н.В., Подшивалова Е.С., Матросова А.А., Ахтямов П.И.
ГЕТЕРОГЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННЫХ И НЕИММУННЫХ ТИПОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ И СЕКВЕНИРОВАНИЯ ЕДИНИЧНЫХ ИММУННЫХ КЛЕТОК.....161

Гордеева Д.С., Мустафин Р.И., Хуторянский В.В.
ПЭГИЛИРОВАННЫЕ ЛИПОСОМЫ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕВОДОПЫ В МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА 165

Горшков В.А., Тришкин В.А., Юворовская О.Ю.
БЫСТРОЕ И КОМФОРТНОЕ ПРОХОЖДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ 168

Гринь А.А., Каранадзе В.А., Дыдыкин С.С., Саввин М.Ю., Рощин С.Ю., Залогин С.Д., Голоднев Г.Е., Шумейко Т.С., Ужегов А.М., Багратунян Д.Х., Маркиянова А.А., Янковский Г.Д., Шахбиева Р.А., Абдулкадерова Э.Г., Тимофеев М.А., Мальчунасова А., Шишкина Н.Д., Зотов С.Е.
МОДЕЛЬ ДЛЯ СПИНАЛЬНОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ IN VIVO. ПЕРЕДНЯЯ ШЕЙНАЯ ДИСКЭКТОМИЯ И СПОНДИЛОДЕЗ. ОПЕРАЦИОННАЯ ТЕХНИКА И ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ 170

Гринь А.А., Талыпов А.Э., Каранадзе В.А., Рощин С.Ю., Саввин М.Ю., Расуева Т.С.-М., Никитин Н.Ю., Лобанов А.Е.
ПЕРВАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ОЛИМПИАДА ДЛЯ ОРДИНАТОРОВ 173

Громова А. А., Митиш В.А., Мединский П.В., Налбандян Р.Т., Дворникова М. А.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ АРГОНОВОЙ ПЛАЗМЫ В ЛЕЧЕНИИ РАН У ДЕТЕЙ 177

Гуртовая Е.О., Баженова Е.В., Габашвили А.Н., Наместникова Д.Д., Губский И.Л., Саркисова В.А.
ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСГЕННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ГЛИОМЫ С6, СОДЕРЖАЩЕЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ БЕЛОК 181

Гурылева А.В., Мачихин А.С., Орлова Е.В., Куликова Е.Д., Габриелян Г.А., Волков М.В., Букова В.И., Смирнова Л.М., Секачева М.И., Олисова О.Ю, Лысова К.А., Орлова Л.О., Гаева М.С.
НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ВЫСОКОКОНТРАСТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КАПИЛЛЯРНОЙ СЕТИ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ НА ОСНОВЕ ВИДЕОКАПИЛЛЯРОСКОПИИ 185

Гусейнова У. Г.
СОЗДАНИЕ WEB-ПРОГРАММЫ ДЛЯ ПОМОЩИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛИЦ НАРКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА.....197

Дауди Д.И., Гринь Н.А., Кошкин Д.О., Панюта А.С., Филиппов И.А., Дмитриева М.А., Коляденко И.А., Горевич Г.И., Печенкин Е.В.
ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ПОВЯЗОК И КРЕМОВ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ПЕПТИДОВ ИЗ ШЕЛКА ПАУКОВ И ШЕЛКОПРЯДОВ ДЛЯ УСКОРЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ОЖОГОВ 201

Дьяченко Д.Ю.
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ ОККЛЮЗИОННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ 208

Ефремов Д.О.
ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 212

Жмакин И.А., Андреев А.А.
РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗА С ВНУТРЕННИМ СТЕРЖНЕМ РАЗВЕТВЛЕННО-ЛЕПЕСТКОВОГО СТРОЕНИЯ.....220

Заболотских И.Б., Федунец Д.Э.
ИНТЕРВАЛЬНАЯ НОРМОБАРИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ХЕМОРЕФЛЕКСА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....222

Зайцева Е.А., Марияш С.С., Коменкова Т.С., Маркина П.С., Матушинец А.О.
ВЫЯВЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ БАКТЕРИЙ ВИДА STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA.....226

Замай Г.С., Горбушин А.К., Воронковский И.И., Грек Д.С., Кошманова А.А.
РАЗРАБОТКА МЕТОДА ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ОКРАШИВАНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ ДНК-АПТАМЕРОВ, МЕЧЕННЫХ ИНФРАКРАСНОЙ МЕТКОЙ CY7.5 230

Затворницкая А. В.
ПРЕДИКТИВНЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕНЕДЖМЕНТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ 237

Зуйкова А.А., Лагутина С.Н., Чижков П.А.
ОСОБЕННОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОРАЗНООБРАЗИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ 244

Иванова К.Н., Бакулин И.Г.
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ С МИНИМАЛЬНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ.....248

Исакова А.А., Куковякина Е.В., Яголович А.В.
РАЗРАБОТКА ПОЛИВАЛЕНТНОГО ГИБРИДНОГО БЕЛКОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЦИТОКИНА TRAIL С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ И АНТИАНГИОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ 251

Испавский В.Е., Кадников Л.И.
ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И COVID-19.....257

Иштуганова А.В., Арефьева И.А., Климов Е.С., Пономарева Е.Ю., Карпова Д.А.
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ УВЕИТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ СНИЖЕНИЯ СЛЕПОТЫ И СЛАБОВИДЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ .262

Камышева Ю.В., Маркелова О.А.
РАЗРАБОТКА КОНСТРУКЦИИ КАПСУЛЫ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ.....268

Канаева Т.В., Богдалова Л.Р., Кароли Н.А.
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 271

Капралов А.И., Маклакова И.Ю.
ОЦЕНКА ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ФУКОКСАНТИНА.....277

Кебряков А.В., Светликов А.В., Гамзатова Т.Х.
НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОСТПУНКЦИОННОЙ ПУЛЬСИРУЮЩЕЙ ГЕМАТОМЫ – ВРЕМЕННАЯ ЧРЕСКОЖНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ ПОЛОСТИ ПУЛЬСИРУЮЩЕЙ ГЕМАТОМЫ ПРОВОДНИКОМ 280

Козвонин В.А., Маслова А.А., Дунаева Е.Б.
ИЗУЧЕНИЕ РЕГЕНЕРАТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ....283

Комарова Л.Н., Старусева А.Н.
РАЗРАБОТКА МАЗЕВОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПАНТОВ МАРАЛА....291

Комарова Л.Н., Бабушкина А.С.
РАЗРАБОТКА СПОСОБА ЗАКРЫТИЯ ГРЫЖЕВОГО ДЕФЕКТА ПРИ ПОМОЩИ ИМПЛАНТА ИЗ НИКЕЛИД-ТИТАНОВОЙ НИТИ (НИТИНОЛ) 294

Кондратьев К.О., Корнилов В.Д.
РАЗРАБОТКА И СЕРИЙНОЕ ПРОИЗВОДСТВО ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИХ ТРЕНАЖЕРОВ 296

Корнилов В.Д., Ганина Е.С.
РАЗРАБОТКА И СОЗДАНИЕ АНАТОМИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ И ТРЕНАЖЕРОВ «ACCURATE» 298

Корнилов Д.О., Симарзина В.М., Тряпицын М.А.
РАЗРАБОТКА СПОСОБА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ....300

Королькова А.А, Сажина А.С., Хижа В.В., Рыбаков А.В, Юрьева К.А.
ПОИСК АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ, СВЯЗАННЫХ С ДИСБАЛАНСОМ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСТЕНОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ....305

Котиева Е.М., Силин Н.С., Гюльмамедов Д.Н., Старостин С.И., Котиева И.М., Алхусейн-Кулягинова М.С.
РАЗРАБОТКА СПОСОБА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 312

Кравченко А.Б., Ковалев М.С., Мощин О.А., Ковшин И.Г., Джавоян А.А., Никитика Н.Н.
ТЕХНОЛОГИЯ СОХРАНЕНИЯ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА ОПУХОЛЕВЫХ И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ПОИСК БАКТЕРИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ОПУХОЛИ) 315

Красова Е.К., Оковитый С.В.
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КАЧЕСТВЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ НА ОСНОВЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА И МЕТААНАЛИЗА....318

Кривоносова М. В., Дрозд М.А., Ладутько А.С., Слуцкая Е.А., Карпочева К.А., Безденко Э.Х., Полховская Ю.А.
SCORAD: SCORING ATOPIC DERMATITIS 322

Крюкова Т.Е, Иова А.С.
ФОКУСИРОВАННЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП 325

Крякова М.Ю.
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ НА ВРАЧЕБНОМ (ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ) УЧАСТКЕ 327

Кудрявцева В.И., Пономарева Е.Ю., Арефьева И.А., Радостев А.А.
СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ВРАЧОМ КАБИНЕТА НЕОТЛОЖНОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ 337

Куликов Г.С., Чурилов Л.П., Нуриева Э.Ф.
ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОХЕМОАТТРАКТАНТОВ В НЕИНВАЗИВНОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ СОСУДИСТО-НЕРВНЫХ ПУЧКОВ ПРИ НЕВРОТМЕЗИСЕ ..342

Куликова И.Л., Терентьева А.Е., Синицын М.В.
РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИОПИЕЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ПРИ ПОМОЩИ ИНТРАСТРОМАЛЬНОГО КОЛЬЦЕВИДНОГО ПОЛИМЕРНОГО ИМПЛАНТА 345

Кунгурцева А.Л., Витебская А.В.
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ИССЛЕДОВАНИЯ СИНДРОМОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 351

Курбанова Р.Ш., Исмаилов М.И., Рагимов Р.М., Абдуллаева Н.М.
РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕЧЕБНЫХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ С НАНОПОКРЫТИЕМ.....355

Курочкина О.Н., Сажина А.С.
ПРЕДИКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....357

Мартиросян Я.О., Кадаева А.И., Шевцова Ю.А.
ВНУТРИЯИЧНИКОВОЕ ВВЕДЕНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ 367

Мартыненко Д.М.
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 НА МАНИФЕСТАЦИЮ И ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ 370

Медкова Ю.С., Трищенков С.Ю., Омельченко Д.В., Мурыгин Н.И., Волобуев Р.В., Мясников Н.Е., Старовойтова Е.М., Волкова А.С.
МОЛОДЕЖНЫЙ СОВЕТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ ХИРУРГОВ «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ БУДУЩЕГО.....373

Меликова Р.Э., Цискарашвили А.В.
БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ГИДРОФИЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ГИДРОГЕЛИ КАК ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЛОКАЛЬНАЯ ТРАНСПОРТНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ДОСТАВКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОЧАГ ИНФЕКЦИИ 376

Мелконян К.И., Фоменко А.А.
РАЗРАБОТКА БИОСИНТЕТИЧЕСКОГО ИМПЛАНТА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА 384

Мельникова А.А.
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПЕРВЕНСТВА В МИРЕ ПО ПРОИЗВОДСТВУ БЕЗЛАКТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....386

Менгисту Э., Прадхан П., Мохан Р.
ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ СПОРТИВНЫХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....389

Минасова А.А., Абрамовских К.А.
ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА БЕСПЛОДИЯ У СЕМЕЙНЫХ ПАР 395

Миронова П.И., Орлушин Д.В., Глухова С.М., Штырялева О.А., Аминева А.Ш., Деткова М.Е.
БИЛИРУБИН-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТАКТИКА ПРИ ПРЕВЕНТИВНОМ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ ПОДХОДЕ ОНКОПОИСКА У БОЛЬНЫХ, ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ К КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ.....398

Мистерова А.-А.В., Волкова М.В.
РАЗРАБОТКА БИОМЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ С РЕКОМБИНАНТНЫМ РОСТОВЫМ ФАКТОРОМ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ.....402

Морозова Н.С., Козлитина Ю.А., Щербакова М.М., Саушкина А.А.
РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА 407

Мошуров Р.И., Евдокимова С.Ф., Мошурова М.В., Соловьев В.А., Малекин К.А., Сидоренко В.С., Потиевский М.Б.
РОССИЙСКИЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ЭХО-ПОЗИТИВНЫЙ ВНУТРИТКАНЕВОЙ МАРКЕР ДЛЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ.....411

Мункуев И.О., Маслюк Б.О., Августинович А.В.
ТОТАЛЬНАЯ ПРЕОПЕРАЦИОННАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ ПО СХЕМЕ FLOT В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА 413

Муравьева Г.В., Леонова К.А., Лекаркина М.А.
СОВРЕМЕННЫЙ КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ У ДЕТЕЙ 415

Мухина И.В., Коломина Е.С., Чернова М.А., Селиверстов А.Н., Сохин Д.А., Кузьмина Д.С.
РАЗРАБОТКА МЕТАПРОБИОТИКА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА.....419

Надараиа К.В., Пяткова М.А., Плешкова А.И., Мостовая В.В., Голышева А.А.
СОЗДАНИЕ ГИБРИДНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫХ СЛОЕВ, СОДЕРЖАЩИХ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ПОЛИДОФАМИН, НА 3D-ИМПЛАНТАТАХ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ ИХ ИНТЕГРАЦИИ С ТЕЛОМ ПАЦИЕНТА И УСКОРЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ 429

Назлуханян М.А., Садыков Х.Ф., Даллакян А.Г.
ЦЕНТР КОМПЛЕКСНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕСЕЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ 435

Новиков Д.С., Головачева А.Н.
РАЗРАБОТКА ГЕОИНФОРМАЦИОННОЙ МОДЕЛИ – ПРЕДИКТОРА РОСТА ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЭКОЛОГИЧЕСКИМ НЕБЛАГОПОЛУЧИЕМ АРИДИЗИРОВАННЫХ ТЕРРИТОРИЙ ЮГА РОССИИ 439

Носкова Е.В., Симонова Ж.Г.
СОЗДАНИЕ КАЛЬКУЛЯТОРА РИСКОВ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ 445

Носов Н.Ю., Аулова К.М., Козлова И.В., Артамонова О.Г.
ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОСНОВА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ СТАРЕНИЯ 447

Орлова Ю.М., Немчинов А.С., Мантурова Н.Е.
КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБЕСПЕЧЕНИИ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ И ГАРМОНИЗИРОВАННОГО ВНЕШНЕГО ВИДА 450

Острикова Т.О., Богомолов Н.Г., Софронова А.И., Смирнова Е.А., Фомичева Д.А.
ПОЛУЧЕНИЕ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ИЗ КЛУБНЕЙ КАРТОФЕЛЯ КЛУБНЕНОСНОГО (S. TUBEROSUM, F. SOLANACEAE), СОДЕРЖАЩЕГО СУММУ ГЛИКОАЛКАЛОИДОВ 456

Пашкевич Н.И.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООЖОГОВОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПЛАСТОХИНОНА 463

Петров Д.А., Трофимчук Е.С., Седуш Н.Г., Крупнин А.Е., Гасанов К.Э.
ДИСТРАКЦИОННЫЙ ЭНТЕРОГЕНЕЗ: СТИМУЛЯЦИЯ ЛИНЕЙНОГО РОСТА КИШКИ И ДРУГИХ ПОЛЫХ ОРГАНОВ С ПОМОЩЬЮ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ИМПЛАНТОВ 467

Повещенко О.В., Черных В.В., Краснер К.Ю., Суровцева М.А., Бондаренко Н.А., Ким И.И., Чепелева Е.В., Трунов А.Н., Альшевская А.А., Повещенко О.В., Черных В.В., Дулидова В.В., Черепанова Д. Л., Дмитриев Д.Д.
СОЗДАНИЕ ИННОВАЦИОННОГО СПОСОБА КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ РОГОВИЧНОЙ СЛЕПОТЫ, ВЫЗВАННОЙ ПОМУТНЕНИЯМИ РОГОВИЦЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУСПЕНЗИИ «ЧИСТЫХ» КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЛЕНТИКУЛЯРНОГО БИОМАТЕРИАЛА ПОСЛЕ КЕРАТОРЕФРАКЦИОННОЙ ОПЕРАЦИИ RELEX SMILE 470

Пономаренко В.А.
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ СКРИНИНГА РАКА ЖЕЛУДКА 473

Попов Б.В., Рябов В.М., Родимцев А.П.
СТРОМАЛЬНЫЕ КУЛЬТУРЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ ПРЕКЛИНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОДУКЦИИ ИЗВЕСТНЫХ, ПОИСКА НОВЫХ МАРКЕРОВ РАКА ПРОСТАТЫ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ АНТИРАКОВОЙ ТЕРАПИИ 476

Потапов П.К., Маркин И.В., Журбин Е.А., Хоминец И.В.
ЭФФЕКТИВНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ, ОРТОПЕДИИ И ХИРУРГИИ С ПЕРСПЕКТИВОЙ ИЗУЧЕНИЯ МЕТОДОМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ 485

Преснякова Ж.О., Мякотных М.Н., Миронов А.А., Рубцов А.М., Вербицкая А.А. .
РАЗРАБОТКА ПЕРЕНОСНОЙ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ МАШИНЫ ДЛЯ ПОЧЕК 490

Приходченко Н.Г., Бойцова Д.А.
МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ.....494

Протасов К.В., Боковиков И.Ф.
РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 496

Птушко С.С., Шестакова С.А.
ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ОКТ-КОНТРОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОСТРУКТУРЫ И КРОВООБРАЩЕНИЯ В СЛОЯХ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЕЕ РАСТЯЖЕНИИ 504

Расмагина И.А., Машевский Г.А., Шелякина Н.М., Бакулин И.Г.
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА.....511

Рахманова А.А., Попов Г.И.
РАЗРАБОТКА ТКАНЕИНЖЕНЕРНОГО СОСУДИСТОГО ИМПЛАНТАТА НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ 515

Рогожкина Е.А., Иванова А.А.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В СНИЖЕНИИ ВЕСА И УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ 517

Родионова К.Н., Макаров А.Ю., Сафонов П.А., Шабунин А.С.
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АЛЛОГЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ III СТЕПЕНИ 524

Романенко К.М., Халидолла Н., Солодилова А.В., Манаева Д.А., Мысина В.И.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СТРУКТУР БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ.....528

Руслякова И.А., Шамсутдинова Э.З.
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ВИРУСНОГО ГЕНЕЗА С ПОМОЩЬЮ КАЛЬКУЛЯТОРА ФЕНОТИПОВ СЕПСИСА..... 533

Савостина Г.В., Тимофеева А.В., Перминова С.Г.
КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ МАЛЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЕ ЭМБРИОНОВ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ПЛОИДНОСТИ И ИМПЛАНТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ 537

Сазонов С.В., Могиленских А.С.
РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ IN VITRO ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЛЮМИНАЛЬНОГО А ПОДТИПА 540

Самсонова Т.В., Кривоногов В.А.
РАЗРАБОТКА МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЯ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ 544

Сафонов П.А., Родионова К.Н., Шабунин А.С., Новосад Ю.А.
АПРОБАЦИЯ НОВОГО МЕСТНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ПОЛИПИРРОЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO.....546

Сахань М.А., Иванов А.Н.
ВЛИЯНИЕ ПОЛИЛАКТИДНОГО МИКРОКАМЕРНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ, ЗАГРУЖЕННОГО ТАНИНОВОЙ КИСЛОТОЙ НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ОБЛАСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ЭКСЦИЗИОННОЙ КОЖНОЙ РАНЫ 551

Семенова Е.А., Ефремова А.Ю., Шостка А.Г.
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ЭНТЕРОЦИТАРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ПРОЦЕССОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ПРИ ЦЕЛИАКИИ 555

Семенова Е.А., Шостка А.Г., Ефремова А.Ю.
РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ 560

Семенова Е.А., Гребенникова С.А., Ефремова А.Ю.
ОПТИМИЗАЦИЯ СКРИНИНГА ЦЕЛИАКИИ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ТЕРРИТОРИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА.....566

Сенатов Ф.С., Степанова Д.И., Островский С.Д., Зимина А.И., Ковалева П.А., Пешкина Е.А.
ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЖЕСТКАЯ РЕЗОРБИРУЕМАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА, НАПЕЧАТАННАЯ НА 3D ПРИНТЕРЕ 571

Сергачев А.В., Власова Т.И., Чаткин В.В., Блинцева А.В.
РАЗРАБОТКА НОВОГО ПОДХОДА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИИ В КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ГОНАРТРОЗЕ 574

Сиденкова А.П., Дик К.П.
ДОДЕМЕНТНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
У ЛИЦ С КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ.....580

Силин Н.С., Гулян М.В., Алхусейн-Кулягинова М.С.
РАЗРАБОТКА ЧЕК-ЛИСТА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОШИБОК
СПЕЦИАЛИСТОВ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ЗВЕНА ПО ДИАГНОСТИКЕ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА 582

Сирота Д.А., Жульков М.О., Хван Д.С., Макаев А.Г.
РАЗРАБОТКА ТРАНСПОРТНОГО КОНТЕЙНЕРА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ
ДЛИТЕЛЬНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО
КОМПЛЕКСА МЕТОДОМ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ АУТОПЕРФУЗИИ.....585

Сирота Д. А., Протопопов А. В.
СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЫ СЕРДЦА
С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПОЛОЙ ТРЕХМЕРНОЙ МОДЕЛИ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА 589

Смирнова Е.А., Пономарева О.В.
МУЛЬТИБИОМАРКЕРНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ДЛЯ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМ
ФЕНОТИПОМ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА.....596

Соколова М.М., Семенкова Т.Н., Кузьков В.В., Киров М.Ю.
ОЦЕНКА СПЛАНХНИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ И КОНГЕСТИИ ПРИ ОСТРОМ
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ 601

**Сорокина Е.А., Паутова А.К., Фатуев О.Э., Захарченко В.Е.,
Онуфриевич А.Д., Гречко А.В., Белобородова Н.В., Черневская Е.А.**
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ДИСБИОТИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТОВ
С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ 607

Стальмахова Р. Р.
НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ АМБЛИОПИИ У ДЕТЕЙ С НЕЦЕНТРАЛЬНОЙ
ФИКСАЦИЕЙ. 612

Староверова А.Т., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Имаев Т.Э., Комлев А.Е.
АСТЕНИЯ, КАК ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ФАКТОР СУДЬБЫ БОЛЬНЫХ
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА.....622

Сычева Д.Р., Рыбка С.М.
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ОСОБЕННОСТЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА
И БОЛЕЗНИ КРОНА 626

Танин И.Ю.
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПАНЕЛЬ ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ТЕСТА
НА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПРИ
САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, ДОСТУПНАЯ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА.....629

Терехов И.С.
ПРОЕКТ «ГОЛОВНЯК». СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ЯВНЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ (ЯК) ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....633

Терлецкая В.А., Лукашов Р.И.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ IN VITRO РАСТЕНИЙ РОДА LAMIUM И БЛИЗКОРОДСТВЕННЫХ ВИДОВ 645

Тимченко Е.Е., Якимов А.М., Парамонова А.И., Васильева А.А.
РЕПРЕССИЯ МИКРОРНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СНИЖЕНИЮ ПРИСТУПНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ 649

Тригубенко Р.А., Портенко Е.Г.
МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И ЛОКАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА ПО ИНФОРМАЦИОННО-ЗНАЧИМЫМ СИМПТОМАМ 657

Трифонова Е.И., Самойлова Ю.Г., Фомина С.В., Кошмелева М.В., Качанов Д.А., Юн В.Э., Гаун М.С.
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА 660

Тягушева Е.Н., Власова Т.И., Науменко Е.И.
РАЗРАБОТКА НОВОГО АЛГОРИТМА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРОКАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ..... 663

Филимонова Ю.А.
КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА 669

Харламова Н.В., Будалова А.В.
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ 676

Хван Д.С., Смирнов Я.М.
РАЗРАБОТКА АПИКАЛЬНО-АОРТАЛЬНОЙ КАНЮЛИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МАЛОИНВАЗИВНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ.....681

Хивинцева Е.В., Захаров А.В., Дубровин П.В., Шарафутдинова И.А., Шабакаева Д.Р., Семенихин С.А., Струганова Е.М., Ефимов Д.А.
РАЗРАБОТКА ПРИЛОЖЕНИЯ И УСТРОЙСТВА «EPISAVE» 684

Хлямов С.В., Елисеева Р.С., Шатохина А.А., Вознесенская Е.Д.
ХИМИОТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ГУМАНИЗИРОВАННОГО РЕКОМБИНИРОВАННОГО МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА БЕВАЦИЗУМАБА.....689

Хоминец В.В., Калюжная-Земляная Л.И., Волов Д.А., Чеботарев С.В., Болгарчук О.О., Товпеко Д.В., Кондратенко А.А., Околитенко М.С.
ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЙ ПРОДУКТ ИЗ БЕСКЛЕТОЧНОЙ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОБШИРНЫХ И ГЛУБОКИХ РАН 699

Храмцова Н.А., Байсеитова К.К.
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА 704

Цвирко В.В., Воравко В.А., Лукашов Р.И.
КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЭКСТРАКТОВ НЕФАРМАКОПЕЙНОГО ГРИБА АУРИКУЛЯРИИ ГУСТОВОЛОСИСТОЙ И РАСТЕНИЯ ПОСТЕННИЦЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ 706

Чиркасов И.Д.
ПЕРСПЕКТИВЫ ВАЛИДАЦИИ ТЕСТА ДНК-КОМЕТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 709

Чуприненко Л.М., Дмитриев Д.Б., Мухаммад Э.М.И., Симавонян Г.В.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ ЦИТОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ В КЛЕТКАХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ 714

Чурилов Л.П., Куликов Г.С., Нуриева Э.Ф.
ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОХЕМОАТТРАКТАНТОВ В НЕИНВАЗИВНОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ СОСУДИСТО-НЕРВНЫХ ПУЧКОВ ПРИ НЕВРОТМЕЗИСЕ 717

Шабалдин Н.А., Синицкая А.В.
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ 720

Шамова А. А.
РАЗРАБОТКА ФИЗИЧЕСКИХ ОСНОВ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ИМПУЛЬСНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБРАБОТКИ УГЛЕРОДНЫХ НАНОМАТЕРИАЛОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКИХ СРЕДАХ.....726

Шапошникова О.А.
ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ В МЫШИНОЙ МОДЕЛИ GM-1 ГАНГЛИОЗИДОЗА 734

Шевченко А.И., Долгова А.С.
ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВОДНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ТРАВЫ ДЖИНУРЫ ПРОКУМБЕНС 736

Шипулин Г.А., Свешникова Е.Д.
РАЗРАБОТКА МЕТОДА ДЛЯ АНАЛИЗА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК 738

Шишканова Т.И., Власова Т.И.
РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРКОАГУЛЕМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ 740

Щербаков А.М., Сальникова Д.И., Богданов Ф.Б., Крымов С.К.
РАЗРАБОТКА СИНЕРГЕТИЧЕСКИХ КОМБИНАЦИЙ НОВОГО ИНДУКТОРА АПОПТОЗА С ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА IN VITRO МОДЕЛЯХ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 747

Эркинова Д.Э., Анисимов А.Ю.
РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОДЕГРАДИРУЕМОГО СТЕНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПИЩЕВОДНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ 752

Юзбекова А.А., Рагимов Р.М., Абдуллаева Н.М., Абдулагатов И.М.
РАЗРАБОТКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ УРЕТРАЛЬНЫХ КАТЕТЕРОВ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ 757

Юрьева К.А., Рыбаков А.В., Козлова Д.И.
ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ И СТРОЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ 762

Яни Е.В., Брагин А.А., Ступакова М.М.
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО КЕРАТИТА С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 765

РАЗДЕЛ II. ЦИФРОВЫЕ РЕШЕНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ И IT-ТЕХНОЛОГИИ В ПОДДЕРЖКЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ

Антохина Р.И., Дробижев Д.М., Антохина А.С.
РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ, СНИЖАЮЩЕГО УРОВЕНЬ СТРЕССА, ДЛЯ ПОДРОСТКОВ С НЕСУИЦИДАЛЬНЫМ САМОПОВРЕЖДАЮЩИМ ПОВЕДЕНИЕМ 770

Барышов Д.А., Учачев А.Ю., Чувашов Д.С.
SLUMPINS 778

Власова Т.И., Мякушин С.С., Исаев Л.А.
ОНЛАЙН-КУРС «ХАКНИ СВОЙ ГОЛОВНОЙ МОЗГ: ФОРМУЛА ОТ А ДО Я» 780

Гайнуллина Д.К.
РАЗРАБОТКА ОНЛАЙН-ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ И ИХ РОДИТЕЛЕЙ 785

Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В.
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ «МАРШРУТ-Д» 788

Довудов Ш.С., Мугутдинова Х.А., Рабаданова Р.М., Рагимов Т.Т., Довудов С.С.
РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ ТРАВМ 795

Довудов Ш.С., Мугутдинова Х.А., Рабаданова Р.М., Рагимов Т.Т., Довудов С.С.
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КАЖДОМУ НЕФРОЛОГИЧЕСКОМУ ПАЦИЕНТУ – ТЕЛЕПОДДЕРЖКА И ТЕЛЕРЕАБИЛИТАЦИЯ....800

Дудник Е.Н., Косенко Н.М., Никонов Д.В., Рулева О.А., Мордашко Я.О.
ПРОСВЕТИТЕЛЬСКИЙ БЛОГ «MEDTALK: МЕДИЦИНСКИЙ ПОДХОД К ЖИЗНИ» 803

Дудова К.А., Рухляда Н.Н.
ПРОГРАММА «TILIMED» ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ 811

Есева С.Е., Бровко Э.В.
В РИТМЕ СЕРДЦА – ПРОГРАММА ДЛЯ КОНТРОЛЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ЗДОРОВЬЕ.РУ И ПЕРСОНАЛЬНОГО РЕГИСТРАТОРА ЭКГ 821

Казанчи Ф.Б
РАЗРАБОТКА МОДИФИКАЦИИ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ....827

Кечин Е.В., Алексеев А.С., Павлов К.В., Вологжанин В.Р., Постольник А.А.
ЦИФРОВОЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ЗРЕНИЯ «EYESAVER» 837

Кишка О.В., Попова О.С., Гаврилова Д.А., Завьялова П.С., Добрых П.А., Кузнецова А.В., Елфимов М.Ф., Тулкин Е.Е., Сафаров Ш.Ф.о., Коновалова Д.А., Дандыбаева Н.Д., Попова Е.С.
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОНЛАЙН-ПЛАТФОРМА ДЛЯ ДЕТЕЙ, РОДИТЕЛЕЙ И УЧИТЕЛЕЙ ПО ВОПРОСАМ ПРАВИЛЬНОГО ПИТАНИЯ «ПРАВИЛЬНО»....841

Коновалов Д.А., Свободина Е.С., Филатова Н.С., Хучуа Ш., Гаджимурадов Т.Р.
СОЗДАНИЕ ИНТЕРНЕТ-ПЛАТФОРМЫ С ВИДЕО РАЗБОРАМИ ПО ФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ....848

Коржук В.М., Андрейченко А.Е., Барчук А.А., Кондратенко С.С., Голованев А.В., Борисов Г.И.
ЦИФРОВАЯ ПЛАТФОРМА СОПРОВОЖДЕНИЯ СКРИНИНГА 854

Кузнецова Н.Е., Кукин К.А., Сухова Е.А., Радостев А.А.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОНДУКТИВНОЙ ТУГОУХОСТИ ПРИ ЭКССУДАТИВНОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПОМОЩЬЮ IT-ТЕХНОЛОГИЙ....861

Куканова М.А., Борисова А.Н., Хоменчук А.А., Шацкая А.С.
ФОРМИРОВАНИЕ ПОТРЕБНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В ЗДОРОВОМ ПИТАНИИ С ПОМОЩЬЮ IT-ТЕХНОЛОГИЙ 864

Липчанский С.А., Каневская С.Б., Корнякова М.С., Семенов В.В.
ВЕЛОСПИДОМЕТР С ПУЛЬСОКСИМЕТРОМ 877

Магай А.С., Куценко И.И.
ПРОГРАММА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШВА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ.....879

Матвеева М.В., Хорошунова Е.А., Шулико Л.М., Галюкова Д.Е., Мурзина Е.Л., Ходашиснкая А.И., Вачадзе Т.Д., Логинова О.А., Королевский Д.А., Рогачева Т.В., Павлова К.Г., Гришкевич И.Р., Рагимов А., Подчиненова Д.В., Партала А.В., Герасимова А., Станкова А.
ЦИФРОВЫЕ РЕШЕНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ И ДИАГНОСТИКЕ САРКОПЕНИИ (КАЛЬКУЛЯТОР ФАКТОРОВ РИСКА, ЧАТ-БОТ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ ДОЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ).....882

Матвеева Е.П., Аринушкин Н.В., Ушакова А.Д.
ЦИФРОВОЕ БУДУЩЕЕ РОССИИ 889

Меньшикова Л.И., Деряева А.Г.
РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН 894

Митриченко У.М., Першина Д.Е., Агаева С.А.
РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ.....897

Москвин А.А., Таранец Т.В., Баселин Д.Л., Зенюков А.С., Тельнова С.А.
ТРИ ШАГА К ЗДОРОВЬЮ ГРУДИ.....901

Некрасов П.Б.
ОБУЧЕНИЕ ВОСПИТАННИКОВ ЦЕНТРА СОДЕЙСТВИЯ СЕМЕЙНОМУ ВОСПИТАНИЮ ПОДДЕРЖАНИЮ И УКРЕПЛЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ СОВРЕМЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ СВЯЗИ, НА ПРИМЕРЕ ПРОЕКТА «ЛИГА ВЫПУСКНИКОВ» 903

Носкова В.В.
РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ.....906

Остапенко О.А.
БИОТЕХНИЧЕСКАЯ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЕМ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА.....908

Пантюхин Д.В., Пантюхин А.В.
ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ПРИЛОЖЕНИЯ: «BRAINGUARDMEDICINE» И «BRAINGUARDPOPULATION») 915

Петров Д.И., Егоров Д.Б.
РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ О ПРИЕМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ «GERO-TIME» 918

Петров М.В., Горбанева Е.П., Рябчук Ю.В., Караблина А.Ю., Игнатенко В.В.
ЭЛЕКТРОМИОЭКЗОСКЕЛЕТ – МОБИЛЬНЫЙ МИОМОНИТОРИНГ.....921

Приходченко Н.Г., Диордица К.А., Купянский Г.Б.
СИСТЕМА ДИСТАНЦИОННОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МВ.....923

Протасова О.С., Насыбуллина Г.М., Устьянцев С.Л., Кишка О.В.
РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ОТКАЗА СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ ОТ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА И ИНОЙ НИКОТИНСОДЕРЖАЩЕЙ ПРОДУКЦИИ.....926

Пышинский А.В., Малявко Д.А., Мамчиц И.В., Лукашов Р.И.
ХИМИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЦИСТОСТАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОНКОДИСПАНСЕРАХ.....933

Рябчук Ю.В., Горбанева Е.П., Бахнова Т.В.
КОМПЛЕКСНАЯ МЕТОДИКА ОПТИМИЗАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ ОРГАНИЗМА НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО СТАТУСА ЗДОРОВЬЯ.....936

Скворцов В.В., Горбач А.Н., Васильев Т.С.
РАЗРАБОТКА ИНТЕРАКТИВНОГО ПОСОБИЯ С ЦЕЛЬЮ АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 938

Смилянин А.М., Решетникова Ю.С., Гаевая А.Ю., Попова К.О., Голубева А.А., Костерин М.Д., Шураськин Д.А., Самочернов К.С., Беленькая В.А., Старостина О.В., Каримуллин Г.А.
МЕДИЦИНСКИЙ НАВИГАТОР.....940

Соболева О.М., Никитина С.Н., Немкова Е.А., Елисеева К.Д., Жеребцов А.И., Попов Д.М.
РАЗРАБОТКА ИНТЕРАКТИВНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ BESTVITAKIDS ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ В ИГРОВОЙ ФОРМЕ.....945

Соколов Ф.С., Крихели Н.И., Клижов И.В., Заборовский А.В.
РАЗРАБОТКА ПО ДЛЯ ПОМОЩИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ПРИ НАРУШЕНИИ ОБМЕНА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ.....947

Солодухин А.В., Варич Л.А., Серый А.В., Брюханов Я.И., Жихарев А.Ю., Балахнина Е.Ю.
ПРОЕКТ РАЗРАБОТКИ ПРАОГРАММЫ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЛИЦАМ С ЛЕГКИМИ И УМЕРЕННЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ «АЙТА» 950

Ураков Ш.У., Нортожиев Ж.М., Турабов Н.Н.
WWW.EASYMED24.UZ – ОНЛАЙН МЕДИЦИНСКИЙ СЕРВИС.....956

Хаджилаева Ф.Д.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРЕПОДАВАНИИ МАТЕМАТИКИ СТУДЕНТАМ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ИНТЕРЕСА К ПРЕДМЕТУ.....959

Хобейш М.А., Герасимчук Е.С., Сорокин М.Ю.
РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ С ЦЕЛЬЮ МОНИТОРИНГА, РАЗВИТИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОМПЛАЕНСА ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ 967

Холодов А.А., Пьянзова Т.В.
РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ АМБУЛАТОРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ И АЛГОРИТМЫ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ НИХ.....970

Чупров А.Д., Фоменко А.В., Воронина А.Е., Трубников В.А., Дмитриев И.Н.
РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ, ПОЗВОЛЯЮЩЕГО ВЫЯВЛЯТЬ ГЛАУКОМУ НА РАННИХ СТАДИЯХ.....973

Чупрынин Г.П., Мелконян К.И.
ПРОГРАММА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 976

Шакирова О.Д., Тараканова В.О., Синянский Л.Е., Паталяк С.В.
СОЗДАНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ОНКО-ЧЕКАП С ЦЕЛЬЮ ФОРМИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПЛАНА СКРИНИНГА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИМЕЮЩИХСЯ У ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ ФАКТОРОВ РИСКА.....978

Шамселов А.И., Ефимова М.В., Куликова О.С., Орлов Э.В., Полушина И.С., Велина А.О., Гавриловский А.С., Гилязов И.И., Горбунова Н.Е., Карпина А.М., Скоробогатова К.М., Янова М.О., Егорейченков П.А., Субботин А.В.
VR-МОДУЛЬ «ВИРТУАЛЬНЫЙ ТРАВМПУНКТ».....983

Шевцова О. С., Липов Д.С.
РАЗРАБОТКА ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСА КОНТРОЛЯ СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 985

Эркинова А.А., Медведева П.Д., Кумукова Д.М., Дубяга Е.А., Свиридов Е.А.
ПРИЛОЖЕНИЕ «ЗДОРОВЬЕ+» ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 988

РАЗДЕЛ III. ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Акишина Ю.А., Ковалев Г.В., Акишин В.А.
МЕТОДИКА И АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА И ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОУРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ 992

Аллити Д.Б.
РАЗРАБОТКА СППВР С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛГОРИТМОВ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА НА ОСНОВЕ РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИХ СНИМКОВ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ 995

Анисимова Н.Н., Матвеева И.В., Малиновская Н.Б., Колос О.А., Крылова Т.В.
ПРОЕКТ ПО ОКАЗАНИЮ РАННЕЙ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ИНВАЛИДНОСТЬЮ И ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО ТРЕХ ЛЕТ 1011

Афашагов А.Х.
ИННОВАЦИОННАЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 1016

Беркелиева А.А., Бородин Р.А., Паролина Л.Е.
ИНТЕРАКТИВНАЯ ПЛАТФОРМА «TBHELPER» – ПОМОЩНИК В БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ 1018

Бессонова Е.А., Бобылева В.О.
МЕТОДИКА ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, СПОСОБНЫХ К МАЛИГНИЗАЦИИ, С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 1027

Бобкова А.О., Доронькин М.В., Шуравин М.А., Постникова П.О., Мовсесян А.А., Каратеев Р.А.
ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В СИСТЕМЕ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ВЫБОРА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ 1030

Булатова А.Н., Петросян Т.М., Разина А.В., Никитина Н.Н.
РАЗРАБОТКА РЕГИОНАЛЬНОЙ ЦИФРОВОЙ ПЛАТФОРМЫ МОНИТОРИНГА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ – REXPERT 1040

Виноградов А.Р., Балалин С.В., Юферов О.В., Тарапатина Е.С.
РАЗРАБОТКА ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ РАСЧЁТА ОПТИЧЕСКОЙ СИЛЫ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ГЛУБОКОГО МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ 1043

Власова Т.И., Рыжов А.В., Полозова А.И., Безбородова А.П.
РАЗРАБОТКА НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ IT-ТЕХНОЛОГИЙ МОНИТОРИРОВАНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА 1048

Воробьева О.А., Нуриева Н.С.
ЧАТ-БОТ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ И НАПРАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТА К УЗКОМУ СПЕЦИАЛИСТУ В ОБЛАСТИ СТОМАТОЛОГИИ 1052

Вострякова К.С., Аливердиева Э.В., Крайковский М.Р., Радостев А.А., Канониров А.П., Измайлова А.А.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СЛЕПОТЫ И СЛАБОВИДЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЛОР-ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ 1055

Гашкаримов В.Р., Султанова Р.И., Ефремов И.С., Асадуллин А.Р.
РАЗРАБОТКА ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ ШИЗОФРЕНИИ 1059

Герасимова А.В., Юдина Е.А., Семикина Н.А.
СОЗДАНИЕ УСЛОВИЙ ДЛЯ РАЗВИТИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ 1065

Герасимчук Е.С., Редичкина А.М., Сорокин М.Ю.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ОЦЕНКИ СУБЪЕКТИВНОЙ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТОВ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ 1069

Глушаков Р.И., Мирзамедов Г.С., Сардаров Д.Д., Зайцева Е.К.
CHAT GPT КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АССИСТЕНТ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 1073

Гринденко С.С., Дерезина С.А., Костоев З.Т.
СРАВНЕНИЕ ТРАДИЦИОННОЙ И ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЭПИТЕЗА УШНОЙ РАКОВИНЫ.....1077

Гуськов А.В., Игнатов П.М., Погодина В.А., Олейников А.А.
НЕЙРОННАЯ СЕТЬ ДЛЯ ПОМОЩИ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ПРИ ВЫБОРЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ КОНСТРУКЦИИ 1083

Духтаева М.К., Глущенко К.В., Филиппова А.А., Мостовая В.В.
ФОРМИРОВАНИЕ ДАТАСЕТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТИ ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, КОТОРЫЙ МОЖНО БЫЛО БЫ ИСПОЛЬЗОВАТЬ В ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 1085

Дьяченко С.В.
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ МОНИТОРИНГА И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА С ПОЗИЦИИ ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТИ 1091

Евсеев В.С., Аюпова И.О., Махота А.Ю., Давидюк М.А., Коростелев В.С.
ВЫЯВЛЕНИЕ ОЧАГОВ ПОРАЖЕНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ ПО ОРТОПАНТОМОГРАФИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕМЕНТОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 1095

Ефремов М.И., Илларионова К.Г., Краснова В.В., Шамитова Е.Н.
РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ИЗ КЛАССА ПРОИЗВОДНЫХ ТЕРПЕНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО СКРИНИНГА СПЕКТРОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ IN SILICO 1099

Кабирова Ю.А., Орлова М.Е., Марков М.А.
СИМУЛЯЦИЯ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В СЕРВИСЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБУЧЕНИЯ.....1102

Казанчи Ф.Б., Рубинина Э.Р.
IT-ПЛАТФОРМА ДЛЯ ВРАЧА АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГА АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА 1104

Копылов Д.В., Туляков М.Г., Борисов Н.А.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ОТОЛАРИНГОЛОГИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НОЗОЛОГИЙ 1106

Крылов В.В., Гринь А.А., Талыпов А.Э., Каранадзе В.А., Романенко Ю.В., Турлуев Ш.Н.
ЦИФРОВОЙ РЕЕСТР СЛУЧАЕВ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ И ПОЗВОНОЧНО-СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ 1113

Купкенова Л.М., Белоусова Е.Н., Нуриахметова Т.Ю., Файрушина И.Ф.
РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ «ТВОЙ АССИСТЕНТ ПО ПИТАНИЮ» ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА 1119

Курбанов С.В., Андриков Д.А.
РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ 1124

Лозовая В.В., Гусарова О.А.
ВНЕДРЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В РУТИННУЮ ПРАКТИКУ ВРАЧЕЙ-ЭНДОСКОПИСТОВ 1127

Медкова Ю.С., Царев Д.А., Киценко Ю.Е., Тян А.С.
РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА (ИИ) В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕННЫХ АПИКАЛЬНЫХ И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО ДАННЫМ КТ- ИССЛЕДОВАНИЯ 1135

Медкова Ю.С., Царев Д.А., Киценко Ю.Е., Тян А.С.
ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА (ИИ) В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ МР-ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ 1137

Милтых И.С., Зенин О.К., Горбаченко В.И.
ВНУТРИОРГАННОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ РУСЛО СЕЛЕЗЕНКИ: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ 1140

Мощин О.А., Ковалев М.С., Ковшин И.Г., Джавоян А.А., Кравченко А.Б., Никитина Н.Н.
МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ И МИКРОБИОТА КАК ИНСТРУМЕНТ ИНИЦИАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА 1144

Мощин О.А., Ковалев М.С., Ковшин И.Г., Джавоян А.А., Никитина Н.Н.
ОЦЕНКА РЕГИОНАЛЬНОГО ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА АССОЦИИРОВАННЫХ С ПТИЦАМИ МИКРООРГАНИЗМОВ 1147

Муртузалиев М.М., Закаригаева Е.М.
НЕЙРОННЫЕ СЕТИ МОГУТ ПОМОЧЬ В ЛЕЧЕНИЕ РАКА 1151

Полиданов М.А., Сухой Д.В.
СИСТЕМА ПОМОЩИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ПО ПРОГНОЗУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ 1154

Розанова О.И., Цыренжапова Е.К., Розанов И.С., Иванов А.А., Архипов Е.В.
ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В АНАЛИЗЕ ТРАВМАТИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ ТОПОГРАФИИ РОГОВИЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С КАТАРАКТОЙ.....1158

Русяева Н.В., Голодников И.И., Елфимова А.Р.
ГЕТЕРОГЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТИПОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ НА ОСНОВЕ АЛГОРИТМА МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ 1161

Соболева О.М., Заверуха В.А., Большанина Е.Е.
ПРИЛОЖЕНИЕ «МАСТОПЛЮС» ДЛЯ МОНИТОРИНГА ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 1168

Соловьев А.В., Зинченко В.В., Кудрявцев Н.Д.
МЕТОДОЛОГИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ОППОРТУНИСТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 1171

Сушилова А.Г., Бакулин И.Г.
РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ АЛГОРИТМА ОЦЕНКИ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ДАЛЬНЕЙШЕЙ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ 1175

Трифаненкова И.Г., Лекаркина М.А., Муравьева Г.В., Выдрина А.А., Меркулова Н.А., Леонова К.А., Новикова М.В.
РАЗРАБОТКА ПРОТОТИПА СЕРВИСА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ПО СНИМКАМ ГЛАЗНОГО ДНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 1178

Урусова Л.С., Лысухин Д.Д., Якимов Б.П., Пачуашвили Н.В., Порубаева Э.Э., Ковалева Е.В.
РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 1182

Чернядьев С.А., Штанова А.А.,Степина Д.А., Жиляков А.А., Приезжева Е.С.
ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ЯЗВ ЖКТ (AI FORREST) 1186

Шарифова Р.А., Яремин Б.И., Алекберов К.Ф.
РАЗРАБОТКА СЕРВИСА СОЗДАНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ АННОТИРОВАННЫХ ТРЕХМЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ПЕЧЕНИ ДЛЯ СОДЕЙСТВИЯ ПРИНЯТИЮ РЕШЕНИЯ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ХИРУРГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 1191

Шумелев Д.И., Калашникова М.Д.
РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ УЗЛОВ НА СНИМКАХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (СОЛУС КТ) НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ 1194

РАЗДЕЛ IV. ЛУЧШИЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ ПО СОЗДАНИЮ УСЛОВИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДДЕРЖКИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Вайленко Д.С., Мосягина Н.А., Кризская С.С., Плотникова Э.П., Давыдова Д.Д. Тертычный К.В.
«ВНИМАНИЕ ВСЕМ! ТРЕВОГА!» 1198

Долгушина А.И., Случанко А.С., Глебов М.К., Саенко А.А., Михайлуца В.С.
НОВОЕ МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ 1201

Зарицкая В.А., Андреев А.А., Белянина М.М., Коваль А.В., Кувалдин В.А.
ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕЗОТХОДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ УТИЛИЗАЦИИ СИЗОД НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ 1204

Злобина Е.А., Баженова Т.Д.
ДОСТУПНОСТЬ ПЛАНОВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ДЛЯ ЛЮДЕЙ, ПОПАВШИХ В ТРУДНУЮ ЖИЗНЕННУЮ СИТУАЦИЮ 1206

Зорин И.В., Зорина Р.А.
АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ 1208

Кантария Г.В., Макарьин В.А.
ЦЕНТР БЕЗОПАСНОЙ ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 1221

Магомедова У.А.
ШКОЛА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ 1224

Малюгин Б.Э., Колесник А.И., Югай Н.М.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 1240

Маркелова Е.В., Кузнецов А.С., Чепурнова Н.С., Кныш С.В.
ОЦЕНКА НЕЙРОКОГНИТИВНОГО СТАРЕНИЯ НА ФОНЕ СТРЕССА У ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА 1248

Мартусевич А.Г., Сметанина Е.А., Диркс И.И., Осокина М.П., Акулова А.В., Кузнецов Д.А., Мункуев И.О.
УСТРОЙСТВО, ФИКСИРУЮЩЕЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ, ДЛЯ ОТРАБОТКИ ХИРУРГИЧЕСКИХ НАВЫКОВ 1258

Матвеева Е.Л., Чехлова Л.Ю., Гасанова А.Г.
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ СИТУАЦИОННЫХ И ЦИКЛИЧЕСКИХ СПОРТИВНЫХ НАГРУЗКАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 1260

Мугизов А.М.
СЕРВИС ДЛЯ ПОИСКА МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ «MEDVERSE» 1272

Нехаенко Н.Е., Петрова Т.Н., Федорцов А.А., Деряева А.Г., Толбин А.А.
ВОРОНЕЖ – ГОРОД ЗДОРОВЬЯ 1275

Сагинбаев У.Р.
«ЮБИЛЕЙНЫЙ САНБЮЛЛЕТЕНЬ. 320 СПБ».....1279

Саевец В.В., Быковская К.В., Кузьмин Н.К., Маслова К.С., Самодуров С.И., Стуков О.Е., Ярина Л.В.
МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН С ОПУХОЛЬЮ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ОТ УСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ДО ПОЛНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ 1285

Топалова Ю.Г., Евдокимов Д.С., Иванова К.Н., Пономаренко В.А., Расмагина И.А., Стамболцян В.Ш., Сушилова А.Г., Цололо Я.Б.
СОВЕТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ – ФУНДАМЕНТ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НАУКИ 1292

Халафова Э.Т.
ПУТИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ МАНИФЕСТАЦИИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ ПРОЖИВАЮЩИХ В СОЦИАЛЬНЫХ ДОМАХ.....1296

Хитарьян А.Г., Орехов А.А., Османян А.Г., Людмирская Е,Б., Рудкова К.Е., Гаспарян А.С, Абдулрахман Б.М.
ФОРМИРОВАНИЕ НАУЧНЫХ И ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННЫХ ВЫЗОВОВ ДЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ».....1305

Чугунова Ю.А., Виницкая А.В.
СТАЖИРОВКА УЧАЩИХСЯ СПО В МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТАХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....1309

РАЗДЕЛ V. ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В МЕДИЦИНЕ

Владимирова Е.В., Сухарева М.С.
РАЗРАБОТКА СОСТАВА ИННОВАЦИОННОГО РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА И АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ.....1314

Вольхин Н.Н., Курчинский Д.Д., Бондарев Р.А., Смирнов Р.Р., Сергунова А.С.
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ ОСТЕОГЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМБИНАЦИИ, СОЗДАННОЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА И СРЕДСТВА С АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ.....1317

Воробьев К.А., Белый Н.В., Кокорина А.А., Товпеко Д.В.
РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ПРОТЯЖЕННЫХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....1321

Габолаева Н.А., Цирихова М.О., Датдеева З.А., Плиев С.З., Дулаев О.Т.
ПОЛЕПЕПТИДЫ В БОРЬБЕ С ЭПИЛЕПСИЕЙ 1326

Глушаков Р.И., Полосков А.И., Товпеко Д.В., Бунтовская А.С.
RGD-ПЕПТИД И САПРОПЕЛЕВЫЕ ГУМИНОВЫЕ ВЕЩЕСТВА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АКТИВАТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ РАН 1332

Гусев И.А.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕОПИАТНЫХ АНАЛОГОВ ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ РАННИХ КАРДИАЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ.....1339

Калюжная-Земляная Л.И., Кондратенко А.А., Руснак М.В., Околитенко М.С., Болгарчук О.О., Товпеко Д.В.
ВАРТОНОВ СТУДЕНЬ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА В СОЗДАНИИ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОГО ПРОДУКТА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 1345

Мелконян К.И., Асякина А.С.
РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА, АКТИВИРОВАННОГО БЕЛКОМ ТЕНАСЦИН С, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ РАН КОЖИ 1352

Николина А.Д., Зинина О.В.
РАЗРАБОТКА НАПИТКА С БЕЛКОВЫМ ГИДРОЛИЗАТОМ ДЛЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ 1355

Смахтина А.М., Маль Г.С., Чуланова А.А., Мишина Е.С.
ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК СПОСОБ УВЕЛИЧЕНИЯ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ.....1358

Чепурной М.Г., Бедарев В.Г., Понятков Д.О., Прокофьева П.И., Студеникин А.Д., Сычугова П.К.
ФИМОЗ У ДЕТЕЙ. МЕТОДИКА КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....1361

РАЗДЕЛ VI. ЖЕНЩИНА – УЧЕНЫЙ В МЕДИЦИНЕ

Бахрушина Е.О., Сахарова П.С., Михел И.Б., Никоненко М.С.
IN VITRO МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ СТАНДАРТИЗАЦИИ СТИМУЛОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ 1364

Белякова Е.Н.
ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА И ОЦЕНКИ МНОГОФАКТОРНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В МНОГОПРОФИЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ СТАЦИОНАРЕ.....1374

Бобровская Т.М.
СИСТЕМА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ
НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 1380

Брус Т.В.
БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИ
АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....1382

Гильмутдинова И.Р., Гребень А.И.
ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
ДЛЯ УСИЛЕНИЯ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА СТРОМАЛЬНО-
ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА
ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА 1390

Казанцева В.В.1, Мустакимова С.Р.
ОБНАРУЖЕНИЕ ОЧАГОВ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ПО ИЗОБРАЖЕНИЯМ МРТ
С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОННОЙ СЕТИ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....1395

Коденко М.Р.
СИСТЕМА ИМИТАЦИИ ПУЛЬСОВОГО ПОТОКА В КРУПНЫХ СОСУДАХ ДЛЯ
КТ-АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 1397

Корочина К.В.
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ОСТЕОАРТРИТА
КОЛЕННОГО СУСТАВА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА С РАЗРАБОТКОЙ ФЕНОТИП-
ОРИЕНТИРОВАННОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ.....1401

Кретова Е.А., Сиротченко Т.А.
МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ КЛЕТОК ЗРЕЛОГО ГРУДНОГО МОЛОКА
У ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА.....1410

Кривенцова Н.А.
МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ КЛЕТОЧНОСТИ КОСТНОГО МОЗГА
У ДЕТЕЙ ПРИ ПОМОЩИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
В СРАВНЕНИИ С ДАННЫМИ ТРЕПАНОБИОПСИИ.....1425

Лаптиева А.Ю., Андреев А.А.
ТЕХНОЛОГИЯ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ
ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ.....1428

Ларионова М.А.
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....1438

Манышева К.Б.
ПРОФИЛАКТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА У ЖЕНЩИН В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН.....1447

Мушкин А.Ю., Петухова В.В.
ТОРМОЖЕНИЕ ОСТЕОРЕЗОРБЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ОСТИТА 1449

Панина О.Ю.
ФАНТОМНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ И ДОСТУПНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРАКТИЧЕСКОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ 1469

Поспелова М.Л., Маханова А.М.
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 1473

Поспелова М.Л., Николаева А.Э.
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ВЕСТИБУЛО-АТАКТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....1481

Пугачев К.С., Фаттахова А.С.
VR–АНТИСТРЕСС. АВТОНОМНЫЙ VR-КОМПЛЕКС БОС РЕАБИЛИТАЦИИ ПТСР И БОРЬБЫ СО СТРЕССОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ BIG DATA И ML 1489

Самкович Е.В., Свистунова Е.М.
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОРГАНОСОХРАННОМ ЛЕЧЕНИИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ 1493

Стамболцян В.Ш., Асланов Б.И., Бакулин И.Г.
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ АНКЕТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА.....1500

Стенер В.А.
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ОНКОЛОГИЯ: КОМОРБИД-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПОИСК ФАКТОРОВ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЛЕГКИХ И КАНЦЕРОМАТОЗА ПЛЕВРЫ, С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ СТАДИЙНОСТИ ОНКОПРОЦЕССА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГРУППЫ РИСКА 1503

Хамидов М.А., Магомедова Л.Р., Абдулагатов И.М., Максумова А.М.
РАЗРАБОТКА СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ШОВНЫХ И ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ МЕТОДОМ АТОМНО-СЛОЕВОГО ОСАЖДЕНИЯ (АСО) 1505

Шульгина А.А.
ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ МОЙЯ-МОЙЯ 1514

Агиенко А.С., Цыганкова Д.П.
ПРОФИЛАКТИКА ОНЛАЙН 1516

Захаров Б.М., Ченегин Г.А., Бавлакова В. В.
СПОСОБ ЛИТЬЕВОГО ПРЕССОВАНИЯ БАЗИСОВ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ И ОРТОДОНТИЧЕСКИХ АППАРАТОВ ИЗ ПОЛИСУЛЬФОНА 1519

Давидович Н.В.
МИКРОБИОМ И ДЕТЕРМИНАНТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....1527

Карпын А.Б., Сахарова С.К., Афонина А.В.
ПРОЕКТ “NUT.RO” 1535

Котикова И.А., Шмилович А.А.
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АДИНАМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ С СОЧЕТАННЫМ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАДИЦИОННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ, ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ И ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ 1541

Лиманский А.Д.,Сирота Д.А.
РАЗРАБОТКА ГИБРИДНОГО МНОГОБРАНШЕВОГО ПРОТЕЗА ДЛЯ ОТКРЫТОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ.....1547

Логункова В.Г., Кузнецов А.В., Мазлум М.М.
ПРИМЕНЕНИЕ РАЗБОРНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ШАБЛОНОВ ПРИ ПОЛНОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ СНЕМЕДЛЕННОЙ НАГРУЗКОЙ.....1551

Михалевич С.И.,Креер С.А., Полешко А.Г., Василевич И.Б., Владимирская Т.Э., Волотовский И.Д.
ПРОЕКТ «ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ – КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ».....1555

Муха О.Ю., Калитин К.Ю.
БИОПОТЕНЦИАЛ-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ПОДХОД В ПОИСКЕ НОВЫХ НЕЙРОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА.....1559

Подпорин М.С., Колесников П.Ю., Царева В.В., Подпорина В.В.
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ, ТЕХНОЛОГИИ И ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОБРАЗЦА УСТРОЙСТВА ДЛЯ ДЕЗИНФЕКЦИИ И СТЕРИЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ В СУБКРИТИЧЕСКИХ И СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ СРЕДАХ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА 1564

Попов Г.А., Курочкина О.Н.
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВАЗОМОТОРНОГО РИНИТА, СВЯЗАННОГО С ТОПИЧЕСКИМИ ДЕКОНГЕСТАНТАМИ. ВОЗМОЖНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ 1574

Постольник А.А., Маркова Е.Ю., Сафоненко А.Ю., Кечин Е.В., Вепринский Д.В.
ОПТИМИЗАЦИЯ ОРТОПТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ
С СОДРУЖЕСТВЕННЫМ КОСОГЛАЗИЕМ 1588

Свенская Ю.И.
БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ НОСИТЕЛИ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ИНТРА-
И ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И ВАКЦИН ЧЕРЕЗ ВОЛОСЯНЫЕ ФОЛЛИКУЛЫ.....1593

Сауц А.В.
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ
ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ДЛЯ СИНТЕЗА И ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА (НА ПРИМЕРЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ) 1597

Кузнецова Ю.А., Чурилов Л.П.
ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ VASA VASORUM ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
АТЕРОСКЛЕРОЗА 1600

Шошорина М.С.
«РЕФЛЕКТИКА»: КОМПЬЮТЕРНАЯ РОЛЕВАЯ ИГРА, КАК ИНСТРУМЕНТ
ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ МЕНТАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ 1608

Туровец А.В., Лукашов Р.И.
ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ
АКТИВНОСТИ ВОДНО-СПИРТОВЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ТРАВЫ РАСТЕНИЙ РОДА
CIRSIUM.....1613

Ноздрачев Д.И., Краснов В.Н.
РАЗРАБОТКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ
РАЗГРАНИЧЕНИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ
В РАМКАХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО
РАССТРОЙСТВА.....1616

Подчиненова Д.В., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Олейник О.А.
БИОИМПЕДАНСНЫЙ АНАЛИЗ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА 1621

Озден К.А., Расаматов Б.Б.
ИННОВАЦИОННАЯ ВНУТРИРОТОВАЯ РН КАППА ДЛЯ МОТНИТОРИНГА
ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТОЭЗОФАГИАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....1625

Пашкова В.В.
ЛИЧНЫЙ ФАРМАЦЕВТ – О ЧЕМ ГОВОРЯТ ТВОИ СИМПТОМЫ.....1628

МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА

«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

ПРОРЫВНЫЕ ИДЕИ В РАЗВИТИИ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РЕШЕНИЯХ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И ПРОЕКТНЫХ КОМАНД

I



РАЗРАБОТКА СПОСОБА РЕКОНСТРУКЦИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ОБЛАСТИ ОРБИТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНДИВИДУАЛЬНОГО 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ, ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Абдулкеримов Т.Х.[1]

1. Ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний.

ВВЕДЕНИЕ

Травматические повреждения челюстно-лицевой области составляют от 6 до 16% всех травм, при этом отечественные авторы отмечают рост количества повреждений костей лица более чем в 2 раза. Эпидемиологические особенности челюстно-лицевой травмы значительно варьируют в разных странах, регионах одного государства и остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения. Переломы средней трети лица наиболее часто встречаются среди травматических поражений костей лицевого скелета, составляя до 70% от всех случаев. Согласно мировой статистике, лидирующими причинами травм костей лицевого скелета остаются дорожно-транспортные происшествия и бытовая травма, а также производственная, спортивная травма. Такие особенности, как близкое расположение жизненно важных анатомических структур, органа зрения, а также эстетическая значимость средней зоны лица и наличие рисков развития серьезных осложнений, формируют необходимость в высокой степени прецизионности работы хирурга, а также индивидуальном подходе к лечению данных больных. Сегодня цифровые технологии являются неотъемлемой частью большинства сфер деятельности человека, в том числе и медицины. Благодаря масштабной компьютеризации и автоматизации появился широкий спектр возможностей предоперационного планирования и моделирования, стало возможным говорить об индивидуализации подхода к лечению пациентов, в том числе с травматическими повреждениями костей средней трети лица.

Большие перспективы в решении задач по совершенствованию реконструктивных вмешательств при переломах костей средней зоны лица открывают аддитивные технологии, основанные на послойном воспроизведении объектов заданной геометрии. Распространенность переломов средней зоны лицевого скелета, высокие риски серьезных осложнений, а также необходимость особой точности и эстетичности проводимых работ в рассматриваемой зоне послужили основанием для выполнения настоящего исследования.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Предложен способ векторного измерения пространственного расположения структур средней зоны лица с применением цифровых технологий, апробирован на примере орбиты.

На основании анализа мультипланарных реконструкций (реформаций) лицевого скелета после цифровой трансформации КТ-изображений дефективных зон и перевода их в STL-формат впервые обосновано применение высокоточных физических моделей, изготовленных 3D-печатью методом селективного лазерного спекания полиамидных порошков.

Разработан способ индивидуализации титановых аугментов для замещения костных дефектов средней зоны лица с применением полученных по аддитивной технологии моделей (патент РФ на полезную модель № №218810 от 14.06.2023).

Доказано, что применение индивидуализированных титановых аугментов, изготовленных с помощью высокоточных физических моделей по аддитивной технологии, для замещения костных дефектов при хирургическом лечении пациентов с травматическими повреждениями верхней челюсти в области орбиты целесообразно и эффективно, имеет преимущества перед традиционными подходами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая важную эстетическую и социальную роль внешнего облика человека, проблема восстановления после таких травм, как переломы костей лица, побудили к постановке научной задачи - повысить точность подобных операций и тем самым улучшить качество жизни пациентов с подобными повреждениями. Среди различных путей достижения этой цели, особое внимание на себя обратила возможность использования трехмерного моделирования и 3D-печати, что, собственно, и явилось основой представленной работы.

В результате выполненного исследования удалось разработать алгоритм диагностики и лечения переломов верхней челюсти в области глазницы с применением 3D-моделирования и печати, а также запатентовать специальное устройство для изготовления индивидуальных пластин, замещающих дефект кости в месте перелома. Помимо того, что данный аппарат не имеет полных аналогов на рынке медицинских изделий, уникальность его заключается в том, что он позволяет за считанные минуты без особых усилий создавать пластины для закрытия костных дефектов индивидуально для каждого пациента, учитывая все особенности строения и костного рельефа оперируемой области. Более того, были выявлены и научно доказаны преимущества разработанного алгоритма перед стандартными подходами: с использованием 3D-технологий точность проводимых операций оказалась выше в 3,7 раз, и при этом средняя продолжительность операции сократилась в 1,4 раза – благодаря этим преимуществам было также достигнуто сокращение срока пребывания в стационаре и периода восстановления пациентов с рассмотренным видом травм.

Применение цифровых технологий диагностики и лечения совместно с трехмерной печатью является прогрессивной методикой, способствующей развитию научно-технического прогресса в сфере Российского здравоохранения, а разработанное устройство для индивидуализации аугментов представляет собой уникальный продукт, не имеющий прямых аналогов и способный конкурировать как на внутреннем, так и на внешнем рынках медицинских изделий.

Результаты исследования были внедрены не только в практическое здравоохранение, но и в образовательные программы Уральского и Тюменского государственных медицинских университетов. Стоит отметить, что данная работа не только демонстрирует возможности применения компьютерных технологий в медицине, но и приоткрывает занавес возможностей развития этого направления перед молодыми учеными, позволяя им находить новые пути реализации цифровых решений в медицине.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Абдрашитова А.Б., Салеев Р.А. Временная нетрудоспособность пациентов при травмах челюстно-лицевой области // Российский стоматологический журнал. 2019. №3. – С. 133-139
2. Ахроров А., Пулатова Б. Лечение пострадавших с травмами скуловой кости и дуги при помощи использования малоинвазивных методов // Общество и инновации, 2021. №2(2). - С. 289-295
3. Арутюнов С.Д., Леонтьев В.К., Цимбалистов А.В., Дробышев А.Ю., Барденштейн Л.М., Харазян А.Э., Рапута А.С., Царев В.Н. Профессиональные риски хирургического и ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами лица и челюстей (обзор литературы) // Актуальные проблемы медицины. 2020. №2. – С. 285-303
4. Багатурия Г.О. Перспективы использования 3D-печати при планировании хирургических операций // Медицина: теория и практика. 2016. №1. – С. 26-28
5. В. П. Николаенко, Ю. С. Астахов. Орбитальные переломы / В. П. Николаенко, Ю.С. Астахов, под ред. А. Ф. Бровкина, Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2012. 436 с.
6. Ванин А.А. Рынок медизделий: основные факторы на рынке медизделий для остеосинтеза // Ремедиум. 2020. №4-6. – С. 92-94
7. Волков А.Г. Лечение переломов верхней стенки верхнечелюстной пазухи // РО. 2018. №5 (96). – С. 20-22
8. Гветадзе Р.Ш., Тимофеев Д.Е., Бутова Валентина Гавриловна, Жеребцов А.Ю., Андреева С.Н. Цифровые технологии в стоматологии // Российский стоматологический журнал. 2018. №5. – С. 224-228
9. Гущина М.Б., Афанасьева Д.С. Посттравматический энофтальм: проблемы диагностики и реабилитации // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019. №4. – С. 252-256
10. Дубров В.Э., Зюзин Д.А., Кузькин И.А., Щербаков И.М., Донченко С.В., Сапрыкина К.А. Применение метода конечных элементов при моделировании биологических систем в травматологии и ортопедии // Российский журнал биомеханики. 2019. №1. – С. 140-152
11. Дьяченко Д.Ю., Дьяченко С.В. Применение метода конечных элементов в компьютерной симуляции для улучшения качества лечения пациентов в стоматологии: систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник. 2021. №5. – С. 98-116
12. Епифанов С.А., Апостолиди К.Г., Ахинян Э.К. Реконструкция нижней стенки глазницы при помощи миниинвазивных технологий // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018. №4. - С. 71-74;
13. Епифанов С.А., Поляков А.П., Ребрикова И.В., Дорохин Д.В., Шапран С.О. Послеоперационные дефекты верхней челюсти // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018. №4. – С. 132-136
14. Журавлёв В. П. Актуальность организации экстренной медицинской помощи больным с травмой черепно челюстно лицевой области / В. П. Журавлёв, Д. П. Самохвалов, М. М. Бухер // Уральский медицинский журнал. — 2010. — № 4(69). — с. 40-43.
15. Казинская Н.В., Дергачева Н.Н., Бузовкина Е.А., Сморчкова А.С., Аиткулова Л.И., Гараев С.Р., Аллахвердян В.И., Шараева Я.В. Сравнительный анализ клинических проявлений и методов диагностики перелома нижней стенки орбиты у детей и взрослых // Вестник СМУС74. 2019. №3 (26). – С. 25-28

16. Карасева В.В. Применение компьютерной томографии в обследовании, диагностике и планировании стоматологической реабилитации пациентов с огнестрельными ранениями челюстно-лицевой области // Вятский медицинский вестник. 2019. №2 (62). – С. 30-34
17. Карпищенко С. А., Ярёменко А. И., Болознева Е. В. [и др.] Особенности компьютерной томографии для применения в навигационном оборудовании при операциях в челюстно-лицевой области // Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae. — 2019. — № 1(25). — С. 34-49.
18. Карякин Н.Н., Шубняков И.И., Денисов А.О., Качко А.В., Алыев Р.В., Горбатов Р.О. Правовое регулирование изготовления изделий медицинского назначения с использованием 3D-печати: современное состояние проблемы // Травматология и ортопедия России. 2018. №4. – С. 129-136
19. Кириленко С.И., Ковалев Е.В., Дубровский В.В., Гуринович В.А. Первый опыт применения технологии 3d-печати, в качестве предоперационного планирования, у пациента с патологией краниовертебральной области // Медицинские новости. 2020. №8 (311). – С. 49-51
20. Копорушко Н.А., Мишинов С.В., Ступак В.В. Клинические результаты реконструктивных нейрохирургических вмешательств на черепе с использованием компьютерного моделирования и трехмерной печати // Политравма. 2020. №3. – С. 54-64
21. Кривенко Н. В., Петренко В. А., Журавлев В. П., Клевакин А. Ю. Экономический эффект хирургического лечения пострадавших с повреждениями верхней челюсти // Проблемы стоматологии. 2010. №5. – С. 34-35.
22. Кулаков А. А., Неробеев А. И., Рогинский В.В., Бельченко В.А., Дробышев А. Ю., Топольницкий О. З., Иванов С. Ю., Медведев Ю. А., Никитин А. А., Дурново Е. А., Минкин А. У., Сысолятин П. Г., Байриков И. М., Лепилин А. В., Яременко А. И., Брайловская Т. В., Б. И. С. Клинический протокол медицинской помощи при острой травме тканей лица, головы и шеи / Б. И. С. Кулаков А. А., Неробеев А. И., Рогинский В.В., Бельченко В.А., Дробышев А. Ю., Топольницкий О. З., Иванов С. Ю., Медведев Ю. А., Никитин А. А., Дурново Е. А., Минкин А. У., Сысолятин П. Г., Байриков И. М., Лепилин А. В., Яременко А. И., Брайловская Т. В., Москва:, 2014. 59 с.
23. Лебедев М.В., Захарова И.Ю. Междисциплинарный подход в оказании помощи пациентам с патологией челюстнолицевой области в условиях центра челюстнолицевой хирургии // Здоровье и образование в XXI веке. 2021. №6. – С. 261-267
24. Мальчикова Л.П., Виссарионов В.А., Сакович В.П., Саблин И.В. Роль компьютерной томографии в диагностике переломов носо-лобно-решетчато-верхнечелюстно-скулового комплекса // Тр. VI съезда Стоматологической ассоциации России. - М.: Б. и., 2000. - С. 321-322
25. Матвеева Л.Г., Козель Ю.Ю., Косенкова Е.Л. Цифровые императивы адаптации системы здравоохранения России к условиям пандемии: роль промышленности // Вестник Академии знаний. 2021. №4 (45). - С. 191-197
26. Медведев В.Э., Фролова В.И., Дробышев А.Ю. Психопатологические расстройства у пациентов с травмами челюстно-лицевой области // Архивъ внутренней медицины. 2016. №S1. – С. 74-75;
27. Мишинов С.В., Ступак В.В., Копорушко Н.А. Краниопластика: обзор методик и новые технологии в создании имплантатов. Современное состояние проблемы // Политравма. 2018. №4. – С. 82-89;
28. Николаев В.А., Николаев А.А. Опыт и перспективы использования технологий виртуальной, дополненной и смешанной реальности в условиях цифровой транс-

формации системы здравоохранения // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2020. №2 (40). – С. 35-42
29. Офтальмология. Национальное руководство под ред. Т. Х. П. Аветисов С. Э., Егоров Е. А., Мошетова Л. К., Нероев В. В., Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 944 с.
30. Павлова О.Ю., Серова Н.С., Давыдов Д.В., Шилова М.В. Лучевая диагностика в оценке послеоперационных состояний при травма орбиты. REJR 2018; 8(3):149-154.
31. Попов Н.В., Ищенко Е.А., Новикова Е.В., Лиманова Л.В. Цифровые данные компьютерной томографии как фундамент развития цифровых методов реконструкции костной ткани человека // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2019. №3 (39). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/tsifrovye-dannye-kompyuternoy-tomografii-kak-fundament-razvitiya-tsifrovyh-metodov-rekonstruktsii-kostnoy-tkani-cheloveka
32. Походенько-Чудакова И.О., Савич А.О. Новые направления исследований по использованию имплантационных материалов в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии // Вятский медицинский вестник. 2021. №1 (69). – С. 91-95
33. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 14.06.2006 №487 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с переломом черепа и лицевых костей, последствием перелома черепа и костей лица».
34. Пшеницына Е.С., Мартынова И.В. Неотложная помощь при травмах глаза и его придаточного аппарата // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2018. №3. – С. 49-58
35. Самохвалов Д. П., Журавлёв В. П., Петренко В. А., Николаева А. Н. Анализ картины переломов челюстно-лицевой области в городе Екатеринбурге // Уральский медицинский журнал. — 2011. — № 5(83). — с. 103-107
36. Симультанная vs двухэтапная хирургия при хроническом риносинусите и вторичной адентии верхней челюсти по данным опросников SNOT-22 и HADS / А. Ю. Овчинников, А. М. Панин, К. Н. Мустафадзе [и др.] // Российская оториноларингология. — 2022. — № 21 (1). — С. 42-50.
37. Слувко Е. Л. Контузии органа зрения // Астраханский вестник экологического образования. 2015. № 31 (1). С. 189–196.
38. Смелкина Н.А. Реконструкция анатомических структур на основе статистической модели формы / Н.А. Смелкина, Р.Н. Косарев, А.В. Никоноров, И.М. Байриков, К.Н. Рябов, А.В. Авдеев, Н.Л. Казанский // Компьютерная оптика. - 2017. - Т. 41, № 6. - С. 897-904.
39. Старковский К.И., Рубежов А.Л., Яременко А.И. Оценка возможности применения остеофиксаторов из сплавов титана с модифицированными поверхностями в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии // Вятский медицинский вестник. 2021. №2 (70). – С. 47-51
40. Стерлёва Е.А., Михайлюта А.Г., Иванюта С.О. Анализ инновационных технологий XXI века в стоматологии // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral». 2020. №5. – С. 50-55
41. Трунин Д.А. Оптимизация лечения больных с острой травмой средней зоны лица и профилактика посттравматических деформаций. Автореф. дисс. … д-ра мед. наук: 14.00.21; [Место защиты: Московский мед. стомат. инст. им. Н.А. Семашко]. – М., 1998. – 34с.

42. Хассан М.А., Ховрин А.А., Митрошенков П.Н., Кантемиров О.И., Щербовских А.Е. Трехмерное моделирование рентгенологического изображения лицевого скелета в реконструктивной хирургии дефектов лица. Голова и шея 2017; 1: 13-17.
43. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство под ред. А. И. Неробеева, А. А. Кулакова, Т. Г. Робустовой, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 928 с.
44. Хомутинникова Н.Е., Дурново Е.А., Мишина Н.В., Высельцева Ю.В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с переломами нижней стенки орбиты. Стоматология. 2018;97(5). - С. 54-58.
45. Черезова Н. И. Значение CAD/CAM-технологий в эктопротезировании челюстно-лицевой области (обзор литературы) // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2021. №3 (51). – С. 92-97
46. Шаргородский А.Г. Морфофункциональные нарушения у пострадавших с переломами костей лица // Смоленский медицинский альманах. 2020. №3. – С. 8-13
47. Шеин Е.А. Материалы для изделий высокотехнологичной медицинской помощи [Электронный ресурс]. URL: https://viam.ru/review/5202.
48. Яриков А.В., Горбатов Р.О., Денисов А.А., Смирнов И.И., Фраерман А.П., Соснин А.Г., Перльмуттер О.А., Калинкин А.А. Применение аддитивных технологий 3d-печати в нейрохирургии, вертебрологии, травматологии и ортопедии // Клиническая практика. 2021. №1. – С. 90-104
49. Яриков А.В., Фраерман А.П., Леонов В.А., Столяров И.И., Гунькин И.В., Цыганков А. М. Хирургия дефектов черепа: обзор современных методик, материалов и аддитивных технологий // Амурский медицинский журнал. 2019. №4 (28). – С. 65-77
50. Abdullah K. A., Reed W. 3D printing in medical imaging and healthcare services // Journal of Medical Radiation Sciences. 2018. Т. 65. № 3.
51. Ahmad R. The Role of Digital Technology and Artificial Intelligence in Diagnosing Medical Images: A Systematic Review // Open Journal of Radiology. 2021. № 01 (11).
52. Aimar A., Palermo A., Innocenti B. The Role of 3D Printing in Medical Applications: A State of the Art // Journal of Healthcare Engineering. 2019. Т. 2019.
53. Alasady M. S. et al. Evaluation of using titanium mesh in the reconstruction of traumatic orbital floor fracture // Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology. 2020. № 2 (14).
54. Al-Khdhairi O. B. H., Abdulrazaq S. S. Is Orbital Floor Reconstruction with Titanium Mesh Safe? // Journal of Craniofacial Surgery. 2017. № 7 (28). С. p692–p694.
55. Allison J. R., Kearns A., Banks R. J. Predicting orbital fractures in head injury: a preliminary study of clinical findings // Emergency Radiology. 2020. № 1 (27).
56. Al-Moraissi E. A., Thaller S. R., Ellis E. Subciliary vs. transconjunctival approach for the management of orbital floor and periorbital fractures: A systematic review and meta-analysis // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2017. № 10 (45).
57. Al-Qattan M. M., Al-Qattan Y. M. «Trap door» Orbital Floor Fractures in Adults: Are They Different from Pediatric Fractures? // Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open. 2021.
58. Amin D. et al. Review of Orbital Fractures in an Urban Level I Trauma Center // Craniomaxillofacial Trauma & Reconstruction. 2020. № 3 (13).
59. Andrades P. et al. Characterization of the orbital volume in normal population // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2018. № 4 (46).
60. Aslan F., Ozen O. Correlation of Clinical Findings with Computed Tomography in Orbital Traumas // Journal of Craniofacial Surgery. 2019. № 7 (30).

61. Banerjee A. et al. Rounding of the inferior rectus muscle as an indication of orbital floor fracture with periorbital disruption // Journal of Otolaryngology. 2007. № 3 (36).
62. Barcic S. et al. Comparison of preseptal and retroseptal transconjunctival approaches in patients with isolated fractures of the orbital floor // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2018. № 3 (46). С. 388–390.
63. Bittermann G. et al. Orbital reconstruction: Prefabricated implants, data transfer, and revision surgery // Facial Plastic Surgery. 2014. № 5 (30).
64. Bose S. et al. Additive manufacturing of biomaterials // Progress in Materials Science. 2018. (93). С. 45–111.
65. Brennan P. A., Schliephake H., Ghali G. E. Maxillofacial Surgery / L. C. P. A. Brennan, H. Schliephake, G. E. Ghali, 3rd ed., St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017. 1623 p.
66. Brix F., Lambrecht J. T. Individuelle Schädelmodellherstellung auf der Grundlage computertomographischer Informationen. // Fortschritte der Kiefer- und Gesichts-Chirurgie. 1987. (32).
67. Bronstein J. A. et al. Surgical Approach to Orbital Floor Fractures: Comparing Complication Rates Between Subciliary and Subconjunctival Approaches // Craniomaxillofacial Trauma & Reconstruction. 2020. № 1 (13).
68. Carvalho M. F. de et al. Validity of computed tomography in diagnosing midfacial fractures // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2021. № 4 (50).
69. Causbie J. et al. Complications following orbital floor repair: Impact of intraoperative computed tomography scan and implant material // Facial Plastic Surgery and Aesthetic Medicine. 2020. № 5 (22).
70. Chepurnyi Y. et al. Reliability of orbital volume measurements based on computed tomography segmentation: Validation of different algorithms in orbital trauma patients // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2020. № 6 (48).
71. Chouinard A. F., Troulis M. J., Lahey E. T. The Acute Management of Facial Fractures // Current Trauma Reports. 2016. Т. 2. № 2.
72. Chung C. M. et al. A retrospective computed tomography analysis of maxillary fractures and the clinical outcomes of their unreduced parts // Archives of Craniofacial Surgery. 2019. № 6 (20).
73. Chunhua S., Guangqing S. Application and Development of 3D Printing in Medical Field // Modern Mechanical Engineering. 2020. № 03 (10).
74. Cohen L. M., Shaye D. A., Yoon M. K. Isolated Orbital Floor Fracture Management: A Survey and Comparison of American Oculofacial and Facial Plastic Surgeon Preferences // Craniomaxillofacial Trauma & Reconstruction. 2019. № 2 (12).
75. Cornelius C. P. et al. Prediction of surface area size in orbital floor and medial orbital wall fractures based on topographical subregions // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2021. № 7 (49). С. 598–612.
76. Costa P. J. C. et al. Late complication associated with the treatment of orbital floor fracture with titanium mesh // Journal of Craniofacial Surgery. 2018. № 6 (29).
77. Costan V. V. et al. The value of titanium mesh in cranio-maxillofacial reconstructive surgery // Revista de Chimie. 2019. № 8 (70)
78. Düzgün S., Sirkeci B. K. Comparison of post-operative outcomes of graft materials used in reconstruction of blow-out fractures // Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi. 2020. № 4 (26).
79. Ebrahimi A. et al. Enophthalmos and Orbital Volume Changes in Zygomaticomaxillary Complex Fractures: Is There a Correlation Between Them? // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2019. № 1 (77). С. 134.e1-134.e9.

80. El-anwar M. W., El-anwar M. W. Zygomaticomaxillary Complex Fracture as an Orbital Wall Fracture // Surgical Case Reports. 2020.
81. Fan D. et al. Progressive 3D Printing Technology and Its Application in Medical Materials // Frontiers in Pharmacology. 2020. T. 11.
82. Felding U. N. A. Blowout fractures - clinic, imaging and applied anatomy of the orbit // Danish Medical Journal. 2018. № 3 (65).
83. Filatova A., Tarasova T. Testing and Introduction of Medical Products Manufactured by Selective Melting // Materials Today: Proceedings. 2019. (11). C. 300–304.
84. Fueger F. G. et al. The roentgenologic evaluation of orbital blow-out injuries // Plastic and Reconstructive Surgery. 1967. № 2 (39). C. 214.
85. Ganesh P. et al. Traditional Versus Virtual Surgery Planning of the Fronto-Orbital Unit in Anterior Cranial Vault Remodeling Surgery // The Journal of craniofacial surgery. 2021. № 1 (32).
86. Gellrich N. C. et al. Complex reconstructions in the facial and cranial regions // Unfallchirurg. 2021. T. 124. № 10.
87. Ghosh S. K., Narayan R. K. Fractures involving bony orbit: A comprehensive review of relevant clinical anatomy // Translational Research in Anatomy. 2021. T. 24.
88. Goelz L. et al. Retrospective cohort study of frequency and patterns of orbital injuries on whole-body ct with maxillofacial multi-slice ct // Tomography. 2021. № 3 (7).
89. Gómez Roselló E. et al. Facial fractures: classification and highlights for a useful report // Insights into Imaging. 2020. T. 11. № 1.
90. Gordon A. A., Tran L. T., Phelps P. O. Eyelid and orbital trauma for the primary care physician // Disease-a-Month. 2020. № 10 (66).
91. Gospe S. M., Bhatti M. T. Orbital Anatomy // International Ophthalmology Clinics. 2018. № 2 (58).
92. Haleem A., Javaid M. Role of CT and MRI in the design and development of orthopaedic model using additive manufacturing // Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma. 2018. № 3 (9). C. 213–217.
93. Hartwig S. et al. Clinical outcome after orbital floor fracture reduction with special regard to patient's satisfaction // Chinese Journal of Traumatology - English Edition. 2019. № 3 (22).
94. Harun W. S. W. et al. A review of powder additive manufacturing processes for metallic biomaterials // Powder Technology. 2018. (327). C. 128–151.
95. Hayder G., Ismael W. The Evaluation of Complications of Titanium Mesh Reconstruction in Orbital Floor Fractures // Iraqi Postgraduate Medical Journal. 2021. № 1 (20).
96. Holmes S. Post-Traumatic Orbital Reconstruction: Anatomical Landmarks and the Concept of the Deep Orbit // 50 Landmark Papers every Oral & Maxillofacial Surgeon Should Know. 2020.
97. Homer N., Huggins A., Durairaj V. D. Contemporary management of orbital blowout fractures // Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2019. T. 27. № 4.
98. Hoşal B. M., Beatty R. L. Diplopia and enophthalmos after surgical repair of blowout fracture // Orbit. 2002. № 1 (21).
99. Hu S., Colley P. Surgical Orbital Anatomy // Seminars in Plastic Surgery. 2019. № 2 (33).
100. Huang L. K. et al. Evaluation of concomitant orbital floor fractures in patients with head trauma using conventional head CT scan: A retrospective study at a level II trauma center // Journal of Clinical Medicine. 2019. № 11 (8).
101. Hwang K., Oh S. Y. Orbital Roof Blowout Fracture With an Intact Orbital Rim: A Case Report. // Eplasty. 2020. (20).

102. Ibanez L. et al. CT features of posttraumatic vision loss // American Journal of Roentgenology. 2021. Т. 217. № 2.
103. Indications for Surgery of Orbital Floor Fractures: A Retrospective Analysis Based on CT Images // Sosyo. 2020. № 3 (11).
104. International Standard BS EN ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for cytotoxicity: in vitro methods. 2009. № October 2009 (3 Ed).
105. Iqbal A. et al. The Role of MDCT and 3D computed tomography in the assessment of maxillofacial fractures and their types: a tertiary care hospital experience // Journal of Fatima Jinnah Medical University. 2020. № 03 (14).
106. Ishida K. Evolution of the surgical approach to the orbitozygomatic fracture: From a subciliary to a transconjunctival and to a novel extended transconjunctival approach without skin incisions // Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2016. № 4 (69).
107. Janfaza P., Nadol J. B. Jr., Galla R. J., Fabian R. L. Surgical anatomy of the head and neck / P. Janfaza, J. B. Nadol Jr, R. J. Galla, R. L. Fabian, Harvard University Press, 2012. 932 p.
108. Jansen J. et al. The advantages of advanced computer-assisted diagnostics and three-dimensional preoperative planning on implant position in orbital reconstruction // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2018. № 4 (46). С. 715–721.

МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ГНАТИЧЕСКОЕ УСТРОЙСТВО

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проектная команда: Александров А.В.[1]

1. Аспирант кафедры стоматологии.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертонус жевательных мышц (ГЖМ) характеризуется наличием глубокой, иррадиирущей в окружающие ткани мышечной боли, которая может приобретать хронический, затяжной характер. Наличие миалгии жевательной мускулатуры является ведущей причиной боли в челюстно-лицевой области неодонтогенного характера (Орлова О., 2009). При этом следует отметить, что пациенты предъявляют жалобы на боль в 53-88% случаев, а объективные симптомы нарушения работы сустава встречаются у 9% населения. Несмотря на то, что гипертонус жевательных мышц может являться одним из факторов (предикторов) развития патологии височно-нижнечелюстного сустава, на сегодняшний день причинно-следственная связь не доказана. Однако, по данным отечественной и зарубежной литературы, имеются исследования, посвященные изучению взаимосвязи между патологией височно-нижнечелюстного сустава и мышечным гипертонусом.

При нарушении работы мышц возникает неприятная, иррадиирущая, хроническая боль, приводящая впоследствии к развитию гипертонуса жевательных мышц. Лечение вышеуказанной патологии является достаточно трудной задачей для врача-стоматолога. В течение нескольких десятилетий стоматологическое лечение ГЖМ было направлено на нормализацию положения суставного диска и оптимизацию окклюзионных взаимоотношений. Существующие ортопедические, ортодонтические и физиотерапевтические методы не всегда эффективны, обоснованы, при этом частота обострений достигала 70% случаев, так как данная терапия проводилась без учета воздействия на механизмы этиопатогенетического развития вышеуказанной патологии, а иной раз даже приводила к необратимым изменениям зубного ряда (Постников М.А., 2020). На сегодняшний день научно доказано, что состояние височно-нижнечелюстного сустава, окклюзия зубов и положение суставного диска не настолько важны при развитии гипертонуса жевательных мышц. Основной упор необходимо делать на воздействие жевательной мускулатуры, на расслабление мышечной ткани и купирование хронической боли в мышцах (Орлова О., 2009; Булычева Д.С., 2021).

Гипертонус жевательных мышц зачастую является причиной целого ряда патологических симптомокомплексов, обусловливающих не только стоматологические проблемы, но и другие заболевания. При данной патологии лечение должно быть направлено как на восстановление физиологических параметров, снижение гиперактивности мышечной ткани, так и на нормализацию активности жевательной мускулатуры. Лечение должно проводиться комплексно совместно с врачами смежного профиля – психотерапевтами и неврологами. Взаимодействие болевого синдрома и гиперактивности формирует порочный круг, заключающийся в усугублении патологического процесса и гиперактивности жевательных мышц (Сойхер М.И., 2014).

Следует также отметить высокую распространенность дисфункции жевательных мышц у пациентов с сопутствующей патологией в виде детского церебрального паралича, в их клинической ситуации проблема наличия гипертонуса жевательных мышц, а также атрофии жевательных мышц играет первоочередную роль, так как от степени выраженности патологии зависит возможность приема пищи, речеобразовательная функции, стоматологическое здоровье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанное многофункционального гнатическое устройство – важная часть лечения пациентов с патологией жевательной мускулатуры, дополняющая имеющиеся методы лечения патологии височно-нижнечелюстного сустава, так как обеспечивает адаптацию двигательной части всего сложного механизма, обеспечивающего жевательную функцию человека.

Использование устройства открыло новые пути в функциональной реабилитации пациентов с патологией жевательной мускулатуры, а также в диагностике функционального состояния на основании объективных физических данных в виде внутриполостного давления в устройстве.

Дальнейшие работы по разработке гнатического устройства направлены на разработку системы обратной связи и оптимизации дизайна внутриротовой части для обеспечения максимальной эффективности.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. А. А. Воробьев, Ю. А. Македонова, А. В. Александров, Е. Ю. Зозуля. Патент № 2744236 C1 Российская Федерация, МПК A61C 7/36, A61C 7/00. Гнатическое устройство: № 2020116273: заявл. 27.04.2020 : опубл. 04.03.2021/
2. Македонова Ю. А. Клинический случай успешного комбинированного воздействия на спастичность жевательной мускулатуры у пациента с ДЦП/ А. А. Воробьев, Д. Ю. Дьяченко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 4(80). – С. 161-170.
3. Македонова Ю. А. Обоснование применения пневмотренажера-роторасширителя у больных с гипертонусом жевательных мышц / Ю. А. Македонова, А. А. Воробьев, А. Н. Осыко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 12. – С. 72-78.
4. Македонова Ю. А. Первый опыт применения пневмотренажера-роторасширителя в ежедневной практике врача-стоматолога / Ю. А. Македонова, А. А. Воробьев, I. Yavuz [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2021. – № 4. – С. 25-31.
5. Македонова Ю.А. Диагностика гипертонуса жевательных мышц на стоматологическом приеме. / Ю. А. Македонова, А. А. Воробьев, А. Н. Осыко [и др] // Эндодонтия Today. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 190-199. – DOI 10.36377/1683-2981-2021-19-3-190-199.
6. Македонова Ю.А. Ультразвуковое исследование анатомии жевательных мышц при их гипертонусе / Ю. А. Македонова, Е. В. Венскель, А. Н. Осыко [и др] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 35-39. – DOI 10.19163/1994-9480-2023-20-2-35-39

ОДЕЖДА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Организация: СПб ГБУЗ КБ Святителя Луки.

Проектная команда: Альпин Д.М.[1], Ким Г.И.[2]

1. Врач уролог;

2. Врач кардиохирург, кандидат медицинских наук, CEO «Expert Opinion», CEO «Ace Crew», лауреат Молодежной Премии Правительства Санкт-Петербурга, лауреат премии «Молодой специалист года».

АННОТАЦИЯ

Цель и назначение: облегчить послеоперационный период для пациентов с ограниченной мобильностью, после операции, снизить риск осложнений механического генеза.

Комфорт и поддержка: одной из основных характеристик нашей одежды является обеспечение комфорта и поддержки для пациентов в период восстановления. Материалы и дизайн специально разработаны для облегчения этого процесса.

Уникальные особенности: наша одежда имеет уникальные характеристики, такие как антимикробные свойства, простоту надевания или регулируемые элементы.

Рекомендации и инструкции: в комплекте пациентам прилагается иллюстрированная инструкция и рекомендации по использованию одежды, чтобы они могли максимально эффективно воспользоваться всеми ее преимуществами.

Качество и безопасность: мы уделяем особое внимание качеству и безопасности нашей послеоперационной одежды. Разработан специальный дизайн и используются экологические перебарываемых материалы.

Поддержка медицинского персонала: наша одежда также упрощает работу медицинского персонала при уходе за пациентами как в больнице, так и в домашних условиях.

ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационная одежда разработана так, чтобы обеспечивать комфорт и поддержку пациентам в период восстановления после хирургических вмешательств. Она может помочь уменьшить боли и дискомфорт, способствовать правильной циркуляции крови и ускорить процесс заживления.

Послеоперационная одежда может помочь защитить операционные раны от инфекций, травм и раздражения. Это особенно важно в случае хирургических вмешательств, связанных с кожей, мышцами и костями.

Одежда, разработанная специально для пациентов в послеоперационном периоде, обычно более мягкая, удобная и легкая для надевания. Это может значительно улучшить комфорт пациентов и уменьшить стресс, связанный с операцией.

Использование подходящей послеоперационной одежды может помочь пациентам быстрее восстановиться, что, в свою очередь, может сократить время пребывания в больнице и уменьшить затраты на медицинское обслуживание.

Многие модели послеоперационной одежды легко стираются и обеспечивают простой уход. Это важно для пациентов и медицинского персонала.

Послеоперационная одежда также облегчает работу медицинскому персоналу, позволяя им удобно обслуживать пациентов и следить за состоянием операционных ран.

Некоторые типы послеоперационной одежды способствуют профилактике осложнений, таких как тромбоз или перегибание суставов, что особенно важно после некоторых операций.

Актуальность и научная новизна. В современной российской медицинской практике акцент смещается с простого лечения на обеспечение полного цикла ухода за пациентом. Послеоперационная одежда играет важную роль в поддержке комфорта и восстановления пациентов после операции, что отражает заботу о них.

Медицинский персонал в России также все больше начинает обращать внимание на оптимизацию процессов и сокращение затрат. С использованием качественной послеоперационной одежды пациенты могут быстрее восстанавливаться, что, в свою очередь, снижает затраты на длительное пребывание в больнице и дополнительное лечение.

Современные технологии и материалы позволяют разработать послеоперационную одежду с улучшенными характеристиками, такими как влагоотведение и антимикробные свойства, что способствует лучшему восстановлению пациентов.

Послеоперационная одежда также может быть использована для профилактики различных осложнений после операции, таких как тромбоз и другие. Это актуально в соответствии с современными стандартами медицинской практики.

Сертификация и стандартизация медицинских изделий становятся все более строгими и детализированными, что поднимает качество и безопасность послеоперационной одежды.

Кроме того, современная послеоперационная одежда может облегчить работу медицинскому персоналу, упростив процесс ухода за пациентами и отслеживания состояния послеоперационных ран.

Таким образом, актуальность и новизна использования послеоперационной одежды в России продолжают расти, подчеркивая важность этой составляющей современной медицинской практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производство и внедрение послеоперационной одежды – это сложный, но перспективный процесс, который требует тщательной разработки и выполнения нескольких ключевых шагов. Идея послеоперационной одежды состоит в создании специализированной одежды для пациентов после хирургических операций с целью обеспечения комфорта, поддержки восстановления и профилактики осложнений. Тема производства послеоперационной одежды крайне актуальна в России и в мире, с учетом оптимизации затрат на уход за пациентами и профилактику осложнений.

Для успешного запуска проекта по послеоперационной одежде необходимо:

1. Тщательно исследовать рынок и потребности клиентов.
2. Разработать функциональный и эргономичный дизайн.
3. Создать технологию производства с учетом инновационных материалов и технологий.
4. Обеспечить соответствие стандартам качества и безопасности.
5. Провести тестирование и сбор обратной связи.
6. Запустить производство и контролировать его качество.
7. Разработать маркетинговую стратегию и установить партнерские отношения с медицинскими учреждениями.
8. Предоставить обучение медицинскому персоналу.

9. Активно следить за обратной связью и работать над улучшением продукта.
10. Рассмотреть возможности расширения ассортимента и роста бизнеса.

На данный момент нами уже пройдены следующие этапы: исследование рынка и потребностей клиентов, разработка концепции и дизайна, технологическая разработка, прототипирование и тестирование.

Запуск проекта по послеоперационной одежде требует тщательной подготовки, долгосрочной стратегии и постоянной ориентации на потребности пациентов и медицинского персонала. Успех в этой сфере может привести к улучшению ухода за пациентами после операций и созданию ценных медицинских решений.

РАЗРАБОТКА ГИДРОГЕЛЕЙ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ, АНТИМИКРОБНЫМ И РЕГЕНЕРАТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ

Организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

Проектная команда: Андрусенко Е.В.[1]

1. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии

ВВЕДЕНИЕ

Кожа, самый большой орган человеческого тела, составляет ≈ 10% массы тела. Она состоит из трех слоев: эпидермиса, дермы и гиподермы. Выполняя барьерную функцию, кожа непрерывно подвергается воздействию различных факторов внешней среды.

По времени заживления раны разделяют на острые раны и хронические. Небольшие по площади и глубине острые механические раны, вызванные случайными травмами и порезами, обычно заживают в течение нескольких недель в ходе нормального процесса регенерации. Но вследствие хронизации раневого процесса из-за особенностей повреждений (обширные термические ожоги, комбинированные повреждения, минно-взрывная травма), микробной контаминации или имеющейся коморбидности (нейроэндокринные расстройства, нарушение микроциркуляции и т.д.), заживление может занять три месяца и более [1]. По сравнению с нормальным процессом заживления ран, такие процессы для хронических ран более сложны и серьезны, также стоит отметить, что хронические раны склонны рецидивировать. Таким образом, лечение подобных повреждений кожи является серьезной проблемой современной медицины. Длительное воспаление, недостаточный ангиогенез и присоединение инфекции является тяжелой экономической нагрузкой на здравоохранение, при этом хронический болевой синдром и психические изменения, требующие дополнительного лечения и реабилитации, повышают сроки и стоимость лечения.

Таким образом актуальной задачей на сегодняшний день является разработка раневых покрытий, значительно уменьшающих время заживления за счет устранения сопутствующих мешающих факторов.

В настоящее время существует несколько подходов к лечению хронических ран. Ниже приведены способы, указаны их преимущества и недостатки

1. Санация раны – это клинический подход к удалению нежизнеспособных тканей раневого ложа на любом этапе заживления раны. Данная процедура может быть выполнена хирургическим путем, с помощью повязки, личинками, ферментами, полисахаридными шариками или гидрогелями [1]. Все методы проявляют одинаковую активность, но процесс санации должен выполняться клиническими специалистами. Если нежизнеспособная ткань удалена не полностью, то может возникнуть повреждение окружающих тканей, и процесс санации придется повторить. Однако удаление слишком большого количества тканей может привести к потере части жизнеспособных участков, что приведет к увеличению времени заживления. Кроме того, пациенты могут испытывать боль во время и после процедуры.

Эффективность данного метода варьируется от одного пациента к другому. Также стоит отметить, что процесс санации может оказаться дорогостоящим подходом к лечению.

2. Гипербарическая оксигенация. Данный метод основан на использовании специальной кислородной камеры, в которой на пациента воздействует кислород под высоким давлением для повышения его концентрации в крови в области раны [2]defined as those wounds which fail to proceed through an orderly process to produce anatomic and functional integrity, are a significant socioeconomic problem. A wound may fail to heal for a variety of reasons including the use of corticosteroids, formation of squamous cell carcinoma, persistent infection, unrelieved pressure, and underlying hypoxia within the wound bed. Hypoxia appears to inhibit the wound healing process by blocking fibroblast proliferation, collagen production, and capillary angiogenesis and to increase the risk of infection. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT. Этот метод наиболее предпочтителен для лечения диабетических язв. Было показано, что гипербарическая кислородная терапия улучшает и сокращает процесс заживления ран в тех случаях, когда реваскуляризация поврежденной ткани невозможна. Однако применение гипербарической оксигенотерапии требует дорогостоящего специализированного оборудования.

3. Ультразвуковая и электромагнитная терапия. Ультразвуковая терапия использует звуковые волны для облегчения боли за счёт согревания области раны. Побочные эффекты ультразвуковой терапии включают повреждение или ожог эндотелиальных тканей. Данные эффекты могут возникнуть, когда параметры процесса не оптимизированы в соответствии с конкретными потребностями пациента. Другой метод лечения ран – электромагнитная терапия. Такой подход основан на применении слабых электромагнитных волн с частотами от 30 до 70 ГГц. В данном методе также происходит снятие болевого синдрома в области раны [3]a non-invasive complementary therapeutic technique is claimed to possess analgesic properties. We reviewed the clinical studies describing the pain-relief effect of MWT. Medline-based search according to review criteria and evaluation of methodological quality of the retrieved studies was performed. Of 13 studies, 9 of them were randomized controlled trials (RCTs. Использование этого метода предложено для лечения венозных трофических ран и пролежней, а также последствий хирургического вмешательства. Однако, клинически не доказано, что ультразвуковая или электромагнитная терапия существенно влияют на процесс заживления ран [3,4] a non-invasive complementary therapeutic technique is claimed to possess analgesic properties. We reviewed the clinical studies describing the pain-relief effect of MWT. Medline-based search according to review criteria and evaluation of methodological quality of the retrieved studies was performed. Of 13 studies, 9 of them were randomized controlled trials (RCTs.

4. Терапия ран отрицательным давлением также известна как вакуумная терапия (VAC) [5]. В данном методе используется воздухонепроницаемая повязка, через которую трубкой, подсоединенной к насосу, удаляются воздух и жидкость. Отрицательное давление также увеличивает кровоток вокруг раны. Такой подход можно использовать как в первичных, так и в вторичных методах лечения. Но VAC-терапия обычно используется только в медицинских учреждениях. Также процедура лечения ограничивает подвижность пациента и может вызывать дискомфорт из-за шума.

5. Кожная пластика. Кожные лоскуты обычно пересаживают на раны, которые не могут закрыться за счет краевой эпителизации. При этом методе донорскую кожу берут с другой части тела пациента, либо трансплантат получают от донора-человека или синтетически [6]. Однако такой подход требует опыта медицинских работников в полностью оборудованных медицинских учреждениях. Более того, операции по пересадке кожи обычно являются дорогостоящими.

6. Раневые повязки. Для лечения ран были разработаны различные раневые повязки, покрытия, которые представляют собой пенки, пленки, наночастицы и тд. Такие изделия

являются недорогими и обеспечивают защиту от внешних воздействий. Для ран, у которых естественный процесс эпителизации протекает нормально, достаточно использовать повязки барьерного типа (марли, тампоны итд); но для хронических ран возможно инфицирование патогенной микрофлорой, в результате чего процесс заживления может затянуться. Таким образом, правильное клиническое ведение становится обязательным для минимизации осложнений во время заживления ран. Идеальные повязки не только закрывают и защищают пораженный участок, но также могут создать оптимальную влажную среду в месте раны. Передовые способы лечения ран включают неинвазивный мониторинг заживления, обезболивание и контролируемое высвобождение агентов, способствующих регенерации, восстановлению и уменьшению рубцов. Концепция «влажного» заживления, предложенная Джорджем Винтером, произвела революцию в лечении ран, и фокус методов перевязки сместился с традиционных сухих пассивных продуктов (марли, бинты и т.д.) на чувствительные материалы, способствующие поддержанию водного баланса.

Таким образом, **научная новизна проекта** заключается в разработке полифункциональных гидрогелевых повязок, подходящих для лечения хронических ран различной этиологии.

Цель проекта – разработка гидрогелей, обладающих антибактериальным, антимикробным и регенеративным действием для местного лечения кожных покровов.

В рамках проекта планируется решение следующих конкретных задач:

1. Проведение водно-спиртовой экстракции как индивидуальных лекарственных растений, так и их смесей, оптимизация условий экстракции;
2. Приготовление гидрогелей, содержащих экстракты лекарственных растений и изучение их физико-химических и биологических свойств;
3. Изучение эффективности полученных гидрогелей: доклиническая и клиническая апробация;
4. Подбор составов природных глубоких эвтектических растворителей и условий экстракции;
5. Проведение экстракции природными глубокими эвтектическими растворителями как индивидуальных лекарственных растений, так и их смесей, оптимизация условий экстракции;
6. Приготовление гидрогелей, содержащих экстракты лекарственных растений в ПГЭР и изучение их физико-химических и биологических свойств;
7. Изучение эффективности полученных гидрогелей: доклиническая и клиническая апробация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования были получены экстракты растений методом водно-спиртовой экстракции, и на их основе приготовлены гидрогели. Разработанные гидрогели обладают совместимыми свойствами для контролируемого высвобождения фитоэкстрактов и могут использоваться в качестве повязки для ускорения заживления ран различной этиологии. В результате проведенных исследований установлено, что полученные гели имеют высокую активность в отношении: Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Klebsiella sp., Proteus mirabilis, Providencia spp, Acinetobacter. Подбор композиций на основе растительных экстрактов позволяет адресно разрабатывать гидрогели, которые будут действовать на повреждения различной этиологии, а также обладать антимикробной и противовирусной активностью.

Клиническая апробация полученных гидрогелей показала их высокую эффективность вне зависимости от этиологии ран. Более того, было проведено сравнение с имеющимися на рынке продуктами: Suprasorb H, Hydrocoll, Comfeel Plus. Разработанный нами гель оказался более универсальны для применения, так как данные повязки предназначены для неинфицированных ран, также подобные продукты предназначены для лечения только определенного типа ран.

Проект имеет практическую направленность, поскольку в результате его окончательного выполнения ожидается создание гидрогелей с экстрактами лекарственных растений, содержащих биологически активные вещества, и природными эвтектическими растворителями. Такое сочетание предполагает синергию компонентов и усиление антимикробных, антибактериальных и ранозаживляющих свойств и значительное сокращение сроков лечения. Более того экстракция природными глубокими эвтектическими растворителями (ПГЭР) проста в исполнении, компоненты для ПГЭР, растительное сырье и состав основы гидрогеля дешевы, а сам процесс приготовления технологически прост.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Edwards J., Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers // Cochrane Database Syst. Rev. Wiley, 2010. № 1.
2. Thackham J.A., McElwain D.L.S., Long R.J. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review // Wound Repair Regen. John Wiley & Sons, Ltd, 2008. T. 16, № 3. C. 321–330.
3. Usichenko T.I. и др. Low-Intensity Electromagnetic Millimeter Waves for Pain Therapy // Evidence-Based Complement. Altern. Med. Hindawi, 2006. T. 3, № 2. C. 201–207.
4. Siddiqui N.A. и др. Optimization of ultrasound-assisted parthenolide extraction from Tarchonanthus camphoratus leaves using response surface methodology: HPTLC and cytotoxicity analysis // Arab. J. Chem. Elsevier, 2021. T. 14, № 6. C. 103194.
5. Dumville J.C. и др. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. John Wiley and Sons Ltd, 2013. T. 2013, № 1.
6. Shevchenko R. V., James S.L., James S.E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction // J. R. Soc. Interface. The Royal Society, 2010. T. 7, № 43. C. 229–258.
7. Lu K. и др. Adipose-derived stem cells (ADSCs) and platelet-rich plasma (PRP) loaded gelatin/silk fibroin hydrogels for improving healing in a murine pressure ulcer model // Chem. Eng. J. Elsevier, 2021. T. 424. C. 130429.
8. Kaisang L. и др. Adipose-derived stem cells seeded in Pluronic F-127 hydrogel promotes diabetic wound healing // J. Surg. Res. J Surg Res, 2017. T. 217. C. 63–74.
9. Aljghami M.E., Saboor S., Amini-Nik S. Emerging Innovative Wound Dressings // Ann. Biomed. Eng. Ann Biomed Eng, 2019. T. 47, № 3. C. 659–675.
10. Natesan S. и др. Bilayer hydrogel with autologous stem cells derived from debrided human burn skin for improved skin regeneration // J. Burn Care Res. J Burn Care Res, 2013. T. 34, № 1. C. 18–30.
11. Preman N.K. и др. Bioresponsive supramolecular hydrogels for hemostasis, infection control and accelerated dermal wound healing // J. Mater. Chem. B. The Royal Society of Chemistry, 2020. T. 8, № 37. C. 8585–8598.
12. Yoon D.S. и др. Cell recruiting chemokine-loaded sprayable gelatin hydrogel dressings for diabetic wound healing // Acta Biomater. Acta Biomater, 2016. T. 38. C. 59–68.

13. Roy D.C. и др. Ciprofloxacin-loaded keratin hydrogels reduce infection and support healing in a porcine partial-thickness thermal burn // Wound Repair Regen. Wound Repair Regen, 2016. Т. 24, № 4. С. 657–668.
14. Coelho J. и др. Echinacea purpurea (L.) Moench: Chemical Characterization and Bioactivity of Its Extracts and Fractions // Pharmaceuticals. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2020. Т. 13, № 6. С. 1–16.
15. Gawron-Gzella A. и др. Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Sanguisorba officinalis L. Extracts // Pharm. Chem. J. Nature Publishing Group, 2016. Т. 50, № 4. С. 244.
16. Augustynowicz D., Latté K.P., Tomczyk M. Recent phytochemical and pharmacological advances in the genus Potentilla L. sensu lato – An update covering the period from 2009 to 2020 // J. Ethnopharmacol. Elsevier, 2021. Т. 266. С. 113412.
17. Wang D. и др. Phytochemical Composition, Antioxidant Activity and HPLC Fingerprinting Profiles of Three Pyrola Species from Different Regions // PLoS One. Public Library of Science, 2014. Т. 9, № 5. С. e96329.
18. Szewczyk K. и др. Phenolic composition of the leaves of pyrola rotundifolia l. And their antioxidant and cytotoxic activity // Molecules. MDPI AG, 2020. Т. 25, № 7.
19. Abbott A.P. и др. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures // Chem. Commun. The Royal Society of Chemistry, 2003. № 1. С. 70–71.
20. Smith E.L., Abbott A.P., Ryder K.S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications // Chem. Rev. American Chemical Society, 2014. Т. 114, № 21. С. 11060–11082.
21. Choi Y.H. и др. Are Natural Deep Eutectic Solvents the Missing Link in Understanding Cellular Metabolism and Physiology? // Plant Physiol. Oxford Academic, 2011. Т. 156, № 4. С. 1701–1705.
22. Grønlien K.G., Pedersen M.E., Tønnesen H.H. A natural deep eutectic solvent (NADES) as potential excipient in collagen-based products // Int. J. Biol. Macromol. Elsevier, 2020. Т. 156. С. 394–402.
23. Oulahal N., Degraeve P. Phenolic-Rich Plant Extracts With Antimicrobial Activity: An Alternative to Food Preservatives and Biocides? // Front. Microbiol. Frontiers Media S.A., 2022. Т. 12. С. 753518.
24. Panzella L. Natural Phenolic Compounds for Health, Food and Cosmetic Applications // Antioxidants 2020, Vol. 9, Page 427. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2020. Т. 9, № 5. С. 427.
25. Ferreira I.C.F.R., Martins N., Barros L. Phenolic Compounds and Its Bioavailability: In Vitro Bioactive Compounds or Health Promoters? // Adv. Food Nutr. Res. Academic Press, 2017. Т. 82. С. 1–44.
26. Ruesgas-Ramón M., Figueroa-Espinoza M.C., Durand E. Application of Deep Eutectic Solvents (DES) for Phenolic Compounds Extraction: Overview, Challenges, and Opportunities // J. Agric. Food Chem. American Chemical Society, 2017. Т. 65, № 18. С. 3591–3601.
27. Dai Y. и др. Natural deep eutectic solvents as a new extraction media for phenolic metabolites in carthamus tinctorius L. // Anal. Chem. American Chemical Society, 2013. Т. 85, № 13. С. 6272–6278.
28. García A. и др. Extraction of phenolic compounds from virgin olive oil by deep eutectic solvents (DESs) // Food Chem. Elsevier, 2016. Т. 197. С. 554–561.
29. Chen F. и др. A modified strategy to improve the dissolution of flavonoids from Artemisiae Argyi Folium using ultrasonic-assisted enzyme-deep eutectic solvent system // J. Chromatogr. A. Elsevier, 2023. Т. 1707. С. 464282.

30. Xia G.H., Li X.H., Jiang Y. hang. Deep eutectic solvents as green media for flavonoids extraction from the rhizomes of Polygonatum odoratum // Alexandria Eng. J. Elsevier, 2021. Т. 60, № 2. С. 1991–2000.
31. Le N.T. и др. Green solvents-based rutin extraction from Sophora japonica L. // J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants. Elsevier, 2023. Т. 36. С. 100508.
32. Kaur R., Arora S. ALKALOIDS-IMPORTANT THERAPEUTIC SECONDARY METABOLITES OF PLANT ORIGIN. 2015.
33. Cao H. и др. Chemopreventive effects of berberine on intestinal tumor development in Apcmin/+ mice // BMC Gastroenterol. BioMed Central, 2013. Т. 13, № 1. С. 1–9.
34. Kurek J., Kurek J. Alkaloids - Their Importance in Nature and for Human Life // Alkaloids - Their Importance Nat. Hum. Life. IntechOpen, 2019.
35. Duan L. и др. Comprehensive Evaluation of Deep Eutectic Solvents in Extraction of Bioactive Natural Products // ACS Sustain. Chem. Eng. American Chemical Society, 2016. Т. 4, № 4. С. 2405–2411.
36. Takla S.S. и др. Green techniques in comparison to conventional ones in the extraction of Amaryllidaceae alkaloids: Best solvents selection and parameters optimization // J. Chromatogr. A. Elsevier, 2018. Т. 1567. С. 99–110.
37. Espino M. и др. NADES-mediated folk plant extracts as novel antifungal agents against Candida albicans // J. Pharm. Biomed. Anal. Elsevier, 2019. Т. 167. С. 15–20.
38. Motallebi M. и др. Naringenin: A potential flavonoid phytochemical for cancer therapy // Life Sci. Pergamon, 2022. Т. 305. С. 120752.
39. Stabrauskiene J. и др. Naringin and Naringenin: Their Mechanisms of Action and the Potential Anticancer Activities // Biomed. 2022, Vol. 10, Page 1686. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2022. Т. 10, № 7. С. 1686.
40. Chen L., Huang G. The antiviral activity of polysaccharides and their derivatives // Int. J. Biol. Macromol. Elsevier, 2018. Т. 115. С. 77–82.
41. Gao C. и др. Extraction and preliminary purification of polysaccharides from Camellia oleifera Abel. seed cake using a thermoseparating aqueous two-phase system based on EOPO copolymer and deep eutectic solvents // Food Chem. Elsevier, 2020. Т. 313. С. 126164.
42. Jablonsky M. и др. Investigation of Total Phenolic Content and Antioxidant Activities of Spruce Bark Extracts Isolated by Deep Eutectic Solvents // Cryst. 2020, Vol. 10, Page 402. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2020. Т. 10, № 5. С. 402.
43. Xu B.J., Chang S.K.C. A Comparative Study on Phenolic Profiles and Antioxidant Activities of Legumes as Affected by Extraction Solvents // J. Food Sci. John Wiley & Sons, Ltd, 2007. Т. 72, № 2. С. S159–S166.
44. Zhu H. и др. Morinda citrifolia L. leaves extracts obtained by traditional and eco-friendly extraction solvents: Relation between phenolic compositions and biological properties by multivariate analysis // Ind. Crops Prod. Elsevier, 2020. Т. 153. С. 112586.
45. Миронов А.Н. Б.Н.Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К, 2012. 642–657 с.
46. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes *.

РАЗРАБОТКА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ РЕСПИРАТОРОВ И ХИРУРГИЧЕСКИХ МАСОК С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПОКРЫТИЕМ НА ОСНОВЕ ТИТАНОВЫХ НАНОПЛЕНОК

Организация: ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проектная команда: Асадулаева З.М.[1], Абдулагатов И.М.[2], Рагимов Р.М.[3], Абдуллаева Н.М.[4]

1. Студентка 5 курса лечебного факультета;
2. Доктор технических наук, профессор;
3. Доктор медицинских наук, профессор;
4. Кандидат биологических наук.

ВВЕДЕНИЕ

С развитием экономики, машиностроения, активной индустриализации общества все острее встает вопрос о загрязнении окружающей среды, что в сущности ведет к появлению опасных биологических отходов, инфекций, антибиотико-резистентных микроорганизмов. На сегодняшний день мы не можем быть полностью уверены в средствах индивидуальной защиты, о чем свидетельствует и ситуация в связи с пандемией COVID-19. Маски – наиболее универсальный метод защиты, однако многие исследования в различных странах мира, в том числе и в России в 2020 году показали их недостаточную эффективность: поскольку они задерживают на своей поверхности патогенные микроорганизмы из воздуха человек сам становится источником и распространителем инфекции (колонизация бактерий на их поверхности), т.к. под маской формируется благоприятная среда для их развития, что приводит к необходимости их частой смены (разовые). Статистика также показывает, что в связи с ношением медицинских масок медицинский персонал более подвержен заражению. Испытания широко применяемых на сегодняшний день масок N95 (где «N» означает «не маслостойкий» и «95» эффективность фильтра 95% для частиц NaCl в аэрозоле диаметром 300 нм при потоке 85 л/мин) показали, что они не гидрофобные, а это означает, что если поверхность масок загрязняется инфицирующими агентами, то микроорганизмы могут проникнуть через защитный слой вместе с каплями пота, жидкости и т.д. Учитывая вышеизложенные факты, мы можем сказать, что респираторы и маски, или фильтрующие элементы ИВЛ аппаратов (мембран), осажденные нанопленками TiO2 и Al2O3, легированными углеродом и ванадием, с высокой антибактериальной активностью на основе АСО, позволяют избежать колонизации бактерий на их поверхности, их накопления в фильтрах, могут получить широкое назначение в различных медицинских сферах (поликлинические, инфекционные, хирургические, пульмонологические и др.), а также в местах массового скопления людей.

На сегодняшний день разработано множество различных способов получения антибактериальных нанопокрытий оксида титана, цинка, алюминия и других бактерицидных материалов на поверхности различных материалов. Наиболее известные из них: спекание золь-гель растворов [1-6], химическое осаждения из газовой фазы, известный на западе как Chemical Vapor Deposition (CVD) [7-9], физическое осаждение из газовой фазы, которое известно на западе как Physical Vapor Deposition (PVD) [8,9], погружение в раствор [1,2,10-13], навинчивание стекла spin-on glass (SOG) [9,14],оксиды металлов [3,9], полимерные на-

нотрубки [8,15] и др. Однако каждый из этих способов осаждения имеет свои значительные технологические ограничения. Например, золь-гель метод используется для получения нанотрубок TiO2 [3], но равномерное смачивание большой площади поверхности (особенно пористые материалы, фильтры или мембраны) представляет собой значительную и постоянную проблему для этого метода. Подходы для нанесения покрытий на основе жидкости или растворителя могут работать и коммерчески использоваться для ограниченных продуктов и страдают от проблем совместимости с растворителем, включая смачивание и растворение субстрата. Более того, при этом возникает проблема утилизации обработанного раствора (экологическая проблема), а это дополнительная затрата энергии. Проблема смачиваемости приводит к неоднородности покрытия (качество покрытия ухудшается), а также в процессе покрытия растворенные газы образуют пузырьки между раствором и твердой поверхностью материала, а это нарушение технологического процесса осаждения. PVD – это прямолинейный (направленный) метод осаждения, который не допускает конформного осаждения на шероховатой поверхности или пористых материалах, из которых изготавливаются фильтры. А в CVD-процессах истощение прекурсоров часто ограничивает равномерное покрытие на больших площадях из-за неравномерного распределения прекурсоров по всему объему. Из-за ограничений этих традиционных методов трудно изготовить нано-покрытия с гладкими внешними поверхностями и однородными стенками контролируемой толщиной в нанометровом масштабе. Процессы нанесения пленок из паровой фазы (PVD и CVD), включая плазменное воздействие на поверхность при атмосферном давлении, в настоящее время масштабируются до скоростей, требуемых для обработки с высокой пропускной способностью, однако они часто страдают от неоднородной модификации поверхности из-за ограничений прямолинейности нанесения и доставки прекурсоров [16-20].

Все эти методы были в последние годы подробно исследованы для обработки поверхности различных изделий (в том числе медицинских, см., например, [1-20]), однако эти и другие технологии, основанные на жидкой фазе требуют трудоемких этапов сушки и/или отверждения, отсюда значительный дополнительный расход энергии и большое количество отходов, требующих утилизации. Однородность описанных процессов нанесения часто не идеальна, что приводит к нежелательным изменениям характеристик самого материала и может серьезно ограничить их практическое применение. Поэтому возникает необходимость в новых методах нанесения неорганического конформного покрытия на поверхности со сложной структурой и топологией, таких как фильтры, мембраны, порошки, которые могут улучшить характеристики самого материала для новых приложений и значительно расширить область применения традиционной технологии для новых функциональных систем. Таким образом, используя упомянутые методы сложно и практически невозможно точно регулировать толщину и состав полученных пленок или концентрацию легируемых атомов. Также, этими методами сложно (невозможно) наносить конформные покрытия на подложки с большой удельной поверхностью, как фильтры или порошки.

Методы атомно-слоевое осаждение (АСО) и молекулярно-слоевое осаждение (МСО), которые будут использованы в данном проекте для получения нанопокрытий на поверхности фильтрующих материалов с целью усиления их антибактериальных свойств, позволяют в значительной степени преодолеть практически все эти трудности, описанные выше. Преимущества предлагаемого нами подхода:

1) контроль толщины осаждаемых пленок на уровне ангстремов;

2) контроль состава осаждаемой пленки на атомарном уровне;

3) высокая конформность на наноуровне;

4) равномерность осаждения на дисперсных материалах (порошках) и шероховатых поверхностях;

5) низкий уровень дефектов на пленках (высокое качество пленок);

6) относительно низкая температура процесса осаждения на поверхность материала масок и фильтрующих элементов (катриджов) респиратора;

7) легкая коммерциализация (покрытия партиями в больших количествах);

8) экологически чистый процесс (минимум выбросов вредных веществ в атмосферу, нет жидких токсичных отходов, требующих утилизации).

Кроме того, АСО как технология, основанная на паровой фазе, может полностью диффундировать в пористые структуры (мембраны и фильтры, трещины и т.д.), обеспечивая конформные и однородные покрытия (внутренние поверхности пор, которые в свою очередь позволяют точно контролировать свойства поверхности или регулировать размеры пор на молекулярном уровне (т.е. сделать их бактерицидными, например).

Проблема, решаемая в рамках данного проекта, является более общей и имеет ряд других медицинских приложений (назначений), например, в случае биомедицинских устройств, таких как катетеры, протезы, имплантаты, защитные маски и одежда, привязочные материалы и т.д., – микробное заражение их поверхностей может привести к серьезной инфекции. Следовательно, существует значительный интерес к разработке антимикробных материалов и поверхностей для применения в области здравоохранения и биомедицинских приборов, пищевой промышленности и индустрии личной гигиены

Целью данного проекта является разработка респираторов и хирургических масок нового поколения как средства антибактериальной и противовирусной защиты населения посредством нанесения нано покрытий из TiO2 и Al2O3, легированных углеродом и ванадием, методом атомно-слоевого осаждения (АСО), что позволит не только задерживать бактерии и вирусы на поверхности материала, но и уничтожать их.

Задачи по проекту:

1) Наладка технологии нанесения нанопокрытий на фильтрующие материалы –порошки, пористые мембраны, внутреннюю поверхность пор мембран и фильтров для ИВЛ-аппаратов и медицинских масок (респираторов), для очисти воздуха в местах массового скопления людей (медицинских помещениях, школах, детских садах, домах престарелых и т.д.), чтобы улавливать и убивать находящиеся в воздухе бактерии и вирусы, используя технологию АСО из газовой фазы.

2) Исследование физико-химических основ, а также выявления механизма антибактериальной активности нанопленок на основе TiO2 и Al2O3, легированных углеродом и ванадием, на различные штаммы микроорганизмов.

3) Сравнение бактерицидных свойств респираторов, фильтрующий материал (порошок или мембрана) которого покрыт нано пленками TiO2 и Al2O3, легированных углеродом и ванадием, с помощью АСО, с целью выявления влияния легирования нано пленок TiO2 и Al2O3 углеродом и ванадием, усиливая их антибактериальную активность при естественном (дневном) свете.

Для оценки антибактериальной активности в качестве тестовых штаммов нами будут использованы музейные штаммы и клинические изоляты бактерий с множественной лекарственной устойчивостью S. aureus, M. luteus, B. cereus, K. pneumonia, P. aeruginosa, E. coli и Pr. vulgaris, предоставленные Казанским институтом эпидемиологии и микробиологии. Оценка будет проводиться методом параллельных полос согласно стандартам AATCC (AATCC test method 100 – 1999); контроль – стандартными антисептиками; дыхательная активность – в XTT-тесте или с помощью флуоресцентного красителя SYTOX GREEN (Kim et al., PlosOne 2015); количественная оценка флоры –подсчетом КОЕ методом Drop plate (Herigstad et al., 2005, Baidamshina et al, Sci Rep, 2017), как на универсальных (LB, TSB, Muller Hinton), так и на дифференциальных средах (среда Эндо для кишечных бактерий,

среда с цетримидом для синегнойной палочки, маннитол –солевая среда для стафилококка и др.). Поверхность материалов до и после нанесения антибактериального слоя, после кратковременного/долговременного контакта с бактериями будет исследоваться сканирующей электронной микроскопией (в центре аналитической микроскопии КФУ), атомно-силовой микроскопией для характеристики шероховатости поверхности и оценки устойчивости к биообрастанию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе нами уже проведено исследование методики нанесения ультратонких нанопленок TiO2 и Al2O3 на поверхность полипропиленового материала, используемого для изготовления респираторов и текстильного материала для обычных хирургических масок на основе технологии низкотемпературного АСО с контролируемой толщиной.

Показана необходимость изучения фотокаталитических и антибактериальных свойств покрытий TiO2, легированных углеродом и ванадием (TiVxOy, TiO2-xCx, TiVxCyOz). Хотя для TiO2 существует много преимуществ по сравнению с другими полупроводниковыми фотокатализаторами, его ширина запрещенной зоны 3,0-3,4 эВ ограничивает применение в ультрафиолетовой (УФ) области электромагнитного спектра (≤387,5нм). Поэтому разработка активного диоксида титана в видимой области света является одной из ключевых задач в области фотокатализа полупроводников. В данном проекте мы предлагаем использовать методы АСО и МСО для получения тонких функциональных покрытий с продвинутыми фотокаталитическими свойствами для усиления антибактериальных свойств TiO2 путем легирования ванадием (TiVxOy), углеродом (TiO2-xCx) и одновременно ванадием и углеродом (TiVxCyOz) для усиления их фотокаталитических свойств в видимой части спектра (дневной свет, т.е. за счет возобновляемой энергии).

Подробные исследования антибактериальных материалов в настоящее время продолжаются для выявления природы антибактериальной активности TiVOx и факторов, влияющих на механизм повышения антибактериальной активности.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. George S.M., Yoon B., Hall R.A., Abdulagatov A.I., Gibbs Z.M., Lee Y., Seghete D., Lee B.H.. Molecular Layer Deposition of Hybrid Organic-Inorganic Films, Book chapter in “ALD of Nanostructured Materials” edited by N. Pinna & M. Knez, Wiley-VCH, U.S.A., 2011.
2. Lee B.H., Yoon B., Abdulagatov A.I., Hall R.A., George S.M.. Growth and Properties of Hy-brid Organic-Inorganic Metalcone Films Using Molecular Layer Deposition Techniques. Adv. Funct. Mater., 2013, 23(5), 532-546.
3. Abdulagatov A.I., Terauds K.E., Travis J.J., Cavanagh A.S., Raj R., George S.M.. Pyrolysis of Titanicone Molecular Layer Deposition Films as Precursors for Conducting TiO2/ Carbon Compo-site Films. J. Phys. Chem. C. 2013. Vol.117. Issue 34. pp.17442–17450.
4. Periasamy P., Guthrey H., Abdulagatov A.I., Ndione P.F., Berry J.J., George S.M., Parilla A.P., Ginely D.S., O’Hayre R.P., Metal-Insulator-Metal Diodes: Role of the insulator layer on the diode performance. Adv. Mater., 2013. Vol. 25. Issue 9. pp.1301-1308.
5. Abdulagatov A.I., George S.M.. Thermal Atomic Layer Etching of Silicon Nitride Using an Oxidation and “Conversion Etch” Mechanism. J. Vac. Sci. Technol. A. 2020, 38(022607) Edi-tor’s Pick.

6. K. Ashurbekova, K. Ashurbekova, I. Saric, E. Modin, M. Petravić, I. Abdulagatov, A. Abdulagatov, M. Knez, Molecular Layer Deposition of Hybrid Siloxane Thin Films by Ring Open-ing of Cyclic Trisiloxane (V3D3) and Azasilane, RSC Chemical Science, 2020, принять в печать
7. S.V. Sapozhnikov, N.V. Shtyrlin, A.R. Kayumov, A.E. Zamaldinova, A.G. Iksanova, E.V. Nikitina, E.S. Krylova, D.Yu. Grishaev, K.V. Balakin, Y.G. Shtyrlin New quaternary ammonium pyridoxine derivatives: synthesis and antibacterial activity, Medicinal Chemistry Research. – 2017. – P.1-15.
8. A. R Kayumov, E.J. Trizna, M.N. Yarullina, F.S. Akhatova, E.V. Rozhina, R.F. Fakhrullin, A.M. Khabibrakhmanova, A.R. Kurbangalieva, M. I. Bogachev, Complex interbacterial interac-tions in mixed biofilms as a key determinant of their antimicrobial treatment efficac, Bio Rxiv. – 2018. – p. 334516
9. I. Sharafutdinov, Z. Shigapova, M. Baltin, N. Akhmetov, M. Bogachev, A. Kayumov, HtrA protease from Bacillus subtilis suppresses the bacterial fouling of the rat skin injuries. BioNano-Science. – 2016 – V.6(4). – P.564-567.
10. А.И. Абдулагатов, Кр. Ашурбекова, К.А. Ашурбекова, Р. Амашаев, М.Х. Рабаданов, И.М. Абдулагатов, Молекулярно – слоевое осаждение и термические превращения титан (алюминий) – ванадиевых гибридных органо-неорганических пленок. Журнал Прикладной Химии, 2018, т. 91, № 3, стр. 305-318.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИНТЕЗА АНТИМИКРОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И СОЗДАНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ ПРОДУКТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»

Проектная команда: Ахмедова Д.А., Кириллова Д.Д., Королева Ю.А., Харченко С.М.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних лет инфекционные заболевания стали одной из главных угроз для здоровья человека. Такие условия, как изменение климата, резкий прирост населения и распространение устойчивости к антибиотикам, позволяют новым патогенным организмам появляться вновь или проявляться в совершенно новых формах [1, 2].

Туберкулез и малярия являются эпидемичными во многих странах и представляют значительную опасность. Другие заболевания, к которым можно, например, отнести грипп, корь, возникают периодически, вызывая массовые смерти как в развитых, так и в развивающихся странах. Это происходит при вспышках (резком увеличении заболеваемости в ограниченной территории или среди определенного населения), эпидемиях (регистрируется большое количество заболевших) и пандемиях (эпидемии, охватывающие несколько стран или континентов) [3-5].

Даже в настоящее время человечество продолжает бороться как с уже давно известными заболеваниями, такими, как чума, которая преследует человечество на протяжении тысячелетий, так и с новыми, например, ВИЧ-инфекцией, которая мутировала или была передана от животных. Возбудители новых заболеваний у людей часто являются вирусами (например, хантавирусы, лиссавирусы и морбилливирусы), однако бактерии, особенно энтеритные бактерии (например, *Salmonellae* и *Escherichia coli*), а также паразиты животного происхождения (например, *Cryptosporidium*) становятся все большей причиной заболеваний, передающихся через пищу и воду [6].

Один из самых известных случаев эпидемии за последние 10 лет – это коронавирусная инфекция. В конце 2019 года китайские власти сообщили в ВОЗ о вспышке вирусной пневмонии, спровоцированной новым коронавирусом, который получил название SARS-CoV-2 и стал причиной заболевания COVID-19 [7].

В большинстве случаев причиной распространения инфекций является их устойчивость к противомикробным препаратам, так как появление новых невосприимчивых патогенов, у которых выработались механизмы резистентности, ограничивает наши возможности лечения инфекций.

Открытие, распространение и применение противомикробных препаратов произвели революцию в медицине. Действительно, антибиотики, противовирусные препараты, противогрибковые средства стали одним из наиболее важных медицинских манипуляций, необходимых для развития сложных медицинских систем, таких как передовые хирургические операции, трансплантация органов, лечение пациентов с онкологическими заболеваниями и др. К сожалению, быстрый рост устойчивости к противомикробным препаратам среди распространенных бактериальных патогенов угрожает этому достижению, и следовательно, ставит под угрозу успешное лечение тяжелобольных пациентов (рисунок 1). Фактически, ВОЗ назвала

устойчивость к антибиотикам одной из трех наиболее важных проблем общественного здравоохранению в XXI веке наряду с инфекционными заболеваниями, ВИЧ и вирусом Эбола [8].

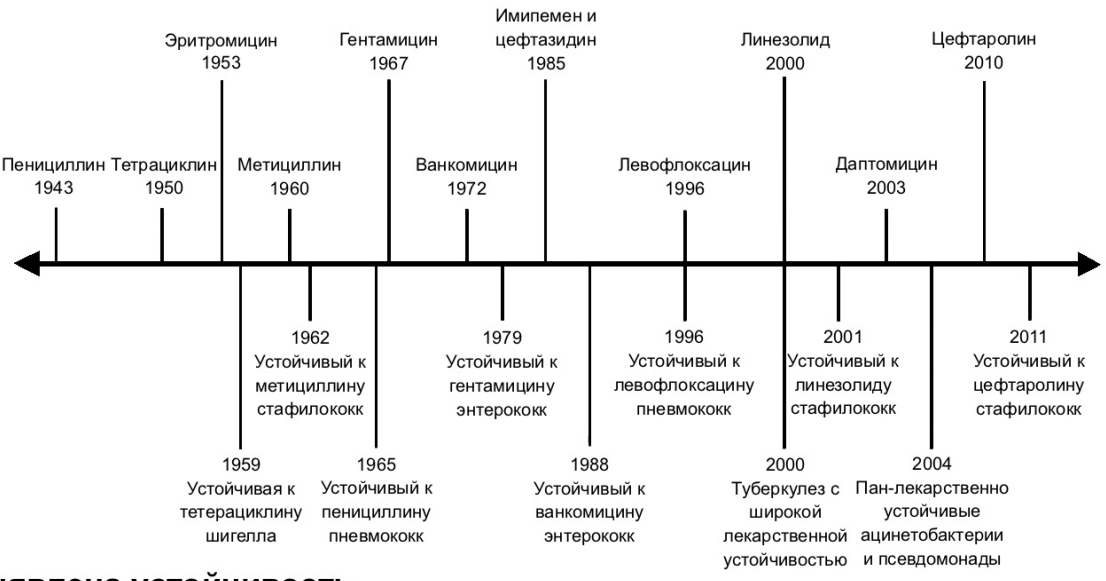


Рисунок 1 — Временная шкала устойчивости к антибиотикам.
Вверху – введенный антибиотик, внизу – выявленная устойчивость к антибиотикам [9].

Согласно результатам многоцентровых исследований в России проблема резистентности приблизилась к критическому уровню. Так, в настоящее время более 15% штаммов синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa* в отделениях реанимации различных регионов России устойчивы ко всем имеющимся антибиотикам. Более 60% штаммов энтеробактерий резистентны к цефалоспоринам всех поколений. В отделениях реанимации некоторых регионов России чувствительность только к одному классу антибиотиков обнаруживается у 87% штаммов *Klebsiella* и 73% штаммов *E.coli* [10].

В странах Европейского Союза от инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам бактериями, ежегодно погибает более 25 тыс. человек, а затраты на лечение этих инфекций превышают 1,5 млрд евро. В США ежегодное количество таких смертей приближается к 100 тыс., а экономический ущерб оценивается в диапазоне от 21 до 32 млрд долларов. В России чисто смертей достигли 1,27 млн. чел. (за 2019 год), а денежные расходы составляют примерно 193 млн долларов [11, 12].

Хотя противомикробные вещества необходимы для лечения некоторых инфекций, в большинстве регионов мира люди злоупотребляют их применением, что усиливает развитие устойчивости у бактерий.

Рациональное использование лекарств требует, чтобы пациенты получали лекарства, соответствующие их клиническим потребностям, в дозах, подобранных с учетом их индивидуальных особенностей, в течение соответствующего периода времени и с наименьшими затратами.

В связи с рациональным использованием антибиотиков необходимо учитывать еще как минимум два фактора:

1. Чтобы противомикробный препарат был эффективным, он должен быть качественным, а бактерии, вызывающие инфекцию, должны быть к нему восприимчивы. Поэтому для рационального использования необходима информация, полученная в результате ми-

кробиологического тестирования на восприимчивость, и уверенность в качестве используемого препарата.

2. Использование противомикробных препаратов имеет последствия как для каждого конкретного пациента, так и для общества в целом. Индивидуальное применение может привести к появлению устойчивых бактерий, которые затем могут заразить других людей, вызывая инфекции, трудно поддающиеся лечению. Противомикробные препараты — это единственный класс современных лекарств, потеря эффективности которых происходит в результате их применения.

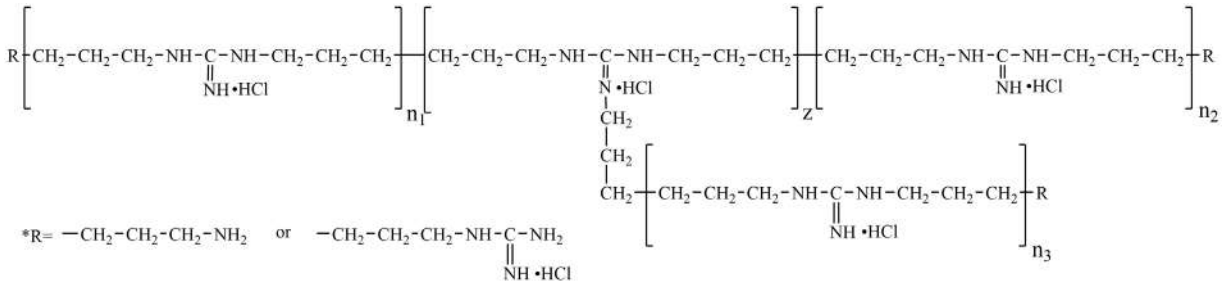
К сожалению, в первом случае часто не хватает актуальной и подходящей диагностической информации, а второй случай часто пренебрегается, так как ожидаемая выгода для одного пациента рассматривается в приоритете перед долгосрочными последствиями для общества. [13].

В конечном итоге движущей силой роста резистентности часто является злоупотребление и неправильное использование антибактериальных средств независимо от того, используются ли они пациентами, или применяются для лечения домашних животных, или выбрасываются в окружающую среду, что дает основание для скорейшего поиска решений данной проблемы [14].

Поскольку эффективность антибактериальной терапии снижается, важно сохранить ее и усилить нынешний арсенал антибактериальных препаратов. Кроме того, необходимо улучшить соблюдение режима приема противомикробных препаратов. Следовательно, улучшения могут быть достигнуты путем предоставления новых лекарств взамен устаревших или продления срока использования существующих антибиотиков.

Разработка новых противомикробных соединений необходима для борьбы с микробной резистентностью. Она может включать поиск новых классов антибиотиков или других противомикробных средств, использование комбинационных терапий, разработку новых методов доставки препаратов и улучшение систем контроля инфекции [9]. В РФ решение данной проблемы закреплено на законодательном уровне, в том числе и за счет реализации распоряжения Правительства от 25 сентября 2017 года № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».

В 2010 коллективом под руководством Кедика Станислава Анатольевича были проведены научные исследования по синтезу новых соединений, обладающих антимикробным действием, а именно олигогексаметиленгуанидины (ОГМГ), которые в отличие от полигексаметиленгуанидинов (ПГМГ) представляют меньшую опасность для человека. Существуют разветвленные и линейные олигогуанидины. Разветвленные олигогуанидины (рисунок 2) отличаются еще более низкой токсичностью и более высокой антимикробной активностью по сравнению с линейными аналогами, что делает их подходящими для создания лекарственных препаратов на их основе против широкого ряда патогенов [15, 16].



n1, n2 и n3 = 1-3, z = 0,15-1,10

Рисунок 2 — Олигогексаметиленгуанидин гидрохлорид

ОГМГ обладает пролонгированным действием, имеет низкую токсичность, стабильность в водных растворах, проявляет широкий спектр антимикробной активности как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, грибков, дрожжей и вирусов. По сравнению с другими представителями класса алкиленгуанидинов ОГМГ эффективен в отношении многих патогенов, а за счет использования разных солей вещество можно адаптировать под разные потребности, например, создать дезинфицирующие средства или лекарственные препараты. Для данного класса соединений не было выявлено бактериальной устойчивости, следовательно, они могут быть использованы в качестве дезинфицирующих и лекарственных средств. По данным работ [16-17] бактерицидное воздействие ОГМГ обусловлено электростатическим притяжением катиона гуанидиния к отрицательно заряженной клеточной стенке патогена, в результате которого катионный полиэлектролит (ОГМГ) замещает катионы металлов в пептидогликановом слое – происходит поверхностная адсорбция. Далее блокируются все процессы, связанные с дыханием, питанием и транспортом метаболитов. Конечным результатом воздействия биоцида является разрушение клеточной стенки и внедрение вовнутрь, что вызывает гибель клетки [18].

Есть много данных, отражающих исследования антимикробной активности полимерных гуанидинов. Например, было установлено в 70-е годы, что антимикробное действие разветвленного ОГМГ-ГХ является наиболее выраженным против грамположительных бактерий. Водные растворы с концентрацией этого олигомера между 0,05% и 1,0% приводят к гибели различных видов микроорганизмов, таких как золотистый стафилококк, синегнойная палочка, кишечная палочка, ботулинобактерии и другие. Исследования, проведенные в 2012, показали, что токсическое действие ОГМГ-ГХ и его сукцината является низким. Исходя из этих данных, разветвленный ОГМГ-ГХ считается малоопасным для кожи веществом (класс опасности 4) и умеренно опасным веществом (класс 3) по классификации ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». В 2013 проводились исследования в сравнении с аналогичными веществами, показавшие что разветвленный ОГМГ-ГХ оказывается более эффективным по сравнению с прочими представленными биоцидными агентами. Данный факт может быть обусловлен его молекулярно-массовыми свойствами [19].

Синтезированный в 2010 году ОГМГ, который отличается по структуре и молекулярно-массовым характеристикам (молекулярная масса – от 600 до 1100, степень разветвления ≈ 0,3), получается сплавлением гексаметилендиамина с нужной соли гуанидина (рис. 3) [20].

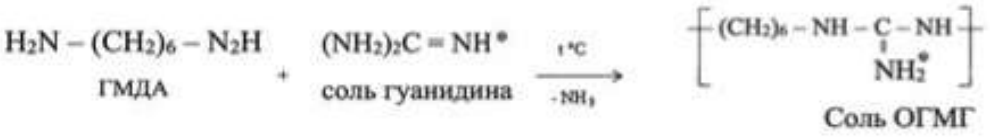


Рисунок 3 — Синтез солей ОГМГ.

Однако данная схема синтеза не позволяла получить продукт качества, соответствующего актуальным критериям Государственной Фармакопеи XV издания. Недостатками было не только долгое время проведения синтеза, но и низкое качество полученных солей, характеризующееся неоднородностью по молекулярно-массовым характеристикам и высоким количеством остаточных мономеров.

К тому же, в основном синтез в химико-фармацевтической промышленности проводится в объемных реакторах, что вносит свои коррективы в процесс, порой, нежелательные. Например, кинетические особенности объемных реакторов таковы, что температура в некоторых областях реакционной зоны всегда выше температуры реакционной среды, что силь-

но влияет на молекулярную массу, делая ее ниже, а молекулярно-массовое распределение (ММР) более широким. В свою очередь, широкое ММР делает продукт сильно вязким, а это крайне нежелательно в технологическом плане и усложняет проектирование оборудования, пригодного для работы с такими субстанциями. Возникающая в объеме реактора анизотропия температурного поля вызывает существенные различия физико-химических свойств реакционной массы и вследствие большой вязкости устранить ее крайне трудно, поэтому эффективные константы скоростей поликонденсации могут существенно различаться по объему реакционной массы и по-разному изменяться во времени при ее нагревании. Это приводит к ухудшению воспроизводимости выхода, разбросу в ММР и биологической активности продукта в широком интервале.

Для прогнозирования молекулярно-массовых свойств получаемых полимеров требовалось разработать определенные методологические подходы в рамках фармацевтической разработки, однако на тот момент не было единого комплексного решения данного вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы математического моделирования, а конкретно метод многофакторного анализа многокритериальной оптимизации (МАМО), зарекомендовали себя как эффективное средство фармацевтической разработки, позволяющее на основе первично полученных данных (экспериментальных или литературных) строить многомерные зависимости для поиска наилучших условий синтеза, очистки соединений, которые могут проявлять разную биологическую активность, в данной работе показано применение данной методологической концепции для реализации разработки методик синтеза антимикробных соединений, на основе которых созданы и успешно реализуются на рынке дезинфицирующие средства или разрабатываются лекарственные препараты и медицинские изделия для применения в различных областях медицины и фармацевтики.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Natalie Sims, Barbara Kasprzyk-Hordern, Future perspectives of wastewater-based epidemiology: Monitoring infectious disease spread and resistance to the community level/ Environment International. 2020, V: 139, 105689, ISSN 0160-4120.
2. Bloom David E., Cadarette Daniel, Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response/ Frontiers in Immunology. 2019, V:10, Article 549.
3. Patterson KD, Pyle GF. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. Bull Hist Med. 1991, 65:4–21.
4. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 “Spanish” influenza pandemic. Bull Hist Med. 2002, 76:105–15.
5. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. Emerg Infect Dis. 2006, 12:15–22.
6. Saunders-Hastings PR, Krewski D. Reviewing the history of pandemic influenza: understanding patterns of emergence and transmission. Pathogens. 2016, 5:66.
7. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) Data: HIV/AIDS. 2019. Available online at: https://www.who.int/gho/hiv/en/ (accessed November 12, 2021).
8. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr. 2016; 4(2):10.

9. Annunziato G. Strategies to Overcome Antimicrobial Resistance (AMR) Making Use of Non-Essential Target Inhibitors: A Review. Int J Mol Sci. 2019, 21;20(23):5844. doi: 10.3390/ijms20235844
10. Козлов Р.С., Омельяновский В.В., Сидоренко С.В., Хачатрян Н.Н., Яковлев С.В. Мастерская стратегического планирования «Бактериальная резистентность и антимикробная терапия: модели системного решения проблемы». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013. №2 (12). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/masterskaya-strategicheskogo-planirovaniya-bakterialnaya-rezistentnost-i-antimikrobnaya-terapiya-modeli-sistemnogo-resheniya (дата обращения: 04.10.2023).
11. World Health Organization. 2012. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. World Health Organization. Avialable online at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/44812 (Accessed October 10, 2023)
12. Гомон Ю.М., Светличная Ю.С., Колбин А.С., Сидоренко С.В., Дарьина М.Г., Зуева Л.П., Курылев А.А., Иванов И.Г., Стрижелецкий В.В. Бремя резистентности бактериальных инфекций, вызванных резистентными штаммами S. aureus, E. coli, K. pneumoniae в России. КМАХ. 2018, Т 4. (дата обращения: 04.10.2023).
13. Roca, M. Akova, F. Baquero, J. Carlet, M. Cavaleri, S. Coenen, J. Cohen, D. Findlay, I. Gyssens, O.E. Heure, G. Kahlmeter, H. Kruse, R. Laxminarayan, E. Liébana, L. López-Cerero, A. MacGowan, M. Martins, J. Rodríguez-Baño, J.-M. Rolain, C. Segovia, B. Sigauque, E. Tacconelli, E. Wellington, J. Vila,The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. New Microbes and New Infections. 2015; 6: 22-29.
14. Одегова Т.Ф., Гунар О.В., Мельникова Н.А., Трутнева Л.Ю., Чекрышкина Л.А. Некоторые аспекты применения дезинфицирующих средств на фармацевтических предприятих и в микробиологических лабораториях, контролирующих качество лекарственных средств. Пермский медицинский журнал. 2011 №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-primeneniya-dezinfitsiruyuschih-sredstv-na-farmatsevticheskih-predpriyatih-i-v-mikrobiologicheskih-laboratoriyah (дата обращения: 04.10.2023).
15. Иванов И.С., Шаталов Д.О., Кедик С.А., Седишев И.П., Грамматикова Н.Э., Айдакова А.В., Трачук К.Н., Языкова Е.И. Изучение действия фармацевтической субстанции гидросукцинат разветвленного олигогексаметиленгуанидина в отношении микроорганизмов // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – Т. 64. – №11-12 – С. 8-15.
16. Патент РФ № 2 443 684 C1 МПК C07C 279/00 C08G 73/00 A61L 2/16 Разветвленные олигомеры на основе производного гуанидина и содержащее их дезинфицирующее средство: №2010150831/04: заявл. 13.12.2010: опубликовано: 27.02.2012 //Кедик С.А., Седишев И.П., Панов А.В., Жаворонок Е.С., Ха К.А.
17. Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф. Антимикробные полимеры. Спб.: Гиппократ, 1993. 264 с.
18. Баркова Н.П. Результаты исследований перспективных солей полигексаметиленгуанидина с целью внедрения в народное хозяйство. Ангарск: Сиб. отд. РАМН, 1992. 142 с.
19. Воинцева И.И., Гембицкий П.А. Полигуанидины - дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. - М.: ЛКМ-пресс, 2009. - 303 с.
20. Шаталов Д.О., С.А. Кедик, Е.С. Жаворонок, А.В. Айдакова, И.С. Иванов, А.С. Евсеева, С.В. Беляков, С.И. Бирюлин, А.В. Коваленко, Е.Н. Михайленко Опыт и перспективы развития использования синтетических антимикробных веществ. Все материалы. Энциклопедический справочник, 2016; 8: 14.

21. Askretkov A.D., Shatalov D.O., Orlova N.V. Quantitation of polysorbate 80 in recombinant protein formulation using high-performance liquid chromatography // Fine Chemical Technologies. – 2022. – V.17. – №1. – P. 39-49.
22. Shatalov D., Trachuk K., Aydakova A., Kirillova D.D. The Application of Mathematical Modeling Tools in Optimizing the Purification Process of the Substance Oligohexamethyleneguanidine Hydrocitrate // Periodica Polytechnica Chemical Engineering. – 2023. – V.67. – №2. – P. 287-295.
23. Shatalov D.O., Trachuk K.N., Aydakova A.V., Akhmedova D.A., Ivanov I.S., Minenkov D.S., Blazhevich I.Yu., Kedik S.A. Implementation of pharmaceutical development using multivariate analysis of multi-criteria optimization on the example of the stage of purification of oligohexamethyleneguanidine hydrosuccinate. // Fine Chemical Technologies. – 2023. – V.18. – №3. – P. 265-279.
24. Manz A., Graber N., Widmer H.M. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing. Sensors and Actuators B. 1990;2(4):244–248.
25. Srinivasan R., Firebaugh S.L., Hsing I.-M., Ryley J., Harold M.P., Jensen K.F., Schmidt M.A. Chemical performance and high temperature characterization of micromachined chemical reactors. In: Proceedings of International Solid State Sensors and Actuators Conference (Transducers 1997). 1997;1:163–166. https://doi.org/10.1109/SENSOR.1997.613608
26. Schwalbe T., Autze V., Wille G. Chemical synthesis in microreactors. Chimia. 2002;56(11):636–646.
27. Marre S., Roig Y., Aymonier C. Supercritical microfluidics: Opportunities in flow-through chemistry and materials science. J. Supercrit. Fluids. 2012;66:251–264.
28. Kockmann N., Gottsponer M., Zimmermann B., Roberge D.M. Enabling continuous-flow chemistry in microstructured devices for pharmaceutical and fine-chemical production. Chem. Eur. J. 2008; 14: 7470–7477. https://doi.org/10.1002/chem.200800707
29. Bally F., Serra C. A., Brochon C., Hadziioannou G. Synthesis of Branched Polymers under Continuous-Flow Microprocess: An Improvement of the Control of Macromolecular Architectures. Macromol. Rapid Commun. 2011;32:1820−1825.
30. Snead D. R., Jamison T. F. A three-minute synthesis and purification of ibuprofen: pushing the limits of continuous-flow processing. Angewandte Chemie. 2014;53:983–987. https://doi.org/10.1002/anie.201409093
31. Pinho V.D., Gutmann B., Miranda L.S.M., de Souza R.O.M.A., Kappe C.O. Continuous Flow Synthesis of α-Halo Ketones: Essential Building Blocks of Antiretroviral Agents. The Journal of Organic Chemistry. 2014;79(4):1555–1562. https://doi.org/10.1021/jo402849z
32. Полтавец Ю.И. Способ получения полимерных противоопухолевых частиц в проточном микрореакторе и лиофилизата на их основе. Патент РФ № 2681933C1. Заявка от 28.11.2018, опубл. 14.03.2019 г. Бюл. № 8.
33. Ivanov, I.S., D.O. Shatalov, S.A. Kedik, Sedishev, I.P. S.V. Beliakov, K.N. Trachuk, V. V An effective method for preparation of high purity oligohexamethylene guanidine salts. Komarova, Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem.Technol. 2020;15(3):31 - 38.
34. Song Y., M. Shang, H. Zhang, W. Xu, X. Pu, Q. Lu, Y. Su, 2018. Process Characteristics and Rheological Properties of Free Radical Polymerization in Microreactors. Ind. Eng. Chem. Res., 57(32): 10922-10934. DOI: 10.1021/acs.iecr.8b02314
35. Wamprecht C., Bachmann R., Haverkamp V., Henninger B. Method for a continuous radical polymerization using microreactors // Patent EP №2570180(A1). Published 20.03.2013

36. Ха Кам Ань. Разработка технологии получения субстанции гидросукцината олигогексаметиленгуанидина и глазных капель на ее основе: дис… канд. фарм. наук / Ха Кам Ань. – М., 2013. - 42 с.
37. Иванов И.С. Микрофлюидный синтез субстанции гидросукцината олигогексаметиленгуанидина и создание офтальмологического препарата на ее основе: дис… канд. фарм. наук / Иванов Иван Сергеевич. М., 2021. 20 с.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Организация: Исследования проводились в лабораторных и клинических подразделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Проектная команда: Бабасинов А.А.[1], Кривомазова А.В.[2], Лесной М.Н.[3]

1. Аспирант, врач-онколог;
2. Ординатор 2 года;
3. Аспирант 1 года.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) является наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью центральной нервной системы. По данным канцер-регистра МПГМ развиваются у 19,9% пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), у 5% пациентов при раке молочной железы (РМЖ), у 6,9% пациентов с меланомой, у 6,5% пациентов с диагнозом рак почки (РП) и у 1,8% пациентов с колоректальным раком (КРР). Частота выявления пациентов с МПГМ увеличивается в связи с улучшением методик нейровизуализации, совершенствованием противоопухолевого лекарственного лечения и увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов. Метастатическое поражение головного мозга является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МПГМ составляет всего 51 день. Поэтому, эффективная лекарственная терапия и локальный контроль МПГМ имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни этой когорты пациентов. Как правило это всегда IV стадия опухолевого процесса по классификации TNM – M1.

Метастазы в головном мозге – серьезное осложнение течения опухолевого процесса, которое отмечается у 2025% онкологических больных. Метастатическое поражение головного мозга встречается в 10 раз чаще, чем первичные опухоли ЦНС. Наибольшая распространенность наблюдается в социально экономически развитых странах благодаря современным методам диагностики

В настоящее время мировыми стандартами лечения метастатических опухолей ЦНС является комплексный подход, а именно, первым этапом выполнение хирургического удаления опухоли с максимальной циторедуцией и в последующем проведение курса радиотерапии и химиотерапевтического лечения.

Согласно литературным данным стереотаксическая РХ играет важную роль в достижении высокого локального контроля МПГМ. С развитием технологий лучевой терапии все более актуальным становится применение СРХ (стереотаксической радиохирургии), которая составляет серьезную альтернативу хирургии и позволяет уйти от проявлений ОВГМ в виде нейротоксичности.

Применение РХ (радиохирургии) ограничено объемом и локализацией опухолевого образования, которые могут не позволить подвести радикальную очаговую дозу к мишени из-за высокого риска развития постлучевых осложнений. Одним из способов преодоления ограничения в применении SRS является Методика стажированной/этапной (sSRS) (радиохирургии). Данная методика широко применяется в лечении гигантских артериовенозных мальформаций, крупных менингиом и позволяет подвести нерадикальную радиохирургиче-

скую дозу к крупному очагу более 3 см3 в несколько этапов с низкой лучевой нагрузкой на нормальные ткани головного мозга. В настоящее время нами получены данные об успешном применении методики стажированной РХ в лечении пациентов с крупным МПГМ.

Проблема метастатического поражения головного мозга чрезвычайно актуальна, и далеко не всегда на помощь может прийти хирургический метод. Проект целесообразен и может быть реализован в радиологических стационарах, что доступно в текущих условиях системы здравоохранения. Социальная значимость заключается в том, что эти технологии не только улучшают эффективность медицинской практики, но и открывают новые возможности для лечения данных заболеваний. Инновационная составляющая данного проектаподана заявка на изобретение. Нередко врачам-онкологам приходится сталкиваться с опухолями, находящимися в труднодоступных для лечения местах или такими, которые нельзя лечить с помощью обычной хирургии. Лечение с помощью стажированной стереотаксической радиохирургии (sSRS) обеспечивает наилучший доступ к труднодоступным, большим или прежде неоперабельным опухолям. Данная методика может быть использована при лечении онкологических заболеваний, которые ранее уже прошли лечение максимально допустимой дозой традиционной лучевой терапии.

С помощью sSRS производится безоперационное лечение онкологических заболеваний. До его появления самым эффективным считалось лечение раковых заболеваний с помощью операции по удалению опухолей и проводимой после оперативного вмешательства химиотерапии. sSRS имеет непревзойденную точность и способность приспосабливаться к размеру и местоположению опухоли по всему телу, что дает возможность поразить и вылечить опухоль высокоточным излучением, не затрагивая при этом области здоровых тканей вокруг не е. Лечение рака sSRS ведется в амбулаторном режиме. Продолжительность одного сеанса лечения 30-90 минут. При лечении пациент лежит на лечебном столе в онкологической клинике в обычной одежде. На него надевают сетчатую маску, подогнанную по форме лица или тела, чтобы поддерживать их относительно стабильное положение. Детекторы изображения с разных сторон принимают сигналы от источников рентгеновского излучения, что позволяет системе знать точное местоположение раковой опухоли или метастаз и выбрать правильное направление для их лечения и поражения. Затем рука, манипулятор робота перемещает линейный ускоритель, который обеспечивает целевое излучение прямо в опухоль с точностью до пикселя. После лечения не требуется какого-либо особенного реабилитационного восстановления

При использовании sSRS нет необходимости фиксации пациента и использования наркоза, что позволяет применять sSRS1 для лечения опухолей у детей.

Прибор предлагает многим пациентам новые методики излечения онкологических заболеваний, которые не были возможны еще в недавнем прошлом. Аппарат позволяет не только вылечить рак и онкологию, но и предотвратить побочные эффекты. Более того, опухоли у многих пациентов, которые были признаны неоперабельными или чрезвычайно сложными для оперативного вмешательства, получили новую надежду на исцеление.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная нами методика приводит к:

- Раннему купированию клинической симптоматики, сокращению времени между этапами лечения (ХТ) в ранние сроки между сеансами sSRS (4 недели полный курс ЛТ) в отличии от стандартного подхода: операция – 3-4 недели восстановление + заживление п/о раны => ЛТ ложа 3-4 недели => 1-2 недели восстановление и начало ХТ.

- Более выраженному противоопухолевому эффекту по сравнению со стандартными методами лечения.
- Увеличению продолжительности жизни больных с неоперабельными метастазами. Предложенная методика позволяет достичь высокого локального контроля, не вызывает усугубления соматической патологии, не потенцирует токсичность. Позволяет в процессе реализации лучевого эффекта достичь высокого локального контроля после радиохирургического воздействия на очаги больших размеров расположенные вблизи критических структур, тем самым снижая нагрузку на здоровые ткани и критические структуру головного мозга. Этим достигается повышение эффективности лучевой терапии, расширение показаний к применению метода, снижение явлений нейротоксичности за счет обеспечения периода восстановления нормальной ткани между этапами проведения лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
КТ – компьютерная томография
ЛТ – лучевая терапия
МПГМ – метастатическое поражение головного мозга
МРТ – магниторезонансная томография
ОВГМ – облучение всего головного мозга
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РОД – разовая очаговая доза
РХ – радиохирургия
СОД изоэф. – суммарная очаговая изоэффективная доза
ХТ – химиотерапия

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Алешин В.А., Бекяшев А.Х., Белов Д.М. Метастатические опухоли головного мозга / Давыдов М.И. и соавт. // Онкология. Клинические рекомендации / Под ред. Давыдова М.И – М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. – С.527–544.
2. Алешин, В.А. Определение тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга - пришло ли время для стандартов? / В.А. Алешин, В.Б. Карахан, Д.Р. Насхлеташвили, А.Х. Бекяшев, Н.В. Севян, Д.М. Белов, Е.В. Прозоренко, Т.Г. Гаспарян, Р.Г. Фу, А.В. Митрофанов, Е.А. Москвина, С.В. Медведев // Опухоли головы и шеи. – 2011. – №2. – С.31–34.
3. Алимходжаева, А.А. Антипролиферативные эффекты гидрокортизона в отношении клеток рака молочной железы в эксперименте in vitro / А.А. Алимходжаева, С.Х. Икрамова, М.С. Гильдиева, А.А. Абдувалиев // ДАН Рес.Узбекистан. – 2004. – Т. 2. – С.76–79.
4. Атмачиди, Д.П. Адъювантная химиолучевая терапия с применением магнитного поля в комплексном лечении злокачественных глиальных опухолей головного мозга: дис. … д-ра мед. наук: 14.00.14 / Атмачиди Дмитрий Панаетович. – Ростов-н/Д., 2009. – 171 с.

5. Аусландс, К.Я. Влияние клинических факторов на продолжительность жизни в послеоперационном периоде у больных с множественными метастазами злокачественных опухолей в головной мозг / К.Я. Аусландс, Ю.А. Карклиня, Д.Л. Апшкалне, Р.Я. Озолс // Нейрохирургия. – 2013. – № 1. – С.31–35.
6. Бандовкина, В.А. Метаболиты эстрогенов в ткани опухоли и биологических жидкостях больных раком молочной железы // В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, Е.Ф. Комарова, Ю.С. Шатова, М.И. Верескунова, Л.П. Кучкина, В.С. Карнаухова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.. – 2014. – №10 (ч. 1) – С.126–127.
7. Безуглов, В.В. Липиды и рак. Очерки липидологии онкологического процесса / В.В. Безуглов, С.С. Коновалов. – СПб.: Прайм-Еврознак, 2009. – 352 с.
8. Белов, Д.М. Хирургический этап в комплексном лечении пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы / Д.М. Белов, В.Б. Карахан, А.Х. Бекяшев, В.А. Алешин // Злокачественные опухоли. – 2014. – №3. – С.110–115.
9. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, СПИФ, 2004. – 344 с.
10. Бобкова, Г.Г. Место нейтронной терапии в паллиативном лечении при метастазах в лимфатические узлы шеи без первичного очага, в головной мозг, головы и шеи / Г.Г. Бобкова, А.В. Важенин // Успехи современного естествознания. – 2012. – №8. – С.8–15.
11. Боровиков, В.П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
12. Бубеев, Ю.А. Применение медицинского ксенона при лечении связанных со стрессом психических расстройств невротического уровня. Методические рекомендации / Ю.А. Бубеев, В.В. Бояринцев, Н.И. Базий. – М., 2014. – 28 с.
13. Буров, Н.Е. Ксенон в анестезиологии (клинико-экспериментальные исследования) / Н.Е. Буров, В. Н. Потапов, Г.М. Макеев – М.: Пульс,2000. – 300 с.
14. Буров, Н.Е. Наркоз ксеноном. Методические рекомендации / Н.Е. Буров, В.Н. Потапов и др. – Утверждены Ученым Советом РМАПО 27.05.03. Протокол № 5.
15. Буров, Н.Е. Применение ксенона в медицине / Н.Е. Буров // Ксенон и инертные газы в медицине. Материалы конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2008. – С.118-123.
16. Бухтояров, О.В. Гипносуггестивная коррекция иммунного статуса больных злокачественными новообразованиями / О.В. Бухтояров, В.С. Кожевников, Д.М. Самарин и др. // Вопросы онкологии. – 2007. – Т.53, № 6. – С.699–703.
17. Бушма, М.И. Биохимические факторы риска возникновения рака легкого / М.И. Бушма, В.П. Андреев, Т.В. Бушма // Вопросы онкологии. – 1999. – № 5. – С.572–577.
18. Бычков, М.Б. Химио- и химиолучевая терапия метастазов некоторых злокачественных опухолей в головной мозг / М.Б. Бычков, В.А. Горбунова, Д.Р. Насхлеташвили, З.П. Михина // Материалы X Российского онкологического конгресса. – М., 2006. – С.125–128.
19. Васильев, С.В. Возможности клинического использования субнаркотических доз ксенона / С.В. Васильев, С.А. Владимиров // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №6. – С.50–51.
20. Ветлова, Е.Р. Промежуточные результаты рандомизированого исследования гипофракционирования стереотаксической лучевой терапии крупных метостазов в головной мозг / Е.Р. Ветлова, А.В. Голанов и др. // Злокачественные опухоли. – 2013. – №2. – С.118.

21. Гаркави, Л.Х. Адаптационная «реакция активации» и ее роль в механизме противоопухолевого влияния раздражений гипоталамуса: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.12 / Гаркави Любовь Хаимовна. – Донецк, 1969. – 30 с.
22. Гаркави, Л.Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления. Профилактика и лечение / Л.Х. Гаркави. – Ростов н/Д: Изд-во РГУ, 2006. – 256 с.
23. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко, А.И. Шихлярова. – Екатеринбург: Филантроп, 2003. – Ч. II. – 336 с.
24. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко, А.И. Шихлярова. – Екатеринбург: Филантроп, 2002. – Ч. I. – 196 с.
25. Гаркави, Л.Х. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма. Диплом на открытие № 158 Комитета совета министров СССР по делам изобретений и открытий / Л.Х. Гаркави, М.А. Уколова, Е.Б. Квакина // Открытия в СССР. – М., 1975. – № 3. – С.56–61.
26. Гаркави, Л.Х. Об общей неспецифической адаптационной «реакции активации», способствующей борьбе организма с опухолью / Л.Х. Гаркави // Вопросы клинической онкологии и эндокринных нарушений при злокачественных новообразованиях. – Ростов н/Д., 1968. – С.341–348.
27. Голанов А.В., Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга: проект клинических рекомендаций / А.В. Голанов, А.Х. Бекяшев, М.Б. Долгушин и др. // Современная онкология. – 2015. – Т.17, № 3. – С.109–117.
28. Голанов, А.В. Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга / А.В. Голанов, С.М. Банов, С.Р. Ильялов и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2016. – Т.80, №4. – С.89–102.
29. Голанов, А.В. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов / А.В. Голанов, С.М. Банов, С.Р. Ильялов и др. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко . – 2016. – Т.80, №2. – С.35 – 46.
30. Голанов, А.В. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга / А.В. Голанов и др. // Газета Российского общества клинической онкологии. – 2015. – №6. – С.12..
31. Tsao, M.N. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases / M.N. Tsao, N. Lloyd, R.K. Wong et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2012, Apr. – №4.
32. Varlotto, J.M. The impact of whole-brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients surviving more than one year after gamma knife radiosurgery for brain metastases / J.M. Varlotto, J.C. Flickinger, A. Niranjan et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2005. – Vol.62, №4. – P.1125–1132.

СОЗДАНИЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ПЕРФОРАЦИИ ХРЯЩЕВЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ

Организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Барановский Д.С.[1], Кисель А.А.[2], Смирнова Е.И.[3]

1. Кандидат медицинских наук;
2. Научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии;
3. Лаборант-исследователь лаборатории тканевой инженерии.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность, а также социально-экономическая значимость патологий хряща вызывает большой интерес к этой проблеме. Малое количество клеток и низкая скорость метаболизма наряду с аваскулярной структурой хряща способствуют снижению его регенеративной способности. Дефекты гиалинового хряща и обширные дефекты реберного и ушного хрящей обычно заполнены волокнистой соединительной тканью или волокнистым хрящом, которые не обладают адекватными функциональными свойствами, что определяет настойчивые попытки найти новые возможности регенерации хряща [1]. До настоящего времени при повреждении хрящевой ткани ушной раковины или врожденной деформации использовали хирургические реконструктивные процедуры для восстановления формы и функции органа [2].

Современная регенеративная медицина нацелена на использование для этих целей тканеинженерных конструкций (ТИК) [3,4,5]. Поиск подходящего материала ТИК имеет важное значение для успеха в лечении ушной раковины. Оптимальная конструкция должна обеспечивать трехмерную среду для сохранения фенотипа хондроцитов, а также иметь пористую структуру и поверхность, к которой могут прикрепляться клетки. Только в этом случае может произойти их дифференцировка и пролиферация [6,7].

Предпочтительным вариантом в качестве клеточного носителя может выступать децеллюляризованный внеклеточный матрикс (дВКМ) [8,9]. дВКМ действует не только как основа, в которую встроены клетки, но и регулирует многие клеточные процессы, например, рост, миграцию и дифференцировку клеток, а также гомеостаз и морфогенез. Кроме того, внеклеточный матрикс способен создавать тканеспецифичное микроокружение для эндогенных клеток [10,11,12,13,14].

Лазерное излучение может формировать микропоры на поверхности различных биоматериалов, не разрушая их, и значительно увеличивая площадь для контакта [15,16]. Относительно немного работ, в которых применялась лазерная модификация поверхности внеклеточного матрикса хрящевой ткани [17,18]. Уже установлено, что каркасы, состоящие из кадаверного децеллюляризованного хряща, подвергшегося лазерной перфорации, и заселенные назальными или ушными хондроцитами, способны восстанавливать дефекты хряща трахеи и хряща коленного сустава [19,20].

Целью данного проекта являлось исследование способности тканеинженерной конструкции на основе перфорированного децелюляризованного кадаверного хряща ушной

раковины кролика, заселенного аллогенными назальными хондроцитами, восстанавливать дефект наружного уха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проделанной проектной работе были выбраны оптимальные параметры для нанесения несквозных лазерных перфораций на децеллюляризованный хрящевой трансплантат: радиус – 60 мкм, расстояние между центрами лунок – 200 мкм, мощность – 5,5 × 105 Вт/см2, скорость – 0,1 мм/с, количество проходов – 20.

Произведена ревитализация тканеинженерных конструкций назальными хондроцитами, которые сформировали жизнеспособный слой в течение семи дней культивирования.

При трансплантации тканеинженерных конструкций исследуемым животным, наблюдался рост хрящевой ткани и полное закрытие наложенного дефекта.

Ревитализированные перфорированные тканеинженерные конструкции способствуют интеграции трансплантата в собственный хрящ кролика, полностью отсутствует отторжение конструкций у исследуемых животных.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Sobol E. et al. Laser-induced regeneration of cartilage //Journal of Biomedical Optics. – 2011. – Т. 16. – №. 8. – С. 080902-080902-11.
2. Humphries S. et al. Auricular reconstruction: where are we now? A critical literature review //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2022. – Т. 279. – №. 2. – С. 541-556.
3. Hollister S. J., Murphy W. L. Scaffold translation: barriers between concept and clinic // Tissue Engineering Part B: Reviews. – 2011. – Т. 17. – №. 6. – С. 459-474.
4. Pina S. et al. Scaffolding strategies for tissue engineering and regenerative medicine applications //Materials. – 2019. – Т. 12. – №. 11. – С. 1824..
5. Rustad K. C. et al. Strategies for organ level tissue engineering //Organogenesis. – 2010. – Т. 6. – №. 3. – С. 151-157.
6. Okubo R. et al. Proliferation medium in three-dimensional culture of auricular chondrocytes promotes effective cartilage regeneration in vivo //Regenerative therapy. – 2019. – Т. 11. – С. 306-315.
7. Nayyer L. et al. Tissue engineering: revolution and challenge in auricular cartilage reconstruction //Plastic and reconstructive surgery. – 2012. – Т. 129. – №. 5. – С. 1123-1137.
8. Zhang X. et al. Decellularized extracellular matrix scaffolds: Recent trends and emerging strategies in tissue engineering //Bioactive materials. – 2022. – Т. 10. – С. 15-31.
9. Lu H. et al. Cultured cell-derived extracellular matrix scaffolds for tissue engineering // Biomaterials. – 2011. – Т. 32. – №. 36. – С. 9658-9666.
10. Hoshiba T. et al. Decellularized matrices for tissue engineering //Expert opinion on biological therapy. – 2010. – Т. 10. – №. 12. – С. 1717-1728.
11. Frantz C., Stewart K. M., Weaver V. M. The extracellular matrix at a glance //Journal of cell science. – 2010. – Т. 123. – №. 24. – С. 4195-4200.
12. Clause K. C., Barker T. H. Extracellular matrix signaling in morphogenesis and repair // Current opinion in biotechnology. – 2013. – Т. 24. – №. 5. – С. 830-833.
13. Theocharis A. D. et al. Extracellular matrix: a functional scaffold //Extracellular matrix: pathobiology and signaling. – 2012. – С. 3-20.

14. Cramer M. C., Badylak S. F. Extracellular matrix-based biomaterials and their influence upon cell behavior //Annals of biomedical engineering. – 2020. – Т. 48. – С. 2132-2153.
15. Li Y. et al. Decellularized cartilage matrix scaffolds with laser-machined micropores for cartilage regeneration and articular cartilage repair //Materials Science and Engineering: C. – 2019. – Т. 105. – С. 110139.
16. Goldberg-Bockhorn E. et al. Laser surface modification of decellularized extracellular cartilage matrix for cartilage tissue engineering //Lasers in Medical Science. – 2018. – Т. 33. – С. 375-384.
17. Chimerad M. et al. Tissue engineered scaffold fabrication methods for medical applications //International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. – 2022. – С. 1-25.
18. Шах А. С. и др. Использование импульсного лазерного ик-излучения с длиной волны 1, 06 мкм для формирования специальной микроструктуры в хрящевой ткани //Российский химический журнал. – 2021. – Т. 65. – №. 3. – С. 62-66.
19. Xu Y. et al. Tissue-engineered trachea regeneration using decellularized trachea matrix treated with laser micropore technique //Acta biomaterialia. – 2017. – Т. 58. – С. 113-121.
20. Nguyen D. et al. Cartilage tissue engineering by the 3D bioprinting of iPS cells in a nanocellulose/alginate bioink //Scientific reports. – 2017. – Т. 7. – №. 1. – С. 658.
21. Roth S. P. et al. Automated freeze-thaw cycles for decellularization of tendon tissue-a pilot study //BMC biotechnology. – 2017. – Т. 17. – №. 1. – С. 1-10.
22. Baranovskii D. et al. Engineering of tracheal grafts based on recellularization of laser-engraved human airway cartilage substrates //Cartilage. – 2022. – Т. 13. – №. 1. – С. 19476035221075951.

ОПТИМИЗИРОВАННАЯ YAG-ЛАЗЕРНАЯ ТРАБЕКУЛОСТОМИЯ И СЕЛЕКТИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТРАБЕКУЛОПЛАСТИКА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Организация: Волгоградский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Проектная команда: Балалин А.С., Фокин В.П.[1]

1. Доктор медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение глаукомы является одной из актуальнейших проблем офтальмологии. Число больных глаукомой в мире в 2020 году составило около 80 млн. человек, причем к 2040 году число таких больных может увеличиться до 112 млн. (Федеральные клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная, 2022; Tham Y.C., 2014). Полностью слепых от глаукомы на сегодняшний день более 11 млн. человек. В Российской Федерации среди причин слепоты и слабовидения глаукома занимает первое место (Либман Е.С., 2008; Мовсисян А.Б., 2022).

Нормализация офтальмотонуса является главной задачей в лечении глаукомы, оценка эффективности которой основывается на достижении индивидуального уровня внутриглазного давления (ВГД), стабилизации зрительных функций на основе результатов стандартной автоматизированной периметрии, отсутствии прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) по данным офтальмоскопии, оптической когерентной томографии (ОКТ) диска зрительного нерва и сетчатки (Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 2015, 2019; Фокин В.П. и соавторы, 2016). Несмотря на многообразие и гипотензивный эффект антиглаукомных препаратов, ведущая роль продолжает оставаться за лазерными и хирургическими методами лечения (Анисимова С.Ю., 2019, 2021; Еричев В.П., 2020; Карлова Е.В., 2019, 2021).

Одним из основных направлений лечения первичной открытоугольной глаукомы являются методики лазерной хирургии, направленные на снижение повышенного ВГД за счет улучшения оттока водянистой влаги по естественным путям – через трабекулярную сеть, Шлеммов канал и коллекторные канальцы (Нестеров А.П., 2008; Иващенко Е.В., 2015).

Лазерная гониопунктура, предложенная академиком Красновым М.М. в 1972 году, использовалась для создания прямого сообщения между передней камерой глаза и эмиссариями. Офтальмотонус снижался в среднем на 12 мм рт. ст., его нормализация отмечалась в 90% случаев, однако, избыточная лазерная энергия приводила к повреждению и последующему рубцеванию трабекулы, повышала риск возникновения гифемы в раннем послеоперационном периоде (Краснов М.М., 1972).

Методика аргон-лазерной трабекулопластики (АЛТ) появилась в 1979 г. и получила широкое распространение в офтальмологической практике, продемонстрировав высокую эффективность у больных первичной открытоугольной глаукомой (Wise J.B., 1979). Однако многочисленные морфологические исследования показали, что АЛТ приводит к коагулирующему разрушению трабекулярной сети в местах лазерных аппликаций (Kramer T.R., 2001; Best U., 2007).

С 1995 года по настоящее время активно используется методика селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) с использованием YAG-лазера (Latina M.A., 1995, 1997). Снижение ВГД после СЛТ происходит благодаря фототермолизису пигментированных клеток трабекулярной сети, являющимся биологическим ответом на лазерное воздействие: повышение экспрессии цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, ФНО-α), которые увеличивают активность матриксных металлопротеиназ, активируют миграцию макрофагов, что в итоге обуславливает фототермолизис пигментных гранул, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса и улучшение оттока внутриглазной жидкости.

Кочеткова Ю.А., Соколовская Т.В., Дога А.В., Магарамов Д.А. (2008, 2013) разработали способ лазерной активации трабекулы (ЛАТ). Данный метод основан на образовании под воздействием YAG-лазера ударной волны над поверхностью трабекулы, которая приводит в движение влагу передней камеры, осуществляя «промывание» трабекулярных щелей под давлением. Авторы не отметили существенной разницы в степени снижения ВГД в различные сроки после СЛТ и ЛАТ.

Дальнейшее совершенствование методики привело к разработке новых вариантов ее исполнения: селективная лазерная активация трабекулы (СЛАТ) и надпороговая СЛТ. СЛАТ используется для максимального очищения трабекулярной сети угла передней камеры глаза за счет двукратного равномерного и плотного нанесения перекрывающих друг друга лазерных аппликатов, что обуславливает в 1,5-2 раза более выраженный и продолжительный гипотензивный эффект (Туманян Э.Р. и соавторы, 2010, 2014). При надпороговой СЛТ подбирается минимальная энергия, вызывающая эффект образования микрокавитационных пузырьков и дефрагментацию пигментных гранул трабекулы, обеспечивая последующий, более выраженный фототермолизис и улучшение оттока водянистой влаги (Фокин В.П. и соавторы, 2016).

Отсутствие стойкого гипотензивного эффекта лазерных операций привело к поиску новых методов с различным механизмом воздействия на трабекулу: комбинация трабекулопунктуры и лазерной трабекулопластики, СЛТ и ЛТП одномоментно, ЛТП и СЛТ через 4-6 недель (Салех Д.А., 2019). К недостаткам данных методов можно отнести: высокую мощность лазерной энергии, выполнение лазерных операций без учета топографии коллекторных канальцев. При наличии этапа лазерной трабекулопластики с коагулирующим эффектом увеличивался риск повышения ВГД в раннем послеоперационном периоде, формирования фиброваскулярной мембраны, гониосинехий и снижения эффективности при последующих повторных лазерных операциях (Нестеров А.П., 2008; Егоров Е.А., 2013; SooHoo J.R., 2015).

Для достижения более выраженного гипотензивного эффекта представляется целесообразным использование СЛТ в сочетании с YAG-лазером и данных ОКТ переднего отрезка глаза, что позволит прецизионно создавать в проекции коллекторных канальцев устойчивые к рубцеванию перфорации в трабекуле в виде технологии – оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии в сочетании с СЛТ.

Цель проекта. Разработать технологию оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии и селективной лазерной трабекулопластики в комбинированном лечении первичной открытоугольной глаукомы.

Задачи:

1. На основании данных оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза определить топографические и морфометрические показатели Шлеммова канала и коллекторных канальцев у больных первичной открытоугольной глаукомой.

2. На основании данных оптической когерентной томографии разработать метод YAG-лазерной трабекулостомии с учетом топографической оценки расположения коллекторных канальцев.
3. На основании анализа клинико-функциональных результатов оценить эффективность и безопасность оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии и селективной лазерной трабекулопластики в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой.
4. На основании комплексного офтальмологического обследования разработать морфофункциональные критерии для отбора больных первичной открытоугольной глаукомой для проведения комбинированной технологии оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии и селективной лазерной трабекулопластики.
5. Провести сравнительный анализ клинико-функциональных результатов применения селективной лазерной трабекулопластики и комбинированной технологии оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии и селективной лазерной трабекулопластики в лечении первичной открытоугольной глаукомы.

Научная новизна:

1. Разработана методика топографической оценки расположения коллекторных канальцев.
2. Разработана комбинированная технология оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии и селективной лазерной трабекулопластики в лечении больных с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы с учетом топографии коллекторных канальцев.
3. Разработаны морфофункциональные критерии отбора больных глаукомой для проведения оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии и селективной лазерной трабекулопластики в комбинированном лечении первичной открытоугольной глаукомы.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что использование оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза позволило визуализировать Шлеммов канал и коллекторные канальцы, определить их топографию.
2. Разработанная на основании данных оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза оптимизированная YAG-лазерная трабекулостомия, заключающаяся в определении морфометрических и топографических показателей Шлеммова канала и коллекторных канальцев, выполнении разметки по лимбу в точках проекции коллекторных канальцев, определении локации коллекторного канальца относительно Шлеммова канала при проекционной гониоскопии, дала основание рекомендовать следующие оптимальные параметры лазерного воздействия для лечения начальной и развитой стадий первичной открытоугольной глаукомы: длина волны 1064 нм, диаметр пятна 10 мкм, энергия лазерного импульса от 1,0 до 2,0 мДж с нанесением от 2 до 5 лазерных аппликатов на переднюю треть трабекулярной сети Шлеммова канала для формирования одной трабекулостомы, создание не менее четырех трабекулостом.
3. Эффективность комбинированной технологии оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии и СЛТ в лечении больных с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы характеризуется высоким и стабильным гипотензивным эффектом операции – на следующие сутки и через 1 год 30% от исходного

уровня ВГД, отменой медикаментозной терапии в течение двухлетнего срока наблюдений – в 18,4% случаев ($p < 0,001$), стабилизации зрительных функций – в 94,3% случаев; безопасность подтверждена данными клинико-функциональных показателей, эндотелиальной микроскопии роговицы и иммуноферментного анализа слезной жидкости.

4. Разработаны морфофункциональные критерии отбора больных с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомой для проведения комбинированной технологии оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии и СЛТ: сагиттальная площадь Шлеммова канала свыше 2640 мкм2, коэффициент легкости оттока свыше 0,09 мм3 / мм рт. ст. * мин, достижение значений среднестатистической нормы ВГД, но превышающих уровень индивидуально переносимого давления на фоне медикаментозного лечения.
5. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов применения селективной лазерной трабекулопластики и комбинированной технологии оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии в сочетании с СЛТ в лечении больных с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы за двухлетний период наблюдения продемонстрировал преимущество разработанной технологии в виде достижения гипотензивного эффекта операции: до 30% на следующие сутки и в течение 1 года, 26% – через 2 года наблюдений против 5,4%, 17,2% и 12,5% после селективной лазерной трабекулопластики соответственно ($p < 0,001$), более высоких значений показателя легкости оттока водянистой влаги на всех сроках наблюдения ($p < 0,001$) и более высокой частотой стабилизации зрительных функций – 94,3% против 84,6% после селективной лазерной трабекулопластики ($p <0,05$).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Алексеев И.Б., Штейнер И.И. Селективная лазерная трабекулопластика в лечении открытоугольной глаукомы. 10-летний опыт применения // Российский офтальмол. журн. – 2012. – № 4. – С. 98-106.
2. Иващенко Е.В., Туманян Э.Р., Любимова Т.С., Узунян Д.Г. Комбинированные лазерные операции в лечении пациентов с первичной открытоугольной оперированной глаукомой // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 3. – С. 72-75. – EDN UXWUVX.
3. Краснов М.М. Лазеропунктура угла передней камеры при глаукоме. Предварительное сообщение // Вестн офтальмол. – 1972. – No 3. – С. 27-31.
4. Краснов М.М., Зиангирова Г.Г., Акопян В.С., Литвинова Г.Г. Сравнительная оценка повреждающего действия рубинового лазера с модуляцией добротности и аргонового лазеров на фильтрационный аппарат глаза // Вестн. офтальмол. – 1978. – No 3. – С. 22-30.
5. Любимова Т.С. Селективная лазерная активация трабекулы в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Автореф. дис. …канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 С.
6. Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Архаров М.А., Прохоренко В.В., Чепурнов И.А. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2022; 22(1): 3-10.

7. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / В.Н. Алексеев, И.Б. Алексеев, С.В. Балалин [и др.]. – 4-е издание, исправленное и дополненное. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 С. – ISBN 978-5-9704-5492-3. – EDN QKKOUS.
8. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей /Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. – Изд. 3-е, – М., 2015. – 456 С.
9. Национальное руководство по глаукоме (путеводитель) для поликлинических врачей / Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. – М., 2008. – 136 С.
10. Нестеров А.П. Глаукома. – М., 2008. – 380 С.
11. Нестеров А.П. Первичная глаукома. М.: Медицина., 1995. – 256 С.
12. Петров С. Ю. Новые подходы к селективной лазерной трабекулопластике / С. Ю. Петров, Р.П. Полева // Biomedical Photonics. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 47-56. – EDN YSNNFJ.
13. Салех Д.А. Комбинированная лазерная трабекулопластика при лечение первичной открытоугольной глаукомы / Д.А. Салех, Е.И. Сидоренко, В.В. Новодережкин // Российская детская офтальмология. – 2019. – № 3. – С. 49-52. – DOI 10.25276/2307-6658-2019-3-49-52. – EDN MVQXZS.
14. Туманян Э.Р., Иванова Е.С., Ерескин Н.Н. [и др.] Селективная лазерная активация трабекулы в алгоритме лечения пациентов с оперированной глаукомой // Офтальмохирургия. – 2011. – № 3. – С. 63-67. – EDN PXRBHB.
15. Туманян Э.Р., Иванова Е.С., Любимова Т.С., Субхангулова Э.А. [и др.] Влияние селективной лазерной активации трабекулы и терапии латанопростом на цитокиновый статус слезной жидкости у пациентов с оперированной ПОУГ // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 42-45. – EDN SHBKHL.
16. Туманян Э.Р., Иванова Е.С., Любимова Т.С., Субхангулова Э.А. Селективная лазерная активация трабекулы в коррекции офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Офтальмохирургия. – 2010. – № 2. – С. 18-22. – EDN PXQZTL.
17. Фокин В.П., Балалин С.В., Борискина Л.Н. Толерантность и интолерантность зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. – Волгоград, 2016. – 236 С.
18. Фокин В.П., Балалин С.В., Саркисян А.С., Балалин А.С. Современные возможности лазерной хирургии пигментной глаукомы / // Национальный журнал глаукома. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 67-75.
19. Avery N., Ang G.S., Nicholas S., et al. Repeatability of primary selective laser trabeculoplasty in patients with primary open-angle glaucoma./Int Ophthalmol. 2013;33:501-506.
20. Best U., Domack H., Schmidt V. Pressure reduction after selective laser trabeculoplasty with two different laser systems and after argon laser trabeculoplasty – a controlled prospective clinical trial on 284 eyes / Klin. Monbl. Augenheilkd. 2007.-224(3):173-179. doi: 10.1055/s-2007-963014.
21. Chun M., Gracitelli C.P., Lopes F.S., Biteli L.G., Ushida M., Prata T.S. Selective laser trabeculoplasty for early glaucoma: analysis of success predictors and adjusted laser outcomes based on the untreated fellow eye. BMC Ophthalmol. 2016 Nov 23;16(1):206. doi: 10.1186/s12886-016-0385-z.
22. Francis B.A., Loewen N., Hong B., Dustin L., Kaplowitz K., Kinast R., Bacharach J., Radhakrishnan S., Iwach A., Rudavska L., Ichhpujani P., Katz L.J. Repeatability of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma. BMC Ophthalmol. 2016 Jul 28;16:128. doi: 10.1186/s12886-016-0299-9.

23. Hann C. R., Vercnocke A.J., Bentley M.D., Jorgensen S.M., Fautsch M.P. Anatomic changes in Schlemm's canal and collector channels in normal and primary open-angle glaucoma eyes using low and high perfusion pressures. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 55, 5834–5841. https://doi.org/10.1167/iovs.14-14128 (2014).
24. Hong B.K., Winer J.C., Martone J.F., et al. Repeat selective laser trabeculoplasty. J Glaucoma. 2009;18:180-183.
25. Huang A.S., Francis B.A., Weinreb R.N. Structural and functional imaging of aqueous humour outflow: a review. Clin Experimen Ophthalmol. 2018;46:158–68.
26. Jang H.J., Yu B., Hodge W., Malvankar-Mehta M.S. Repeat Selective Laser Trabeculoplasty for Glaucoma Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. J Curr Glaucoma Pract. 2021 Sep-Dec;15(3):117-124. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1302.
27. Kagemann L., Wollstein G., Ishikawa H., et al. Identification and assessment of Schlemm's canal by spectral-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(8): 4054–4059. doi: 10.1167/iovs.09-4559.
28. Khouri A.S., Lin J., Berezina T.L., et al. Repeat selective laser trabeculoplasty can be effective in eyes with initial modest response. Middle East Afr J Ophthalmol. 2014; 21:205–209.
29. Kramer T.R., Noecker R.J. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. Ophthalmology. 2001;108:773–779.
30. Latina M., Sibayan S., Dong H. Shin et al. Q–switched 532–nm YAG Laser Trabeculoplasty (Selective Laser Trabeculoplasty) // Ophthalmol. – 1998. – Vol. 105, No 11. – P. 2082-2090.
31. Li P., Butt A., Chien J.L., et al. Characteristics and variations of in vivo Schlemm's canal and collector channel microstructures in enhanced-depth imaging optical coherence tomography. Br J Ophthalmol. 2016.
32. Malvankar-Mehta M.S., Chen Y.N., Iordanous Y., Wang W.W., Costella J., Hutnik C.M. iStent as a Solo Procedure for Glaucoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015 May 27;10(5):e0128146. doi: 10.1371/journal.pone.0128146. PMID: 26018579; PMCID: PMC4446040.
33. Sarenac T., Bečić Turkanović A., Ferme P., Gračner T. A Review of Selective Laser Trabeculoplasty: "The Hype Is Real". J Clin Med. 2022 Jul 4;11(13):3879. doi: 10.3390/jcm11133879.
34. Shi G., Wang F., Li X., Lu J., Ding Z., Sun X., et al. Morphometric measurement of Schlemm's canal in normal human eye using anterior segment swept source optical coherence tomography. J Biomed Opt. 2012;17:016016.
35. SooHoo J.R., Seibold L.K., Ammar D.A., et al. Ultrastructural changes in human trabecular meshwork tissue after laser trabeculoplasty. / J. Ophthalmol. 2015;2015:476138.
36. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014;121(11):2081–2090.
37. Wang F., Shi G., Li X., Lu J., Ding Z., Sun X., Jiang C., Zhang Y. Comparison of Schlemm's canal's biological parameters in primary open-angle glaucoma and normal human eyes with swept source optical. J Biomed Opt. 2012 Nov;17(11):116008. doi: 10.1117/1.JBO.17.11.116008. PMID: 23117803.
38. Wang L.Y., Su G.Y., Wei Z.Y., Zhang Z.J., Liang Q.F. Progress in the basic and clinical research on the Schlemm's canal. Int J Ophthalmol. 2020 May 18;13(5):816-821. doi: 10.18240/ijo.2020.05.18. PMID: 32420231; PMCID: PMC7201348.

39. Wise J.B., Witter S.L. Argon laser therapy for open–angle glaucoma: a pilot study // Arch Ophthalmol. Glaucoma. – 1979. – Vol. 97. – P. 319-22.
40. Wu X., Tan B., Gan J., Lam A.R., Chen Y., Liu X., Chua J., Wong D.W.K., Ang M., Schmetterer L., Yao X. Evaluation of different OCT systems in quantitative imaging of human Schlemm's canal. Sci Rep. 2022 Jan 26;12(1):1400. doi: 10.1038/s41598-022-05410-9. PMID: 35082345; PMCID: PMC8792050.
41. Yan X., Li M., Wang J., Zhang H., Zhou X., Chen Z. Morphology of the Trabecular Meshwork and Schlemm's Canal in Posner-Schlossman Syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022 Jan 3;63(1):1. doi: 10.1167/iovs.63.1.1. PMID: 34978560; PMCID: PMC8742513.
42. Yao X., Tan B., Ho Y., Liu X., Wong D., Chua J., Wong T.T., Perera S., Ang M., Werkmeister R.M., Schmetterer L. Full circumferential morphological analysis of Schlemm's canal in human eyes using megahertz swept source OCT. Biomed Opt Express. 2021 Jun 7;12(7):3865-3877. doi: 10.1364/BOE.426218. PMID: 34457385; PMCID: PMC8367246.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ СПОНДИЛОАРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА: НА ПУТИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Белоусова Е.Н.[1], Файрушина И.Ф.[2], Купкенова Л.М.[3], Нуриахметова Т.Ю.[4]

1. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии;
2. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии;
3. Аспирант кафедры госпитальной терапии;
4. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют серьезную проблему внутренних болезней. Они характеризуются разнообразными клиническими проявлениями, включая поражение не только желудочно-кишечного тракта, но и других систем (Ивашкин В.Т. и др., 2017; Князев О.В. и др., 2017; Белоусова Е.А. и др., 2012; Vavricka S. et al., 2015). У некоторых пациентов с ВЗК имеются внекишечные проявления (ВКП): поражение суставов, что называется ВЗК-ассоциированным спондилоартритом (СпА). Результаты наших исследований показали, что у пациентов с ВЗК самым распространенным ВКП является поражение суставов, встречающееся у 49,5% пациентов: артрит (13,2%), артралгии (38,5%) и аксиальное поражение в виде воспалительной боли в спине (по критериям ASAS, 2009), присутствующей у 42,9% пациентов, аксиальный СпА у 28,6%, и анкилозирующий спондилит у 15,4%.

Диагностика СпА, в том числе и ВЗК-ассоциированного на ранней стадии, представляет собой весьма сложную задачу: клинические проявления скудные, достоверные рентгенологические проявления выявляются через 7,1 лет после начала симптомов. В настоящее время частота недиагностированных случаев остается высокой.

Несмотря на многочисленные клинические и фундаментальные исследования по изучению частоты, патогенеза, клинических характеристик СпА при ВЗК и поражения кишечника при АС, в настоящее время остается ряд нерешенных вопросов, одним из которых является проблема ранней диагностики артропатий, в частности ВЗК-ассоциированного СпА, что обуславливает необходимость продолжения исследования данной научной проблемы.

На сегодняшний день продолжается поиск маркеров СпА у пациентов с ВЗК, включая противомикробные пептиды, такие как сывороточные бета-дефенсин-2 человека (hBD-2) и липокалин-2 (LCN-2), а также бета-2-микроглобулин. Эти биомаркеры также обнаруживаются при других заболеваниях, таких как псориаз и ВЗК, и, вероятно, участвуют в патогенезе СпА, поэтому требуется дополнительное исследование их роли в диагностике и прогнозе СпА (Maureen C. Turina, Robert Landewé & Dominique Baeten (2017)). Другие потенциальные биомаркеры СпА включают фактор роста сосудов (VEGF), матриксную металлопротеиназу-3 (MMP-3), Dickkopf (ДКК-1), склеростин (СОСТ) и анти-CD74-антитела. Уровни VEGF повышены у пациентов с анкилозирующим спондилитом и аксиальным СпА и коррелируют

с рентгенологическим прогрессированием. Уровни MMP3 могут отражать активность заболевания и ответ на лечение при СпА. Семейство Wnt, включая DKK-1 и склеростин, также изучается в контексте СпА и может быть связано с рентгенологическим прогрессированием.

Согласно результатам последних исследований, сохраняет актуальность изучение связи между ВЗК и СпА с учетом геномного и иммунологического профилирования репертуара Т-клеточных рецепторов (TCR). Кроме того, данные указывают на общие механизмы патогенеза между этими заболеваниями. Согласно одной из научных гипотез, ВЗК развивается из-за дисбаланса в регуляции иммунного ответа на микрофлору кишечника. Т-клеточные рецепторы (TCR), которые находятся на поверхности Т-клеток, играют ключевую роль в отличии патогенов от нормальной кишечной микрофлоры. Нарушение этого взаимодействия может вызвать воспалительную реакцию на кишечные бактерии, что, в свою очередь, может привести к развитию ВЗК. Также стоит отметить, что дисбаланс микроорганизмов в кишечнике, известный как дисбактериоз, наблюдается при СпА и может модулировать иммунные реакции в кишечнике. Однако до сих пор не проводились исследования, которые бы непосредственно сравнивали оба заболевания, чтобы определить иммунологические связи между ними.

Инновационность и актуальность проекта. Ранняя диагностика ВЗК и СпА играет критическую роль в предупреждении и своевременном вмешательстве для уменьшения воспалительных процессов в кишечнике и суставах. Наш проект предлагает инновационные методы и подходы, основанные на анализе лабораторных маркеров и последовательностей Т-клеточных рецепторов (TCR), что делает его уникальным и перспективным. Актуальность проекта обусловлена растущей эпидемиологической значимостью ВЗК и СпА, а также необходимостью совершенствования ранней диагностики и лечения пациентов с этими заболеваниями.

Социальная значимость. Внедрение модели ранней диагностики ВЗК-ассоциированного СпА позволит выявлять лиц с высоким риском развития этих заболеваний на ранней стадии. Это даст возможность предоставить им адекватное лечение и предотвратить развитие хронических и инвалидизирующих последствий, что позволит снизить расходы на лечение пациентов и повысить их ожидаемую продолжительность жизни и улучшить ее качество.

Инвестиционная привлекательность. Ранняя диагностика СпА при ВЗК, основанная на анализе лабораторных биомаркеров и популяции Т-лимфоцитов, обладает потенциалом для привлечения инвестиций в разработку новых биомаркеров, технологических решений и инфраструктуры, связанной с их использованием. Это улучшит возможности ранней диагностики и лечения, а также будет способствовать развитию данной сферы здравоохранения в целом.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Эрдес, Ш.Ф. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России / Ш.Ф. Эрдес, Е.В. Волнухин, Е.А. Галушко // Научно-практическая ревматология. – 2013. - №51(1). – С.15-20.
2. Impact of a multidisciplinary approach in enteropathic spondyloarthritis patients / P. Conigliaro, M. Chimenti, Ascolani [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 184-190.
3. Altered Repertoire Diversity and Disease-Associated Clonal Expansions Revealed by T Cell Receptor Immunosequencing in Ankylosing Spondylitis Patients / A.L. Hanson, H.J. Nel, Bradbury [et al.] // Arthritis Rheumatol. - 2020. - P. 72: 1289-1302.

4. Lessons to be learned from serum biomarkers in psoriasis and IBD – the potential role in SpA / M. C. Turina, R. Landewe, D. Baeten // Expert Review of Clinical Immunology. - 2017. - 13:4. - P. 333-344.
5. Genomic profiling of intestinal T-cell receptor repertoires in inflammatory bowel disease / K. Saravanarajan, A.R. Douglas, M.S. Ismail [et al.] // Genes Immun. - 2020. - 21. - P. 109–118.
6. Circulating mature granzyme B+ T cells distinguish Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis from axial spondyloarthritis and Crohn's disease / A.R. Lefferts, E.H. Regner, A. Stahly [et al] // Arthritis Res Ther. - 2021. - 23. - P. 147.
7. Intestinal T Cell Profiling in Inflammatory Bowel Disease: Linking T Cell Subsets to Disease Activity and Disease Course / C. Smids, C.S. Horjus Talabur Horje, J. Drylewicz [et.al.] // J Crohns Colitis. - 2018. - 28;12(4). - P. 465-475.
8. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research / C. R. H. Hedin, S. R. Vavricka, A. J. Stagg [et.al] // Diagnosis, and Therapy // Journal of Crohn's and Colitis. - 2019. - 13 (5). - P. 541–554.

ОСОБО ТОЧНЫЙ РАСЧЕТ СФЕРИЧЕСКОГО ЭКВИВАЛЕНТА МУЛЬТИФОКАЛЬНОЙ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С КАТАРАКТОЙ И ПРЕСБИОПИЕЙ НА ОСНОВЕ КЕРАТОТОПОГРАФИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ

Организация: Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России

Проектная команда: Бойко Э. В.[1], Шухаев С. В.[2], Петросян Ю. М.[3]

1. Доктор медицинских наук, профессор, профессор, заслуженный врач РФ;
2. Кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог;
3. Врач-офтальмолог, аспирант кафедры офтальмологии.

ВВЕДЕНИЕ

Высокий функциональный результат и независимость от очков после хирургии хрусталика определяют успешность современной мультифокальной интраокулярной коррекции [1-4]. Учитывая инновационные достижения в интраокулярной коррекции аметропий и факоэмульсификации катаракты (ФЭК), в настоящее время особое внимание уделяется не столько хирургическим технологиям, сколько предоперационному этапу, в частности точному измерению параметров глаза и расчету сфероэквивалента (SE) интраокулярной линзы (ИОЛ) [5-11].

Преломляющая способность роговицы, как один из ключевых параметров, использующихся при расчете ИОЛ [12], может быть определена при помощи ручной кератометрии, автоматизированной кератометрии, оптической когерентной томографии, кератотопо- и томографии с использованием колец Пласидо и/или Scheimpflug камеры [13, 14].

Кератотопографическое картирование на основе Scheimpflug камеры является одним из самых современных методов исследования роговицы [15-17]. Вращающаяся камера с разрешением 1,45 мегапикселей анализирует 138000 точек с поверхности роговицы и за короткий промежуток времени определяет большое количество параметров глаза: оптическая сила роговицы (по данным разных карт, зон, колец и принципов её расчета), значение пахиметрии, глубина передней камеры, толщина хрусталика, а также 3Д модель переднего сегмента глаза [15-17].

Несмотря на высокий уровень развития современных методов предоперационной диагностики в хирургии хрусталика, наличия множества получаемых данных о пациенте, в том числе кератометрических, а также существование различных формул, точный расчет ИОЛ представляет собой сложную задачу. Многообразие устройств и принципов кератометрии с одной стороны помогает офтальмологам, но с другой – возникают проблемы выбора именно тех показателей, которые с большей долей вероятности при расчете ИОЛ приведут к рефракции цели.

Научная новизна. Впервые для каждой из 10 основных формул будут определены оптимальные данные стандартной кератометрии, эквивалентных кератометрических показателей, общей оптической силы роговицы в определённой зоне, позволяющие более точно рассчитать сферический эквивалент мультифокальной интраокулярной линзы.

Ожидаемые результаты. Реализация поставленных в исследовании задач позволит наиболее точно производить предоперационный расчет оптической силы мультифокальной

интраокулярной линзы при использовании данных кератотопографии. Полученные результаты дадут возможность достичь рефракции цели, восстановить зрительные функции пациентов на близком и дальнем расстояниях, а также улучшить их качество жизни.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Малюгин Б.Э., Морозова Т.А. Исторические аспекты и современное состояние проблемы мультифокальной интраокулярной коррекции. Офтальмохирургия. 2004; 3: 23-29. [Malyugin BE, Morozova TA. A Review of Historical Aspects and Modern Trends in Multifocal Intraocular Correction. Ophthalmic surgery. 2004; (3): 23-29. (In Russ.)]
2. Морозова Т.А., Покровский Д.Ф., Медведев И.Б., Керимов Т.З. Современные аспекты мультифокальной интраокулярной коррекции (обзор). Вестник Российской академии медицинских наук. 2017; 72(4): 268-275. [Morozova TA, Pokrovskiy DF, Medvedev IB, Kerimov TZ. Modern aspects of multifocal intraocular correction: a review. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2017; 72(4): 268–275. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn835
3. Бойко Э.В., Винницкий Д.А. Сравнение зрительной реабилитации с применением трифокальных и бифокальных интраокулярных линз (обзор литературы). Офтальмохирургия. 2018; 2: 67-74. [Boiko EV, Vinnitskiy DA. Rehabilitation of patients after implantation of bifocal and trifocal intraocular lens. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2018; 2: 67-74. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2018-2-67-74
4. Малюгин Б.Э., Соболев Н.П., Фомина О.В. Анализ функциональных результатов имплантации новой модели трифокальной интраокулярной линзы. Офтальмохирургия. 2018; 4: 6-14. [Malyugin BE, Sobolev NP, Fomina OV. Visual assessment performance after implantation of a new trifocal intraocular lens. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2018;4:6-14. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2017-4-6-14
5. Беликова Е.И., Борзых В.А. Результаты имплантации трифокальных интраокулярных линз у пациентов с катарактой и пресбиопией. Офтальмология. 2018; 15(3): 248-255. [Belikova EI, Borzykh VA. Results of Trifocal Intraocular Lenses Implantation in Patients with Cataract and Presbyopia. Ophthalmology in Russia. 2018; 15(3): 248-255. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2018-3-248-255
6. Дога А.В., Майчук Н.В., Мушкова И.А., Шамсетдинова Л.Т. Причины, профилактика и коррекция рефракционных нарушений после факоэмульсификации с имплантацией интраокулярных линз. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (6): 83-90. [Doga AV, Maychuk NV, Mushkova IA, Shamsetdinova LT. Causes, prevention and correction of refractive errors after phacoemulsification with intraocular lens implantation. Vestnik Oftalmologii. 2019; 135(6): 83-90. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201913506183
7. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Лих И.А., Цыганков А.Ю., Легких С.Л. Особенности расчета оптической силы интраокулярных линз на экстремально коротких глазах. Офтальмология. 2022; 19(1): 91-97. [Pershin KB, Pashinova NF, Likh IA, Tsygankov AYu, Legkikh SL. Intraocular Lenses Optic Power Calculation in Extremely Short Eyes. Ophthalmology in Russia. 2022; 19(1): 91-97. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2022-1-91-97
8. Трубилин В.Н., Ильинская И.А. Определение оптической силы роговицы с помощью различных методов исследования. Обзор литературы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2014; 14(2): 4-9. [Trubilin VN, Il’inskaya IA. Opredelenie opticheskoj sily rogovicy s pomoshch’yu razlichnyh metodov issledovaniya. Obzor literatury. Kataraktal’naya i refrakcionnaya hirurgiya. 2014; 14(2): 4-9. (In Russ.)].

9. Mehravaran S, Asgari S, Bigdeli S, Shahnazi A, Hashemi H. Keratometry with five different techniques: a study of device repeatability and inter-device agreement. International Ophthalmology. 2014; 34(4): 869–875. doi:10.1007/s10792-013-9895-3
10. Aristodemou P, Knox Cartwright NE, Sparrow JM, Johnston RLFormula choice: Hoffer Q, Holladay 1, or SRK/T and refractive outcomes in 8,108 eyes after cataract surgery with biometry by partial coherence interferometry. J Cataract Refract Surg. 2011; 37: 63–71.
11. Nemeth G, Modis L. Ocular measurements of a swept-source biometer: Repeatability data and comparison with an optical low-coherence interferometry biometer. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2019; 45(6): 789-797.
12. Savini G, Hoffer KJ, Schiano Lomoriello D, Ducoli P. Simulated Keratometry Versus Total Corneal Power by Ray Tracing. Cornea. 2017; 36(11): 1368–1372. doi:10.1097/ico.0000000000001343
13. Киселева Т.Н., Оганесян О.Г., Романова Л.И., Милаш С.В., Пенкина А.В. Оптическая биометрия глаза: принцип и диагностические возможности метода. Российская педиатрическая офтальмология. 2017; 12(1): 35-42. [Kiseleva TN, Oganesyan OG, Romanova LI, Milash SV, Penkina AV. Optical biometry of the eye: the principle and the diagnostic potential of the method. Russian pediatric ophthalmology. 2017; 12(1): 35-42. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1993-1859-2017-12-1-35-42
14. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Котова Н. А. Сравнение результатов биометрии глаза при использовании различных приборов. Тихоокеанский медицинский журнал. 2017; 2: 53-54. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Kotova N.A. Comparison of the results of the eye biometrics using different instruments. Pacific Medical Journal. 2017; 2: 53-54. (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.53–55
15. Mukhija R, Gupta N. Advances in anterior segment examination. Community Eye Health. 2019; 32(107): S5.
16. Kanclerz P, Khoramnia R, Wang X. Current developments in corneal topography and tomography. Diagnostics. 2021; 11(8): 1466. doi: 10.3390/diagnostics11081466
17. Fan R., Chan T.C., Prakash G., Jhanji, V. Applications of corneal topography and tomography: a review. Clinical & experimental ophthalmology. 2018; 46(2): 133-146. doi: 10.1111/ceo.13136

ИННОВАЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЗАБОРА МАТЕРИАЛА ИЗ ПОЛОСТИ МАТКИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Боровикова О.И., Куценко И.И.[1]

1. Доктор медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Одной из наиболее частых причин нарушений менструального цикла, синдрома тазовых болей, бесплодия, неэффективности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин являются нарушения микробиоценоза полости матки, что служит предметом исследований последних лет [Кебурия Л.К., Смольникова В.Ю. и соавт., 2019; Гохберг Я.А., Тимофеева А.В., Калинина Е.А., 2021; Moreno I., Franasiak J., 2017]. В настоящее время существует возможности культурального и молекулярно-генетического методов оценки биоценоза полости матки, в частности, бактериологический с посевом на селективные среды, полимеразная цепная реакция (ПЦР) с определением качественного и количественного состава микрофлоры (фемофлор 16), секвенирования 16S рРНК, метагеномного секвенирования (EMMA) [Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К., 2019; Казакова И.Н., Спиридонова О.А., 2017; Pecorino B., Rubino C., Guardalà V.F. et al., 2017; Tao X., Franasiak J., et al., 2017]. При этом одним из пока до конца неразрешенных вопросов является чистота забора материала из полости матки, в связи с присутствием на пути его взятия микрофлоры влагалища и цервикального канала, которые способны контаминировать полученный из полости матки материал и, тем самым, снижают ценность проводимых анализов [Боярский К.Ю., Кахиани Е.И., 2019; Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Москвичева В.С., 2021; Moreno I., Cicinelli E. et al., 2018; Mändar R., Punab M. et al., 2017]. Нами предлагается устройство в виде закрытого от внешней среды зонда, способного брать биологический материал из полости матки, не соприкасаясь со средой влагалища и цервикального канала, что позволит оценить «чистый» маточный микробиом и достоверно улучшить качество диагностики заболеваний, связанных с его нарушением.

В настоящее время в клинической практике используются аналоги предлагаемого изобретения, такие как устройство для получения цитологического материала, содержащее защитный дренаж, с полым толкателем, с закрепленным поролоновым полым цилиндром для взятия поверхностных тканей и гибким проволочным толкателем с закрепленной на конце щеткой, устройство для забора биологического материала со слизистой оболочки полости матки с целью проведения диагностических исследований, содержащее гибкий проводник в виде трубки с отогнутым рабочим концом с отверстиями для приема биологического материала и цитощетку, размещенным внутри проводника штоком, снабженным поршнем и возможностью выхода цитощетки для забора биологического материала, устройство для сбора диагностического материала из полости матки, содержащее в виде трубки проводник с гибким дистальным концом, снабженным боковым отверстием и размещенным внутри проводника штоком, один конец которого соединен с элементом для забора биологического материала в виде петли-скребка с возможностью выхода ее через удлиненное боковое отверстие

на дистальном конце с ограничителем глубины ввода в полость матки. Главными недостатками используемых устройств является контаминация материала микрофлорой влагалища и цервикального канала, невозможность забора материала только из полости матки, а также, они сложны в использовании, их производство требует больших материальных затрат.

Задачей данного проекта является расширение функциональных возможностей устройства, обеспечивающих предотвращение контаминации собираемого биологического материала из полости матки микрофлорой влагалища и цервикального канала с целью повышения достоверности результатов диагностических исследований, снижения стоимости исследований.

Поставленная задача достигается за счет того, что разрабатывается устройство для сбора микробиологического материала из полости матки, содержащее проводник в виде полой силиконовой трубки, внутри проводника направляющий элемент (стержень) с цангой и фиксатором на рабочем конце, способствующий выдвижению и фиксации зонда, и поршнем на противоположном, внутри стержня зонд с хлопковым или вискозным наконечником или цитощеткой (в виде ершика) (в зависимости от задач забора биологического материала для исследования – посев на культуральную среду или ПЦР-детекция).

Концепция изобретения. Разрабатываемое изобретение будет состоять из следующих элементов: проводника из биоинертного материала, в который заключена направляющая трубка с расправляющимися на рабочем конце цангами и внутри нее-поршень с ограничителем с дистальной стороны, диаметром, соответствующим диаметру направляющей трубки, и цитощеткой, либо гигроскопичным наконечником на рабочем конце.

Данное изобретение позволит изолировать материал, собранный из полости матки, от среды влагалища и цервикального канала, будет востребовано в центрах репродукции и акушерско-гинекологических клиниках для диагностики биоценоза полости матки.

Результаты, достигнутые к настоящему времени. К настоящему времени проанализирована востребованность изобретения в центрах репродукции, сформирован 3D-чертеж изобретения, спроектирована 3D-модель прототипа изобретения, формируются документы для регистрации изобретения как медицинского изделия.

Получен патент на изобретение № 2799581.

Часть средств для реализации проекта будет привлечена из негосударственных центров репродукции, негосударственных медицинских лабораторий, из личных доходов участников проекта.

Проект поддержан на конкурсе «IQ года-2023», одержал победу на конкурсе «КонЮниТи».

Имеются письма заинтересованности в реализации проекта от руководителей следующих организаций: ООО «Окси-центр», ООО «ЦЭН им.Казаряна», ООО «CL-доктор», ГБУЗ ДККБ МЗ Краснодарского края, Краевой перинатальный центр, ГБУЗ «Родильный дом г. Краснодара» МЗ КК

Предполагаемые результаты. При реализации проекта будет создано устройство, увеличивающее достоверность результатов биологического диагностического исследования микрофлоры полости матки за счет препятствия контакта зонда с микрофлорой влагалища и цервикального канала, более удобное в эксплуатации, чем аналоги, а также значительно снижающее стоимость исследования, что позволит увеличить эффективность этиотропной терапии, уменьшить использование антибактериальных препаратов, что, в свою очередь, будет препятствовать развитию антибиотикорезистентности микроорганизмов. Увеличение эффективности лечения эндометритов будет благоприятно сказываться на показателях частоты наступления беременности как при естественном зачатии, так и в циклах вспомо-

гательных репродуктивных технологий, снизить частоту бесплодия, невынашивания беременности, что позволит улучшить демографическую ситуацию в России.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019
2. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Белогубова С.Ю., Демура Т.А., Елисаветская А.М., Сизова Н.М. Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клинико-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 136-40
3. Кебурия Л.К., Смольникова В.Ю., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Калинина Е.А. Микробиота эндометрия и репродуктивный исход в программах ВРТ. Акушерство и гинекология. 2020. № 4. С. 166-172.
4. Гохберг Я.А., Макарова Н.П., Бабаян А.А., Калинина Е.А. Роль различных факторов воздействия на эндометрий в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2021. № 1. С. 28-34
5. Moreno, I., & Franasiak, J. M. (2017). Endometrial microbiota—new player in town. Fertility and Sterility, 108(1), 32–39.
6. Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). РМЖ (Русский медицинский журнал) №10 : 2017
7. Казакова, И. Н. Микробиоценоз репродуктивных путей женщины / И. Н. Казакова, О. А. Спиридонова // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 6. – С. 34.
8. B. Pecorino, C. Rubino, P. Scollo Genetic screening in young women diagnosed with endometrial cancer. Published in Journal of Gynecologic 1 September 2016.
9. Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, Treff NR, Scott RT. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. J Assist Reprod Genet. 2016 Jan;33(1):129-36. doi: 10.1007/s10815-015-0614-z. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26547201; PMCID: PMC4717132.
10. Боярский К.Ю., Кахиани Е.И. Микробиом репродуктивной системы человека. Проблемы репродукции. 2019;25(4):27-34.
11. Boiarskiĭ KIu, Kachiani EI. Microbiome of the human reproductive system. Russian Journal of Human Reproduction. 2019;25(4):27-34. (In Russ.)
12. Микробиота влагалища и цервикальные неоплазии. Участие микрофлоры в канцерогенезе шейки матки: Информационный бюллетень / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева, В.С. Москвичева; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2021 — 20 с.
13. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D, Resta L, Valbuena D, Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am J Obstet Gynecol. 2018 Jun;218(6):602.e1-602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012. Epub 2018 Feb 23.
14. Mändar R, Punab M, Korrovits P, Türk S, Ausmees K, Lapp E, Preem JK, Oopkaup K, Salumets A, Truu J. Seminal microbiome in men with and without prostatitis. Int J Urol. 2017 Mar;24(3):211-216. doi: 10.1111/iju.13286. Epub 2017 Feb 1.

15. Хронический эндометрит и инфертильность - исходы экстракорпорального оплодотворения (систематический обзор и метаанализ) / В. Н. Локшин, И. И. Куценко, И. О. Боровиков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, № 5. – С. 15-40. – DOI 10.25207/1608-6228-2023-30-5-15-40. – EDN KXNPHH.
16. Вагинальный и эндометриальный микробиом: оценка, влияние на имплантацию эмбриона / И. И. Куценко, И. О. Боровиков, Е. И. Кравцова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2023. – Т. 14, № 3. – С. 5-15. – DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-5-15. – EDN ORLGTA.

КОМПЛЕКС ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ОТНОШЕНИИ ДИСФУНКЦИИ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ И СВЯЗАННОГО С НИМ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА» У ДЕТЕЙ С НЕКОТОРЫМИ ВИДАМИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Бржеский В.В.[1], Заславский Д.В.[2], Бобрышев В.А.[3]

1. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии СПбГПМУ;

2. Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ;

3. Аспирант кафедры офтальмологии СПбГПМУ, врач-офтальмолог.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Проблема диагностики и лечения синдрома «сухого глаза» (ССГ) не теряет актуальности на протяжении уже многих лет. Исследования разных авторов и наша клиническая практика убедительно демонстрируют, что значимость этой патологии одинакова практически для всех возрастных категорий пациентов, в том числе и для детей [1, 2].

Согласно определению Международной рабочей группы DEWS-II (Dry Eye WorkShop) (2017), синдром «сухого глаза» представляет собой многофакторное заболевание глазной поверхности, характеризующееся нарушением гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся глазными симптомами, на почве нестабильности слезной пленки, гиперосмолярности, воспаления, повреждения глазной поверхности и нейросенсорных нарушений [3].

Как известно, существенную роль в развитии ССГ играет повышение испаряемости слезы, которое даже при сохраненной слезопродукции вызывает дефицит влаги в конъюнктивальной полости и нарушение стабильности прероговичной слезной пленки. При этом удельный вес повышенной испаряемости слезной пленки в патогенезе синдрома «сухого глаза» существенно превышает значимость первичного снижения слезопродукции [4].

В свою очередь, основной причиной избыточной испаряемости слезной пленки служит дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ), представляющая собой их хроническую диффузную патологию, характеризующуюся закупоркой выводных протоков желез и/или качественными, либо количественными изменениями их секреции [1].

Известно, что дисфункция мейбомиевых желез может приводить к нарушению стабильности слезной пленки, симптомам раздражения глаз, развитию воспалительного процесса и патологии тканей глазной поверхности [4]. При этом в настоящее время дисфункция мейбомиевых желез достигает 62-67% в структуре всех причин синдрома «сухого глаза» [4].

Среди многочисленных причин дисфункции мейбомиевых желез существенное значение имеет патология сальных желез кожи, имеющих общее эволюционное происхождение с мейбомиевыми железами [1]. В их числе заслуживают внимания заболевания кожи, связанные с нарушением кератинизации, которые сегодня являются наиболее распространенной группой генодерматозов, занимающей первое место в структуре наследственных заболеваний кожи [5].

Среди таких заболеваний наиболее распространены атопический дерматит и ихтиозы.

Из данных статистических отчетов кожно-венерологического отделения клиники СПбГПМУ, представленных в таблице 1, видно, что ведущее место в структуре кожных заболеваний у детей занимает атопический дерматит [6].

Таблица 1 — Структура нозологических форм у детей, находившихся на стационарном лечении в кожно-венерологическом отделении клиники СПбГПМУ.

Заболевания	Годы					
	2019		2020		2021	
	n	%	n	%	n	%
Атопический дерматит	652	46.0	492	41.3	1061	49.6
Псориаз	278	20.0	240	19.8	506	23.6
Пиодермии	47	3.0	68	5,7	101	4.7
Себорейный дерматит грудных детей	10	0.71	24	2.0	7	0.32
Склеродермия	148	10.5	161	11.2	176	8.23
Токсикодермия	60	4.27	123	9.7	69	5.57
Акне	30	2.13	72	5,9	17	0.79
Болезни волос	41	2.92	28	2,3	73	3.41
Врожденный ихтиоз	-	-	9	0,76	11	0,5

Как известно, атопический дерматит представляет собой мультифакторное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Занимает от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний, встречается во всех странах, у лиц обоего пола [7]. Причем показатели распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом остаются традиционно высокими также и у детей: в возрасте от 0 до 14 лет в 2020 году его распространенность достигла 1424, а заболеваемость – 660 на 100 тыс. населения соответствующего возраста (в 2019 году – 1614 и 766 соответственно). В группе детей 1517 лет высокая распространенность атопического дерматита также сохраняется, составляя 1021 на 100 тыс. детей соответствующего возраста [8].

Ихтиозы (от греч. ichthys-рыба) – группа наследственных заболеваний кожи, характеризующихся генерализованным нарушением кератинизации по типу гиперкератоза. При всех формах ихтиозов отмечается барьерная дисфункция, включающая повышенную трансэпидермальную потерю воды и снижение влагоудерживающей способности кожи [5].

Вульгарный ихтиоз (ichthyosis vulgaris) – наиболее частая форма ихтиоза, заболеваемость вульгарным ихтиозом составляет 1 случай на 250–1000 человек.

Сравнительные данные об основных формах ихтиоза представлены в таблице 2 [5].

Таблица 2 — Сравнительные данные об основных формах ихтиоза.

Основные характеристики	**Вульгарный ихтиоз**	**Х-сцепленный ихтиоз**	**Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз**	**Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия**
Встречаемость	1:300	1:2500 (у мальчиков)	1:100 тыс.	1:300 тыс.
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Х-сцепленный рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Первые проявления	Не ранее 3 мес жизни	На первом месяце или при рождении	С рождения	С рождения
Нарушение генов	*FLG*	*STS*	*TGMI, ABCA12, Ichthyin*	*KRT1, KRT10*
Патомеханизм	Ретенционный гиперкератоз	Ретенционный гиперкератоз	Пролиферативный гиперкератоз	Пролиферативный гиперкератоз
Типичные симптомы	Сухая кожа, шелушение преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей	Коричневые чешуйки на туловище	Коллоидный беби, сухая, шелушащаяся кожа, эктропион, эритема	Пузыри при рождении, веррукозный гиперкератоз и эритема

Вместе с тем представляет интерес оценка ассоциативной связи различных дерматозов у детей с дисфункцией мейбомиевых желез и синдромом «сухого глаза». При этом более отчетливо такие связи могут быть выявлены при отсутствии прочих многочисленных факторов риска развития дисфункции мейбомиевых желез и/или синдрома «сухого глаза». В то же время сведений о подобных исследованиях в доступной литературе нами не обнаружено. Вместе с тем данное направление исследований априори позволит выработать стратегию лечебно-диагностических мероприятий в отношении таких детей и, соответственно, повысить эффективность их лечения и последующего мониторинга.

В условиях офтальмологического отделения ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России на сегодняшний день обследованы 80 детей в возрасте 4-17 лет с хроническими дерматозами. Пациентов, в зависимости от клинической формы хронического дерматоза, разделили на 3 группы. В первую вошли 60 детей (120 глаз) с атопическим дерматитом в стадии обострения (рисунок 1). Во вторую – 20 (40) с ихтиозом (вульгарным и врожденным) (рисунок 2). Третью группу (контроля) составили 15 здоровых детей (30 глаз), не имевших клинико-функциональных признаков синдрома «сухого глаза» и прочей глазной патологии в анамнезе, а также хронических дерматозов. При этом на момент обследования был исключен прием ими каких-либо лекарственных средств.



Рисунок 1 — Ребенок с атопическим дерматитом



Рисунок 2 — Ребенок с вульгарным ихтиозом

Обследование начинали с определения выраженности субъективного дискомфорта с помощью индекса поражения глазной поверхности OSDI (Ocular Surface Disease Index) [9]. Объективное офтальмологическое исследование заключалось в оценке стабильности прероговичной слезной пленки по Норну [10], биомикроскопии роговицы и конъюнктивы с использованием диагностических витальных красителей: 0,1%-ный раствора флюоресцеина натрия и 1%-ный бенгальского розового [11,12]. Результаты окрашивания оценивали с помощью шкал Oxford и van Bijsterveld [15]. Также выполняли биомикроскопию, в ходе которой у всех детей оценивали толщину, гиперемию краев век по стандартизованной шкале, выраженность неоваскуляризации краев век, степень гиперемии конъюнктивы, наличие и характер включений в слезной пленке, а также состояние выводных протоков мейбомиевых желез и их секрета, в том числе после компрессии хрящей век. Качество секрета мейбомиевых желез оценивали, используя методику J.A.Smith et al. (2004) [15]. Степень выраженности дисфункции мейбомиевых желез определяли по классификации K.K.Nichols et al. (2011) [16]. Функциональное состояние слезопродукции оценивали пробами по O.Schirmer (Schirmer-I: суммарная секреция слезы) [13] и по L.T.Jones (Schirmer-II: основная ее секреция) [14].

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Excel (Microsoft). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные в большинстве своем не имели нормального распределения, все количественные данные представлены в формате: среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего арифметического (M ± m). Достоверность различий количественных признаков оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных признаков – с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты, полученные в ходе предварительной части запланированного исследования, свидетельствуют о том, что у детей с хроническим атопическим дерматитом и с ихтиозом развиваются клинические и функциональные признаки дисфункции мейбомиевых желез (обструктивной и себорейной ее формы), а также симптомы синдрома «сухого глаза», соответствующие ксерозу легкой и средней степени. У детей с атопическим дерматитом такие признаки и симптомы выявлены в 68,3% случаев, с ихтиозом – в 75,0%. Синдром «сухого глаза» у всех пациентов проявляется преимущественно субъективными симптомами.

По этой причине для планирования и реализации дальнейших исследований наше внимание привлекли пациенты детского возраста, страдающие упомянутыми выше атопическим дерматитом и ихтиозом. Разработке оптимальных в плане эффективности и доступности для практикующих врачей комплексов их целенаправленного обследования и лечения и посвящена главная идея нашего проекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе результатов, полученных на предварительном этапе наших исследований, установлено, что у детей с хроническим атопическим дерматитом и с ихтиозом развиваются клинические и функциональные признаки дисфункции мейбомиевых желез, а также симптомы синдрома «сухого глаза», соответствующие ксерозу легкой и средней степени. Синдром «сухого глаза» у всех пациентов проявляется преимущественно субъективными симптомами. Реализация представляемого проекта поможет улучшить качество жизни пациентов с хроническим атопическим дерматитом и с ихтиозом.

Комплекс разработанных и апробированных в клинике СПбГПМУ лечебно-диагностических мероприятий в дальнейшем может быть внедрен в широкую клиническую практику врачей-офтальмологов и дерматовенерологов амбулаторного и стационарного звеньев медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). Изд. 2-е, част. перераб. и доп. – СПб.: «Изд-во Левша. Санкт-Петербург», 2003. [Brzheskiy V.V., Somov E.E. Rogovichno-kon»yunktival'nyi kseroz (diagnostika, klinika, lechenie). Izd. 2-e, chast. pererab. i dop. – SPb.: «Izd-vo Levsha. Sankt-PeterburG», 2003. (in Russ.)].
2. Воронцова О.А., Бржеский В.В. Особенности клинического течения синдрома «сухого глаза» у детей. Российская детская офтальмология. 2013; 2: 10-17.
3. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017;15(3):276-283. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.008
4. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2016.

[Brzheskiy V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Sindrom suhogo glaza i zabolevaniya glaznoj poverhnosti: klinika diagnostika lechenie. M.: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ.).].
5. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Заславский Д.В. Детская дерматология. Руководство для врачей. Москва. 2022. 676. [Gorlanov I.A., Leina L.M., Milyavskaya I.R., Zaslavskii D.V. Detskaya dermatologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. Moskva. 2022. 676. (In Russ.)].
6. Бобрышев В.А., Бржеский В.В., Заславский Д.В., и др. Распространенность и особенности клинического течения синдрома «сухого глаза» у детей с хроническими дерматозами. Российская детская офтальмология № 3 2022 [Bobryshev V.A., Brzheskiy V.V., Zaslavsky D.V., Bolshakova E.S., Manylova E.S., Khvedelidze M.G., Rybinskikh T.S. Prevalence and features of the clinical course of dry eye syndrome in children with chronic dermatoses. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2022;3: 5–14. https:/doi.org/10.25276/2307-6658-2022-3-5-14(In Russ.)]
7. Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В., и др. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей. Вестник дерматологии и венерологии. 2021. Т. 97. № 5. С. 52-65. [Zaslavsky DV, Sobolev AV, Skrek SV, Yunovidova AA, Zelianina MI, Mashuka DM, Starodubceva DA, Shimanskaya ML, Zyablova DD, Khamnagdaeva AS. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of Atopic Dermatitis in children. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(5):52–65. doi: https://doi.org/10.25208/vdv1255]
8. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии. Вестник дерматологии и венерологии Том 97, № 4 (2021). [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: Working Under a Pandemic. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;97(4):00–00. doi: https://doi.org/10.25208/vdv1261]
9. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol. 2000;118(5):615-621. doi:10.1001/archopht.118.5.615
10. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. Acta Ophthalmol (Copenh). 1969;47(4):865-880. doi:10.1111/j.1755-3768.1969.tb03711.x
11. Eliason JA, Maurice DM. Staining of the conjunctiva and conjunctival tear film. Br J Ophthalmol. 1990;74(9):519-522. doi:10.1136/bjo.74.9.519
12. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. Ophthalmology. 1992;99(4):605-617. doi:10.1016/s0161-6420(92)31947-5
13. Schirmer, O. Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr. Graefes Arhiv für Ophthalmologie 56, 197–291 (1903). https://doi.org/10.1007/BF01946264
14. Jones LT. The lacrimal secretory system and its treatment. Am J Ophthalmol. 1966;62(1):47-60. doi:10.1016/0002-9394(66)91676-x
15. Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. Arch Ophthalmol. 2004;122(2):151-156. doi:10.1001/archopht.122.2.151
16. Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: introduction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(4):1917-1921. Published 2011 Mar 30. doi:10.1167/iovs.10-6997

РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МАЛООБЪЕМНОЙ ГЕМОПЕРФУЗИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Буркова Н.В. [1], Киселева А.Д.[2], Знаменский В.А.[3], Сорокин Д.В.[3], Бойко К.Я.[4], Винокуров И.И.[4], Швец И.В.[5], Демаков И.С.[5], Капирулин И.А.[5]

1. Доктор биологических наук, заведующий кафедрой физиологии;
2. Студент – 6 курс;
3. Студент – 5 курс;
4. Студент – 3 курс;
5. Студент – 2 курс.

ВВЕДЕНИЕ

В основе лечебного эффекта метода гемосорбции лежат два процесса – адсорбция, которая определяется силами молекулярного сцепления и обусловлена образованием связей различной природы между токсическими продуктами и сорбентом, и контактная активация крови. Опыт эфферентной терапии показал, что гемосорбенты связывают и удаляют из кровотока определенные, в том числе токсические, соединения в соответствии с их емкостными характеристиками. Однако реакции организма на удаление веществ, с которыми связывают патогенез эндогенной интоксикации, при гемосорбции неоднозначные. Показано, что содержание удаляемого эндогенного вещества после гемосорбционной процедуры может быстро восстанавливаться и даже превышать исходные значения, но лечебный эффект при этом все равно сохраняется длительное время. В некоторых случаях корреляция между количеством удаленной субстанции, рассматриваемой как патогенный фактор, и положительным эффектом сорбционной процедуры вообще отсутствует. Установлено, что при гемосорбции происходит активация

клеточных элементов крови как непосредственно при их контакте с поверхностью гранул сорбента, так и опосредованно через воздействие гуморальных факторов. При контакте крови с сорбционной поверхностью активируются гуморальные и клеточные системы крови с передачей информации на клетки и межклеточную среду организма. Эти процессы развертываются за короткий промежуток времени и носят транзиторный характер. Какую роль в лечебных эффектах гемосорбции играют механизмы, опосредованные активацией клеточных систем организма, во многом остается неясным.

Для выяснения роли активационных механизмов в лечебных эффектах гемосорбции была разработана технология гемосорбции, при которой адсорбционный эффект был бы минимальным, а активационный механизм – главенствующим. Местные и системные активационные механизмы при гемосорбции можно инициировать перфузией через сорбенты малого объема крови, а выраженность активации гуморальных и клеточных систем крови изменять, применяя твердофазные препараты с различными физико-химическими свойствами. Для верификации лечебного эффекта активированную контактным способом кровь целесообразно направлять непосредственно в сосудистый регион, где расположены патологически измененные органы и ткани [1].

В результате теоретических и экспериментальных исследований был обоснован принцип твердофазной контактной гемомодуляции и разработан метод малообъемной гемоперфузии (МОГ), не имеющий аналогов в мировой клинической практике [2]. Практической реализацией принципа твердофазной контактной гемомодуляции стала разработка метода малообъемной гемоперфузии (МОГ) в двух вариантах: артериальный вариант – целевая МОГ [3, 4] и венозный вариант – регионарная МОГ [5]. Данный метод был успешно апробирован в клиниках Санкт-Петербурга при лечении некоторых видов тяжелых заболеваний: термических поражений нижних конечностей, критической ишемии нижних конечностей, воспалительных и гнойно-некротических заболеваний пальцев и кисти [6-8]. Клинический эффект процедуры МОГ выражался в улучшении самочувствия больных, значительном уменьшении болей покоя в конечности, уменьшении воспалительного отека, уменьшении очагов ишемии, отторжении некротических тканей, разрастании нормальных грануляций, усилении эпителизации и рубцевании трофических язв. Сравнительный анализ результатов лечения больных с воспалительными и гнойно-некротическими заболеваниями верхних конечностей традиционно и с использованием МОГ свидетельствовал о том, что применение этой процедуры приводит к сокращению сроков пребывания пациентов в стационаре на 3,7 ± 0,64 койко-дня, а также уменьшению числа осложнений с 29,6% до 7,7%. Анализ отдаленных результатов проведения процедуры МОГ показал, что в контрольной группе больных с критической ишемией нижних конечностей в сроки до 6 месяцев от момента выписки процент высоких ампутаций составил 67,5%, а в группе пациентов с включением курса МОГ – 34,14% [9, 10]. Процедура МОГ позволила значительно снизить нагрузку антибиотиками, а в некоторых случаях и полностью от не е отказаться, что может использоваться в дальнейшем при наличии непереносимости больными антибиотиков или возросшей антибиотикорезистентности. Улучшение микроциркуляции в пораж енном сегменте способствовало повышению биодоступности лечебных препаратов в зону воспаления и ускорению регенерации пораженных тканей [11].

Ключевым фактором, играющим решающую роль в достижении лечебного эффекта МОГ, является гемоконтактный препарат, обеспечивающий активацию клеточных элементов крови, в результате которой значительно меняется спектр биологически активных соединений в крови, что оптимизирует процессы регенерации и саногенеза пораженных тканей конечности [12 -14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная идея метода малообъемной гемоперфузии состоит в том, чтобы максимально мобилизовать собственный защитный потенциал организма, используя до конца его гуморальные и клеточные составляющие, активировать компоненты систем и доставить либо задержать образовавшиеся активные элементы в том регионе, где локализован очаг поражения. Модификация биологических свойств крови, включая изменения реологических свойств, буферной емкости, модуляция активности имуннокомпетентных клеток с помощью нового устройства для малообъемной гемоперфузии может значительно улучшить клинические результаты при проведении данной процедуры в комплексном лечении ожогов верхних и нижних конечностей, гнойно-некротических заболеваний пальцев и кисти, при лечении и реабилитации после травм и поражений конечностей различного генеза.

Актуальность данного проекта состоит в разработке и создании нового гемоконтактного устройства для проведения МОГ, повышении его эффективности за счет возможности увеличения объема контактирующей с препаратом крови и сокращении экономических затрат за счет уменьшения расхода гемоконтактного препарата.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Буркова, Н.В. Эффекты малообъемной перфузии крови, активированной гемосорбентами/ Н.В. Буркова, С.И. Кузнецов, А.И. Тюкавин // Вестник СПб МАПО. – 2011.– Т.3, № 3.– С.43–51.
2. Патент RU № 2203098 C1. Заявка № 2001131269. Приоритет от 19.11.2001 Опубликовано 27.04.2003 Бюллетень № 20. Способ улучшения кровоснабжения тканей активированными гуморальными и клеточными элементами крови. Авторы: Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А., Тюкавин А.И.
3. Кузнецов, С.И. Клинические эффекты малообъемной гемоперфузии при лечении критической ишемии нижних конечностей / С.И. Кузнецов, Н.В. Буркова, С.П. Нохрин // Эфферентная терапия. – 2010. - Т. 16, №3. - С. 18-21.
4. Буркова, Н.В. Динамика антиоксидантной активности крови при лечении термических поражений нижних конечностей / Н.В. Буркова, Г.М. Знаменский, С.И. Кузнецов // Медицина экстремальных ситуаций. - 2007. - №1(19) – С. 21-26
5. Кузнецов, С.И. Новые подходы и технологии в разрешении старых проблем при воспалительных и гнойно-некротических заболеваниях пальцев и кисти / С.И. Кузнецов, А.В. Конычев, Н.В. Буркова, Б.Е. // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. - М., 2007. - №2(26). – С.10-17.
6. Патент RU 2233178 C2. Заявка № 2002112155. Приоритет от 06.05. 2002. Опубликовано 27.07.2004. Бюллетень №21. Способ лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. Авторы: Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А., Нохрин С.П., Крецер И.В., Багненко С.Ф. и др.
7. Патент RU 2282466 C2. Заявка №2004132954/14. Приоритет от 11.11.2004 Опубликовано 27.08.2006. Бюллетень 24. Способ лечения воспалительных и гнойно-некротических заболеваний пальцев и кисти. Авторы: Конычев А.В., Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А., Бутько Б.Е., Алешина Г.М.
8. Патент RU 2210391 C1. Заявка №20022103688. Приоритет от 08.02.2002 Опубликовано 20.08.2003. Бюллетень № 23. Способ лечения ожоговых ран. Авторы: Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Канаев П.А., Эйсмонт Ю.А., Шлык И.В., Багненко С.Ф. и др.
9. Буркова, Н.В. Эффекты малообъемной перфузии крови, активированной гемосорбентами: дис. … док. биол. наук / Н.В. Буркова. – Санкт-Петербург, 2010.
10. Буркова, Н.В. Контактная твердофазная гемомодуляция / Н.В. Буркова, С.И. Кузнецов, А.И. Тюкавин // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, 2013.– №6. – С.28–34.
11. Конычев, А.В. Новые подходы и технологии в разрешении старых проблем при воспалительных и гнойно-некротических заболеваниях пальцев и кисти / А.В. Конычев, С.И. Кузнецов, Б.Е. Бутько, Н.В. Буркова // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия, 2007. – №2(26). – С.10–17.
12. Кузнецов, С.И., Активация крови как способ коррекции нарушений регионарного кровотока при критической ишемии нижних конечностей / С.И. Кузнецов, С.П. Нохрин, Н.В. Буркова // Бюллетень ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, 2011.– С.30-35.
13. Кузнецов, С.И. Влияние контакта венозной крови человека с сорбентами in vitro на ее некоторые физико-химические параметры // С.И. Кузнецов, О.П. Киричук, Н.В. Буркова, А.А. Топко, В.А. Даванков, В.Н. Постнов, Е.В. Литвиненко // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2018.– №17(1). – С.50–60.
14. Буркова, Н.В. Изменения спектральных характеристик плазмы при контакте венозной крови человека с гранулированными сорбентами in vitro / Н.В. Буркова, О.П.

Киричук, Е.В. Романчук, В.А. Даванков, В.Н. Постнов, С.И. Кузнецов // Альманах клинической медицины, 2018. – Т.46, №8.– С. 772-777.
15. Кузнецов, С.И. Реакция клеточных элементов крови на контакт с гранулированными сверхсшитым полистеролом и кремнеземами / С.И. Кузнецов, О.П. Киричук, Н.В. Буркова, В.А. Даванков., В.Н. Постнов, Е.В. Литвиненко Е.В.// Трансляционная медицина, 2017.– №4(4) – С. 43 –55.
16. Патент RU 33869 U1. Заявка №2001130991/20. Приоритет от 25.11.2002. Опубликовано 20.11.2003. Бюллетень 32. Гемоконтактное устройство и набор для проведения целевой малообъемной гемоперфузии. Авторы: Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А., Тюкавин А.И.
17. Киричук, О. П. Оценка активационных возможностей твердофазных поверхностей по скорости адгезии клеток крови / О.П. Киричук, Н.В. Буркова, Е.В. Романчук, Е.В. Линвиненко, А.Д. Киселева, С.И. Кузнецов // Трансляционная медицина. 2019; №6(3) – С.53-60.
18. Киричук, О. П. Силохром С-120 и его производные как возможные контактные активаторы клеток крови для малообъемной гемоперфузии / О.П. Киричук, Г.О. Юрьев, Н.В. Буркова, В.Н. Постнов, Е.В. Романчук, Э.Е. Свиридов, А.В. Киселева, Е.В. Литвиненко, О.Б. Романова, С.И. Кузнецов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021, №11(4) – С. 17-26. DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-4-17-26.
19. Грищук, И.В. Иммобилизованные углеродные нанотрубки как активаторы клеточных элементов крови при контактном взаимодействии // И.В. Грищук, Э.Е. Свиридов, С.И. Кузнецов, Д.В. Сорокин, В.А. Знаменский, Л.У. Абдуллина, М.Р. Чубарова, А.Д. Киселева, С.М. Минасян, В.Н. Постнов, Н.В. Буркова // Трансляционная медицина. 2022;9(5):87-95. https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-5-87-95

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Бурлуцкая А.В.[1], Богачева С. М.

1. Д.м.н, доцент, зав. кафедрой педиатрии № 2 ФГБОУ ВО Кубанского ГМУ Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Оценка современного состояния решаемой научной проблемы.

Артериальная гипертензия (далее – АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Необходимость борьбы с АГ обусловлена тем, что она является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности в мире. Длительное повышение артериального давления (далее – АД) приводит к поражению органов-мишеней и развитию кардиоваскулярных катастроф (сердечной недостаточности, инфаркту миокарда, мозгового инсульта). В последнее десятилетие в структуре АГ значительно возрос удельный вес лиц молодого возраста. Решение этих проблем возможно при изучении АГ на ранних стадиях заболевания. Несмотря на имеющийся на сегодняшний день широкий арсенал методов диагностики и лечения АГ, в большинстве стран мира не удается достичь адекватного контроля данного заболевания. АГ остается важнейшим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, воздействие на который позволяет снизить сердечно-сосудистую и общую смертность (ОС), что крайне актуально для нашей страны, где в структуре ОС первое место прочно удерживают болезни системы кровообращения.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В мае 2017 г. Президент России подписал Указ об объявлении в России «Десятилетия детства». В программу включен и проект «Школьная медицина». Согласно этому проекту при реализации образовательных программ должны создаваться условия для охраны здоровья детей и подростков. Анализ первых результатов работы проекта в различных регионах страны был обобщен в материалах VI Национального конгресса по школьной и университетской медицине (октябрь 2018 г.). В топ-10 видов медицинской деятельности школьных служб здравоохранения вошли:

- Организация и ежегодное проведение скрининг-диагностики АГ у обучающихся. Направление обучающихся при выявлении АГ к врачам-специалистам.
- Информирование обучающихся и их родителей о факторах риска для их здоровья, формирование мотивации к ведению здорового образа жизни.

АГ – мультифакториальное заболевание. Ведущими факторами риска АГ у детей и подростков являются: отягощенный семейный анамнез или случаи преждевременной манифестации кардиоваскулярных заболеваний в семье, дислипидемии, факторы, способствующие тромбообразованию, повышение уровня гомоцистеина, мочевой кислоты, маркеров воспаления, ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, гиперсимпатикотония, стрессовые ситуа-

ции, компоненты нездорового образа жизни (гиподинамия, питание с избыточным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов, вредные привычки).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В настоящем исследовании впервые будет создана математическая модель значимости факторов риска развития артериальной гипертензии у детей. Зная, какие именно факторы преобладают, мы сможем разработать алгоритмы по снижению их воздействия.

Впервые в Краснодарском крае будет оценена роль уровня гомоцистеина, мочевой кислоты и витамина Д у детей с артериальной гипертензией.

Впервые будет проведено исследование регуляторно-адаптивного статуса у детей с АГ. Эта методика ранее никогда не применялась в связи с АГ у детей. Важно учитывать, что организм ребенка – это саморегулирующаяся система, которая способна противостоять внешним факторам и без постороннего вмешательства. Оценка регуляторно-адаптивных способностей ребенка – уникальная методика, разработанная учёными КубГМУ. Оценка способности ребенка к саморегуляции (регуляторно-адаптивного статуса) за счёт приспособительных ресурсов организма позволит выделить ту часть детей, у которых регуляторно-адаптивные способности снижены, чтобы помочь им их восстановить, и роль снижения приспособительных способностей организма ребенка в развитии артериальной гипертензии.

Впервые будет разработано мобильное приложение для персонифицированной оценки факторов риска развития артериальной гипертензии у детей.

Аналогов применения выдвинутой разработки по отношению к артериальной гипертензии у детей на российском рынке нет.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея проекта: с помощью изучения физиологических, патофизиологических, биохимических аспектов развития артериальной гипертензии в нашем проспективном исследовании будет дана сравнительная характеристика риска развития артериальной гипертензии у детей и разработаны оптимальные схемы диагностики и лечения. При этом будут применяться методы создания математической модели, биохимического анализа, методы определения сердечно-дыхательного синхронизма.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Изучить структуру факторов риска эссенциальной артериальной гипертензии у школьников Краснодарского края.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

Для достижения цели были поставлены следующие задачи, требующие решения для успешного завершения проекта:

1. Установить наиболее значимые факторы риска формирования артериальной гипертензии у школьников Краснодарского края (в том числе, впервые будет проведена оценка роли уровня гомоцистеина, витамина D, мочевой кислоты в развитии артериальной гипертензии у детей).
2. Выделить прогностически значимые факторы риска развития артериальной гипертензии у школьников Краснодарского края с учетом половых различий.

3. Сформировать математическую модель значимости факторов риска артериальной гипертензии у детей.
4. Разработать шкалы персонифицируемого риска развития артериальной гипертензии у детей и подростков.
5. Разработать алгоритм обследования пациентов с артериальной гипертензией на основании полученных данных.
6. Разработать практические рекомендации с целью повышения эффективности своевременной диагностики, лечения, диспансеризации и профилактики артериальной гипертензии.
7. Создание программы и приложения для мобильных устройств для врачей и родителей для оценки персонифицированного риска эссенциальной АГ и программы профилактики в зависимости от факторов риска.

ОЖИДАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

1. Формирование математической модели степени значимости факторов риска артериальной гипертензии.
2. Применение метода определения сердечно-дыхательного синхронизма для выявления зависимости возникновения и тяжести течения артериальной гипертензии от регуляторно-адаптивных способностей детей.
3. Разработка двух шкал персонифицированного риска развития артериальной гипертензии у детей и подростков для мальчиков и для девочек.
4. Публикация практических рекомендаций с целью повышения эффективности своевременной диагностики, лечения, диспансеризации и профилактики артериальной гипертензии.
5. Создание программы и приложения, в том числе для мобильных устройств, для врачей и родителей для оценки степени персонифицированного риска эссенциальной АГ и программы профилактики в зависимости от факторов риска. Приложение будет доступно в электронных магазинах для использования их в мобильных устройствах.
6. Снижение влияния факторов риска развития артериальной гипертензии у детей и подростков не менее, чем на 80%, что позволит уменьшить долю детей и подростков с артериальной гипертензией в Краснодарском крае.
7. Уменьшение количества и длительности госпитализаций (количества койко-дней) не менее, чем на 30%.
8. Сокращение числа выданных листков нетрудоспособности родителям не менее, чем на 25%.
9. Проведение обучения не менее 200 специалистов.
10. Организация не менее четырех научно-практических конференций, которые посещают от 300 врачей. За два года общая численность составит более 4 000 человек.
11. Освещение результатов проекта на не менее чем пяти симпозиумах, конференциях и двух конгрессах.

КОНКРЕТНОЕ ОПИСАНИЕ РЕШАЕМЫХ ЗАДАЧ

Артериальная гипертензия является одним из широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к инвалидности и преждевременной смертности среди населения трудоспособного возраста [1-4]. В настоящее время серьезную обеспокоенность вызывает тенденция к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости среди

лиц молодого возраста, что делает проблему АГ весьма актуальной [4, 5]. Распространенность АГ во взрослой популяции составляет 30-45%. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25-65 лет распространенность АГ выше (в некоторых регионах она достигает 47%), среди женщин распространенность АГ – 40% [6]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет. Согласно прогнозу, к 2025 году число пациентов АГ увеличится на 15-20% и достигнет почти 1,5 миллиардов [7]. По данным последних эпидемиологических исследований, отмечается значительный рост как высокого нормального артериального давления, так и АГ в детской популяции. В наибольшей степени это относится к детям подросткового возраста, у которых АГ верифицируется в 22% [10].

Дислипидемия. В ходе проведенного анализа рассмотрена распространенность дислипидемии (далее – ДЛП) в детской популяции в различных странах мира. Так, в Дании встречаемость ДЛП составляет 6,4%, при этом у детей и подростков с ожирением ДЛП встречается в 4 раза чаще – в 28%. Распространенность ДЛП в Испании – 38%, а у детей и подростков с ожирением – 54%. В Турции у детей и подростков с ожирением ДЛП выявлена у 42,9% случаев. Исследования, проведенные в Бразилии, показали высокую распространенность ДЛП среди подростков – от 24,2% до 71,4% [2, 3, 4]. В Российской Федерации, в регионе Европейского Севера России ДЛП выявлены у 48,98% детской популяции. Исследование показало широкое распространение низкого уровня антиатерогенной фракции липидного обмена – липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), который не зависел от факта наличия ДЛП и регистрировался у обследуемых как при нормолипидемии – 54%, так и при ДЛП – 51% [6].

Дислипидемия и артериальная гипертензия. Сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, называют коморбидностью. Распространенность коморбидной патологии среди взрослой популяции составляет до 78,6%, причем число коморбидных заболеваний у одного пациента существенно повышается с возрастом. Наличие нескольких заболеваний одновременно оказывает влияние на каждое из них, утяжеляя их течение, способствует более раннему формированию осложнений и создает трудности при терапии. Риск смерти при наличии двух сопутствующих заболеваний составляет 5-10%, а при увеличении их количества до пяти возрастает до 70-80%.

Согласно концепции сердечно-сосудистого континуума, АГ и ДЛП являются независимыми факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Во многих исследованиях отмечено, что у взрослых эссенциальная АГ часто сочетается с дислипидемией, при этом данная коморбидность значительно ухудшает прогноз заболевания. Риск смертности у взрослых с АГ при гиперхолестеринемии увеличивается до 30 %, при гипертриглицеридемии (ГТГ) – до 25%, при ожирении – до 23%. При этом патогенез возникновения и развития коморбидных патологических состояний до конца не изучен [3,4].

В Российской Федерации (г. Москва 2019 г.) проведено исследование по изучению коморбидных состояний в детской популяции: АГ, ДЛП и ожирения у подростков. В ходе исследования выявлено, что АГ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением характеризуется наличием дислипидемии с преобладанием гипертриглицеридемии – 44,76%, снижением уровня ХС-ЛПВП – 21,68% и высокими значениями индекса атерогенности – 53,85%. У пациентов с нормальной массой тела гипертриглицеридемия выявлена у 27,27%, снижение уровня ХС-ЛПВП составляет 43,75%, повышение индекса атерогенности – 12,5% [6].

Гиперурикемия (ГУ). Европейские и Американские рекомендации выделили гиперурикемию в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска. Сочетание АГ и ГУ повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (далее – ССЗ) и их осложнений

в пять раз. В России, по данным исследования «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации», распространенность ГУ составляет 16,8%. Отечественные эпидемиологические исследования указывают на высокую частоту бессимптомной ГУ в детской популяции среди здоровых детей, которая колеблется от 9 до 28%.

В основе связи гиперурикемии с ССЗ лежит проокислительный эффект МК. Усиление активности фермента ксантиноксидазы сопровождается образованием активных форм кислорода в виде побочных продуктов, которые являются триггером эндотелиальной дисфункции (уменьшение синтеза NO эндотелием). Циркулирующая и связанная с эндотелием ксантиноксидаза экспрессируется в ишемических тканях, нарушая окислительный метаболизм, стимулирует ренин-ангиотензиновую систему и ингибирует высвобождение эндотелиального NO. Это способствует почечной вазоконстрикции, повреждению афферентных артериол клубочков почек и развитию перманентной натрий-чувствительной АГ. Стойкое сужение сосудов почек может способствовать развитию артериосклероза и вносить вклад в развитие эссенциальной АГ. ГУ индуцирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (ГМС), воспалительные процессы, окислительный стресс и как следствие – локальную активность ренин-ангиотензиновой системы.

Витамин D как ФР АГ. В регуляции АД, электролитного гомеостаза важнейшую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), которая регулирует тонус сосудов, электролитный состав крови и водно-солевой обмен.

Повышение активности РААС рассматривают в качестве важнейшего звена в патогенезе АГ. В ходе исследований выявлено, что витамин D подавляет биосинтез ренина и активность РААС. Интересен тот факт, что подавление секреции ренина витамином D через активацию его рецепторов происходит независимо от кальциевого гомеостаза и нарушений водно-солевого обмена.

Определение регуляторно-адаптивных возможностей организма. Известно, что регуляторно-адаптивные возможности организма модулируются балансом нейромедиаторных систем головного мозга, которые являются важнейшими нейротрансмиттерами и межклеточными мессенджерами. В настоящее время этот раздел физиологии адаптации базируется на оценке регуляторно-адаптивного статуса по количественным показателям следующих систем: сердечно-сосудистая; дыхательная (респираторная); центральная и вегетативная нервная система. Регуляторно-адаптивный статус объединяет приспособительные свойства различных функциональных систем, и в первую очередь, сердечнососудистой и дыхательной. Выявление функциональных изменений в сердечно-сосудистой и дыхательной системах и в их регуляторных механизмах позволит лучше управлять формированием устойчивой долговременной адаптации детей с артериальной гипертензией, внести вклад в понимание критерия оценки связи психологического состояния с соматическими проявлениями нарушений регуляторно-адаптивного статуса как оптимума жизнедеятельности в конкретных условиях.

На сегодняшний день в изучении процессов адаптации большое внимание уделяется серотонинергической нейромедиаторной системе, которая участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров, включая познание и эмоциональное поведение, а также является биомаркером метаболических нарушений, что отражает прямую корреляцию соматического расстройства с психологическим состоянием пациента.

Суть пробы состоит в том, что пациент дышит в такт вспышкам фотостимулятора с частотой, задаваемой врачом и соизмеримой с исходной частотой сердцебиений. В этих условиях возникает явление сердечно-дыхательного синхронизма, когда сердце производит одно сокращение в ответ на одно дыхание.

При проведении пробы сердечно-дыхательного синхронизма учитываются ширина диапазона и длительность развития феномена. В зависимости от показателей, регуляторно-адаптивные способности подразделяются на: «неудовлетворительные», «удовлетворительные», «хорошие».

Тест Люшера. Восьмицветовой тест Макса Люшера (8-ЦТЛ), несомненно, занимает особое место в профессиональном сознании большого числа отечественных психологов. Во-первых, он относится к числу немногих психологических методик, которые известны не только профессионалам, но и широкой публике. Во-вторых, этот тест достаточно прост в проведении и не требует больших ресурсов (стимульный материал представлен всего лишь восемью цветовыми карточками), вследствие чего, по-видимому, довольно трудно в России отыскать психолога, который ни разу не попытался бы его применить. В-третьих, тест Люшера достаточно благосклонно воспринимается респондентами, поскольку его выполнение не требует сколько-нибудь заметных усилий и не создает ощущения инвазии. В-четвертых, идея связи между цветом и различными психологическими феноменами многим представляется настолько интуитивно привлекательной, что на основе 8-ЦТЛ постоянно генерируются все новые и новые методики-дериваты, обеспечивая экспансию цветовой психодиагностики в сферы. Тест Люшера относится к категории проективных методов и основан на предположении о том, что предпочтения одних цветов другим связаны с устойчивыми личностными характеристиками испытуемого и особенностями его переживания актуальной ситуации.

Особенно важен тест Люшера для специалистов в области психосоматики, поскольку позволяет обнаружить предрасположенность к тем или иным заболеваниям.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

АГ и отягощенный наследственный анамнез. Известно, что наличие в семье родственников с АССЗ является важным ФР для прогнозирования развития АГ у детей. Частота встречаемости АГ в семье, где есть родственники с данной патологией, в 15 раз выше, чем в семьях с нормальным уровнем АД, а отягощенная наследственность увеличивает риск развития осложнений АГ в 4 раза.

Дислипидемии согласно концепции сердечно-сосудистого континуума АГ и ДЛП являются независимыми факторами риска ССЗ, обладающие потенцирующим эффектом.

(ДЛП) относят к наиболее значимым ФР АССЗ. В настоящее время распространенность ДЛП существенно варьирует в мире, однако отмечается неуклонный рост данных метаболических нарушений. Особое беспокойство вызывает тенденция к повышению смертности от данной патологии среди лиц молодого возраста.

Гиперурикемия служит значимым прогностическим фактором при АГ, а также имеется доказанная связь между гиперурикемией и риском смертности от сердечно-сосудистой патологии. На основании данных последних исследований можно с достаточной уверенностью утверждать, что повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови может приводить к АГ.

Витамин D как ФР АГ. Широкое распространение дефицита витамина D во всем мире привело к тому, что в последние годы он рассматривается в качестве неклассического фактора, способного оказывать влияние на риск развития социально значимых заболеваний, включая АГ.

Определение регуляторно-адаптивных возможностей организма. Знание индивидуальных особенностей регуляторно-адаптивного статуса, его количественно-качественных

характеристик даст возможность своевременно выявить группу риска среди детей с артериальной гипертензией и применить необходимые методы коррекции.

Тест Люшера. С помощью 8-ЦТЛ возможно определить уровень тревожности пациента на момент проведения исследования. Повышенный уровень тревожности может быть причиной развития артериальной гипертензии у детей. В последние годы возрос интерес к исследованию психологических особенностей личности, в том числе тревожности, при различных соматических заболеваниях. Высокий уровень тревожности у детей с артериальной гипертензией может быть отягощающим фактором течения основного заболевания и требовать коррекции.

10. ЭТАПЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

1) Набор пациентов.
2) Клинико-лабораторные методы:
- сбор анамнеза;
- общий осмотр больного;
- оценка антропометрических параметров (рост, вес);
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (глюкоза крови, гомоцистеин, витамин Д, мочевая кислота, креатинфосфокиназа, холестерин, липопротеиды, коэффициент атерогенности, д-димер, общий белок, гормоны щитовидной железы, гормоны надпочечников);
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- СМАД;
- ЭХО-КГ;
- УЗИ щитовидной железы;
- УЗИ почек;
- определение регуляторно-адаптивного статуса у детей и подростков.

3) Психологические методы:
- тесты определения уровня тревожности.

4) Анализ полученного материала с использованием программы STATISTICA-13.
5) Определение факторов риска развития артериальной гипертензии у детей.
6) Формирование математической модели риска развития артериальной гипертензии у детей.
7) Создание программы (в том числе для мобильных устройств) для персонифицированного определения факторов риска развития артериальной гипертензии у детей.
8) Разработка оптимальных схем диагностики и артериальной гипертензии у детей.
9) Внедрение полученных разработок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГ представляет собой значимую медико-социальную и экономическую проблему. Важность многогранной оценки АГ обусловлена не только затратами системы здравоохранения, но и экономики страны в целом. В связи с этим наиболее актуальным является применение эффективных комплексных мер профилактики, идентификации групп риска в детской популяции, своевременной диагностики и лечения АГ у детей и подростков, что будет способствовать их нормальному росту и развитию, повышению эффективности обучения,

устойчивости к воздействию инфекционных факторов, а также профилактике атеросклероза, ишемической болезни сердца и АГ в будущем.

Направления использования результатов. Проведенные исследования в области медицины помогут как педиатрам, в том числе первичного звена, так и родителям пациентов в диагностике на ранних стадиях артериальной гипертензии у детей с помощью математической модели значимости факторов риска развития артериальной гипертензии, мобильного приложения и разработанных шкал персонифицируемого риска развития артериальной гипертензии у детей и подростков, а также проводить лечение по разработанным оптимальным схемам.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 7–35. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126.
2. Sapunar J., Aguilar-Farías N., Navarro J. et al. High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents // Rev. Med. Chil. 2018. Vol. 146, N 10. P. 1112–1122
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2019 г.
4. И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность // Издание четвертое, переработанное. Москва. 2020. С. 295
5. Т.И. Шашкова, Д.Д. Горев, Е.Д. Пахомов, А.С. Шадрина, С.Ж. Шарапов, Я.А. Цепилов, Л.К. Карссен, Ю.С. Аульченко. Платформа GWAS-MAP для агрегации результатов полногеномных исследований ассоциаций и база данных GWAS-MAP|homo 70 миллиардов генетических ассоциаций признаков человека. //Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020;24(8):813-820DOI 10.18699/VJ20.678 https://doi.org/10.18699/VJ20.686
6. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study / S. Mao [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 2017. -Vol. 31, iss. 1. - P. 530-536. - doi: 10.1038/jhh.2017.7
7. Чазова И.Е., Жернакова Ю.Е. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16: 6–31.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 00: 1–98.
9. Stergiou G.S, Alpert B, Mieke S et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. J Hypertens 2018; 36: 472-8
10. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный сихронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Краснодарские известия, 2010
11. Кашина, Ю.В. Комплексная оценка адаптации студентов к процессу обучения в вузе / Ю.В. Кашина, В.М. Покровский, И.Л. Чередник, А.В. Бурлуцкая // Человек. Спорт. Медицина. 2023. Т. 23, № 1. С. 73–79. DOI: 10.14529/hsm230110

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА И МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА

Организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет»

Проектная команда: Бурова Н.А., Булгакова С.В.[1], Акопян А.А.[2], Новиков В.А.[3], Скрипачев М.О.[4], Шмырин Г.В.[5]

1. Доктор медицинских наук, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии;
2. Аспирант;
3. Кандидат технических наук, доцент;
4. Старший преподаватель;
5. Преподаватель.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской федерации, по данным Федерального реестра сахарного диабета [1], на 2022 год сахарный диабет являлся диагнозом примерно 5 миллионов человек. По актуальной информации, общая численность пациентов с этим заболеванием на 2023 год может достигать 10,5 млн человек. Выявляемость пациентов с диабетом за последние годы существенно возросла и улучшилась их постановка на медицинский учет, что пополнило статистические данные. По определению Всемирной организации здравоохранения, сахарный диабет – это метаболическое заболевание различной этиологии, характеризующееся хронической гипергликемией (повышенным уровнем глюкозы в крови) с нарушением углеводного, жирового и белкового обмена в результате нарушения секреции инсулина и/или нарушения действия инсулина. Сахарный диабет представляет серьезную угрозу обществу из-за ранней инвалидизации и высокой смертности людей от осложнений заболевания. При диабете увеличивается вероятность возникновения угрожающих жизни состояний: в четыре раза возрастает риск инсульта, инфаркта миокарда, вероятность развития почечной недостаточности. Заболевание во многих случаях является причиной слепоты, приводит к вынужденным ампутациям конечностей из-за отмирания тканей. Люди с сахарным диабетом нуждаются в частом посещении эндокринолога и постоянной терапии, которая включает сахароснижающие препараты, инсулиновые инъекции, постоянный контроль за питанием и другие меры, индивидуально рекомендованные специалистом. Одним из самых важных аспектов в поддержании здоровья людей с сахарным диабетом являются регулярные инъекции точных доз инсулина. Расчет необходимого для введения количества единиц инсулина должен происходить с учетом множества численных значений, изменяющихся в течение дня. Для упрощения расчетов люди часто не обращают внимания на небольшие изменения в значениях факторов и вводят в формулы одни и те же данные вне зависимости от уровня их активности, времени суток и тому подобного, что приводит к введению неточного количества инсулина. Эндокринологи нередко отмечают, что пациенты вводят инсулин «на

глаз», что приводит к еще большим погрешностям в дозировках. Неправильно рассчитанная доза инсулина оказывает пагубное влияние на организм: ухудшается самочувствие, подготавливается почва для возникновения осложнений, снижается стабильность человека в условиях выполнения его профессиональных обязанностей и взаимодействия в социуме. Для введения инсулина часто используются шприц-ручки и инсулиновые шприцы. Последние дешевле, но, как правило, обладают более толстыми иглами, что увеличивает риск инфицирования места вкола, осложнений в виде воспалений, что усугубляется общей плохой заживляемостью ран в связи с особенностями течения болезни. Людям с сахарным диабетом необходимо вкалывать регулируемую дозу на еду и базовый уровень инсулина на постоянной основе, что предполагает произведение минимум шести инъекций в день. Для облегчения жизни пациентов используются инсулиновые помпы, способные вводить базальный уровень инсулина. Для расчетов доз инсулина нужно знать текущий уровень глюкозы в крови, для чего применяют портативные глюкометры, определяющие количество глюкозы в капиллярной крови, которую берут из пальца. Укол для анализа крови требуется минимум пять раз в день [2]. Для того, чтобы сделать менее болезненным описанный процесс, были разработаны системы постоянного мониторинга уровня глюкозы в крови. Они представляют собой инфракрасные, вакуумные, игольчатые и прочие датчики, отличающиеся более или менее инвазивным методом определения глюкозы и точностью измерения. Приборы позволяют отслеживать уровень глюкозы пациента в течение дня и вовремя купировать опасные состояния, такие как гипогликемия и гипергликемия. Пациенты без суточного мониторинга рискуют упустить из вида отхождение уровня глюкозы от нормы, что составляет реальную угрозу для из здоровья и жизни, поэтому применение суточного мониторинга оправданно [3]. Существующие приборы не полностью удовлетворяют пользователей. Основными проблемами пациента с сахарным диабетом являются: неудобство ношения прибора, опасность выдергивания иглы из кожи за счет наличия длинного катетера, постоянная боль от укола иглой. Вышесказанное послужило основанием для обозначения необходимости создания нового решения в обеспечении комфортной заботы за здоровьем людей с сахарным диабетом первого типа. Научная новизна проекта заключается в оригинальных конструкторских решениях и особенностях пользовательского интерфейса: каждый отдел устройства заключен в собственный герметичный корпус, иглы ввода отличаются от инфузионных систем аналогов, приложение для пользования устройством предусматривает повышение приверженности пользователя к заботе о собственном здоровье, решается проблема снижения качества инсулина в процессе инфузии, а также рассматриваются прочие вопросы, возникающие у пациентов с сахарным диабетом при пользовании устройствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка устройства для введения инсулина и мониторинга уровня глюкозы в крови пациента с сахарным диабетом первого типа, а также приложения, необходимого для удобного пользования комплексом, является актуальной. Медицинские изделия, подобные создаваемому продукту, востребованы на рынке и выгодны для производства. Устройство обладает особенностями, выгодно отличающими его от аналогов, и имеет перспективы на развитие его качественных характеристик. Определены базы для производства продукта и проведения испытаний, готовятся документы к сертификации изделия. Проект направлен на разработку комплексного устройства, которое будет использоваться в медицинских целях: для облегчения состояния здоровья пациентов с сахарным диабетом первого типа и обеспечения поддержания или замены утраченных функций поджелудочной железы, что является жизненно важным условием функционирования всего организма при сахарном

диабете первого типа. С помощью персонифицированного подхода мы поможем людям с сахарным диабетом прожить более долгую жизнь с меньшим количеством осложнений. Автоматизация некоторых процессов поможет пользователям более комфортно заботиться о себе и тратить на это меньше времени с высоким полезным выходом. Конструктивные особенности устройства позволят сделать более надежной его эксплуатацию, снизят риски осложнений. Устройство сделает ежедневный уход за здоровьем людей с сахарным диабетом первого типа более удобным и безопасным. Продукт продвигается на рынке НТИ «Хелснет», есть возможность применения в «Биотехе» в качестве лабораторного оборудования. Изделие отвечает технологическому направлению «Биомедицинские и ветеринарные технологии» в соответствии с перечнем критических технологий Российской Федерации [5].

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-123. https://doi.org/10.14341/DM13035 (дата обращения: 15.10.2023).
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023 doi: https://doi.org/10.14341/DM13042 (дата обращения: 15.10.2023).
3. Sun MT, Li IC, Lin WS, Lin GM. Pros and cons of continuous glucose monitoring in the intensive care unit. World J Clin Cases. 2021 Oct 16;9(29):8666-8670. doi: 10.12998/wjcc.v9.i29.8666. PMID: 34734045; PMCID: PMC8546806. (дата обращения: 15.10.2023).
4. Глазкова П.А., Бабенко А.Ю., Кононова Ю.А., Глазков А.А., Загаров С.С., Ковалева Ю.А., Ларьков Р.Н., Бритвин Т.А., Мазур Н.Н., Куликов Д.А., Рогаткин Д.А. БАЛЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2021. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ballnaya-otsenka-tyazhesti-funktsionalnogo-porazheniya-serdechno-sosudistoy-sistemy-u-patsientov-s-saharnym-diabetom (дата обращения: 15.10.2023).
5. Перечень критических технологий Российской Федерации. Утвержден Указом Президента РФ №899 от 7 июля 2011 года. URL: Перечень критических технологий Российской Федерации • Президент России (kremlin.ru) (Дата обращения 15.10.2023)

ДИАГНОСТИКА ПЕДОФИЛИИ НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕНИЯ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВОСПРИЯТИЯ АНОМАЛЬНОГО ОБЪЕКТА

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Васильев Н.Г.[1]

1. Научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ВВЕДЕНИЕ

Диагноз «педофилия» у лица, совершившего правонарушение сексуального характера в отношении малолетних, свидетельствует о его общественной опасности и требует применения принудительных мер медицинского характера (п. «д» ч. 1 ст. 97; п. 2 ст. 99 УК РФ). Диагностика педофилии в ходе судебно-психиатрического экспертного обследования представляет собой сложную задачу, так как часто проводится в условиях недостатка информации, а также отсутствия самоописания аномальных сексуальных побуждений.

G.M. Reed и др. (2016) отмечают, что необычное сексуальное поведение, не отражающее стойкий, целенаправленный и интенсивный паттерн парафильного сексуального возбуждения, не может быть основанием для постановки диагноза. Одновременно признается неоднородность самой категории педофилии, которая характеризуется вариативностью клинических проявлений (МКБ-10, 1998; DSM, APA, 2013).

Ведущим критерием диагностики педофильного (как и любого другого аномального) сексуального предпочтения является стойкость идеаторной и поведенческой активности, отражающая сформированное аномальное влечение. Диагностически значимым подтверждением стабильности аномального предпочтения является способ восприятия нестандартного объекта эротической активности, опирающийся на опыт взаимодействия с ним и его особую значимость.

Среди особенностей восприятия лицами с педофилией физических и психологических характеристик сексуального объекта приводятся внешние признаки незрелости, а также связанные с образом ребенка предметы, которые наделяются особым субъективным значением (Wilson G.D., Cox D.N., 1983; Радченко Н.А., 2002; Martijn F.M. и др., 2022). Показана значимость психологических качеств, характеризующих личность ребенка, его нужду в жизненном сопровождении, безобидность, сексуальность, а также черт, отличающих его от взрослых (Martijn F.M. и др., 2022). R.A. Knight, D.L. Carter и R.A. Prentky (1989) выделили типы восприятия аномального объекта предпочтения у лиц, совершивших сексуальные действия с детьми: «межличностный», который характеризуется чувством равноправных отношений с ребенком, уверенностью во взаимном удовольствии, и «нарциссический», характеризующийся восприятием детей только в качестве «предметов» для самоудовлетворения, игнорированием их потребностей и запросов.

Субъективная значимость образа ребенка подтверждается результатами применения инструментальных психологических методов: выявлена более продолжительная по времени

оценка сексуальной привлекательности изображений детей, а также более длительное решение задач на зрительное внимание при одновременной демонстрации изображений детей у лиц с педофильным поведением (Abel G.G. и др., 1994; Mokros A. и др., 2012; Schmidt A.F., Babchishin K.M., Lehmann R.J.B., 2017; Mokros A. и др., 2010; Poeppl T.B. и др., 2011; Dombert B. и др., 2015). Применение теста скрытых ассоциаций показало статистически значимое преобладание ассоциативной связи понятий «ребенок» и «секс» у испытуемых с опытом сексуальных контактов с детьми (Gray N.S. и др., 2005; Brown A.S. и др., 2009; Hempel I.S. и др., 2013). Патопсихологический симптомокомплекс испытуемых, страдающих педофилией, включает восприятие детского образа как более приятного на фоне амбивалентного или отрицательного отношения к мужскому и женскому образам (Демидова Л.Ю., 2017).

Получены нейровизуализационные данные о выявлении МРТ и ПЭТ признаков аномальной активации структур мозга, задействованных в различных нейронных сетях, при восприятии изображений детей: сети внимания (Dreßing H. и др., 2001, Habermeyer B. и др., 2013; Ristow I. и др., 2019), эмоционального реагирования (Sartorius A. и др., 2008), регуляции поведения и сексуального возбуждения (Schiffer B. и др., 2008; Ponseti J. и др., 2011; Fonteille V. и др., 2019). Также отмечена сниженная активация структур мозга у испытуемых с педофильным влечением при просмотре изображений взрослых людей (Poeppl T.B. и др., 2011; Walter M. и др., 2006).

Результаты нейрофизиологических исследований показали, что применение метода регистрации вызванной активности с использованием энцефалографии позволяет выявить и оценить своеобразие динамики восприятия эротических стимулов при педофилии, в том числе на этапе бессознательной обработки сенсорной информации (Anokhin A.P. и др., 2006; Knott V. и др., 2015; Rosburg T. и др., 2018; Krylova M. и др., 2020; Speer L. и др., 2021).

Таким образом, значение особенностей восприятия объекта при педофилии подтверждено в клинических, экспериментально-психологических, нейробиологических и электрофизиологических исследованиях. Им отводится роль важного дискриминирующего фактора, характеризующего фиксированность на аномальном сексуальном объекте, степень его преференции перед нормативным, а также его субъективную ценность и связанную с ним идеаторную и поведенческую активность.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Целью проектного исследования являлось установление клинико-патогенетических механизмов восприятия объекта сексуального предпочтения для разработки комплексной модели диагностики педофилии.

Задачи исследования:

1. Уточнение клинических особенностей выбора объекта сексуального влечения при педофильном расстройстве.

2. Установление психологических признаков, характеризующих субъективный образ объекта сексуального влечения при педофилии.

3. Установление нейрофизиологических паттернов, характеризующих процесс восприятия эротических стимулов при педофилии.

4. Выделение критериев диагностики педофилии на основе взаимосвязи между клиническим, психологическим и нейрофизиологическим уровнями выявления эротической значимости аномального стимула при педофильном расстройстве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Своеобразие восприятия педофильного объекта позволяет выделить три клинических типа педофильного расстройства:

1.1. Идентифицирующийся тип отличается пристрастной идеализацией объекта, субъективными искаженными представлениями о нем, спаянностью сексуализированной активности и образа аномального объекта.

1.2. Аутоэротический тип характеризуется фиксацией на самоудовлетворении путем инструментального использования объекта с игнорированием его индивидуальных характеристик.

1.3. При манипулятивном типе на первый план выходит подчинение объекта, имитация зрелого партнерского сексуального взаимодействия.

2. Искажения восприятия объекта при педофилии отражают нарушения в формировании связанных с сексуальной сферой метакогнитивных способностей – элементов модели психического, объединяющей когнитивные навыки социального познания. Идентифицирующийся тип характеризуется нарушением разделения собственных и приписываемых объекту эротических желаний и суждений о сексуальности. При аутоэротическом типе объект наделяется несвойственными ему знаниями и навыками в области сексуального взаимодействия. При манипулятивном типе согласие объекта на сексуальное взаимодействие под действием манипуляций воспринимается как истинное, переживания объекта в рамках сексуальной стимуляции интерпретируются как положительные, насильственная основа отношений игнорируется.

3. Общим диагностическим критерием педофильного расстройства, определяющим стойкость идеаторной и поведенческой аномальной сексуальной активности, является деперсонифицированное восприятие нестандартного объекта влечения, характеризующееся его оценкой как пассивного объекта и отражающее аномальный опыт взаимодействия с ним и его особую субъективную значимость. Деперсонификация определяет выбор объекта сексуальной активности, тогда как частота и форма аномальной активности выполняют вторичную по отношению к ней роль.

4. Психологически образ ребенка при педофильном расстройстве воспринимается как сексуализированный, при этом пассивный и подчиняемый, а сексуальная сфера чаще имеет амбивалентную эмоциональную окраску и ассоциативные характеристики доминантных отношений. Общими для педофилии являются психологические признаки неприятия мужской половой роли и сохранения привязанности к матери. Особенности формирования полоролевой идентичности дифференцированы в соответствии с типами и согласуются с их клиническими механизмами: негативное отношение к женскому образу у идентифицирующегося типа сочетается с клинически выявленным предпочтением гомосексуального аномального объекта, выраженное неприятие мужской половой роли у аутоэротического типа – с неудачной реализацией мужской роли, отсутствием нормативных отношений, тогда как характерная для манипулятивного типа амбивалентность восприятия стимулов сексуального содержания отражает трудности поддержания отношений со зрелым объектом.

5. Выявленные нейрофизиологические особенности подтверждают дифференцирующее значение восприятия объекта.

5.1. Восприятие сексуально привлекательного зрительного образа в норме и при педофилии различается по числу статистически значимых изменений вызванных ритмов и по их частотно-пространственному распределению. Общим нейрофизиологическим признаком

восприятия эротических стимулов нормативного и педофильного содержания, характерным для педофильного расстройства, является симметричная обработка эротических стимулов, преимущественно во фронтальных зонах коры, о чем свидетельствуют изменения постцентральных компонентов вызванных потенциалов N140 и N120. Данные особенности в целом характеризуют восприятие эротических стимулов в группе педофилов как дефицитарное (в силу снижения префронтального этапа обработки стимула) и малодифференцированное (в виду отсутствия формирования доминирующего полушария в ходе реакции), в сравнении с группой сопоставления. Показатели амплитуды N120 и латентности N140 позволяют дискриминировать группы с точностью 87,2%.

5.2. Установлены типологические нейрофизиологические признаки, характеризующие восприятие визуальных стимулов при педофилии. Аутоэротический тип восприятия визуальных стимулов в целом отличается меньшей нейрофизиологической реактивностью и меньшей дифференцированностью восприятия эротических стимулов, о чем свидетельствует сниженная амплитуда реакций вызванных потенциалов N140 при восприятии эротических и P220 при восприятии нейтральных стимулов, в сравнении с манипулятивным типом, который по тем же параметрам вызванных потенциалов приближается к группе сопоставления. Показатели амплитуды пиков N140 и P320 позволяют дискриминировать группы с учетом типологии с точностью 83%.

6. Проведенная типологизация педофильного расстройства создает предпосылки для более обоснованной его диагностики за счет повышения полноты учитываемых клинических признаков, производных от стержневого феномена своеобразия восприятия объекта сексуальных предпочтений. Его ведущая диагностическая роль определяется тесной связью со стойкостью паттерна педофильного сексуального возбуждения, являющегося ключевым для диагноза педофилии.

Вариативность клинических проявлений педофильного расстройства служит основой для дифференцированной экспертной оценки произвольности аномального поведения, а также прогностической оценки риска повторных опасных действий.

Итак, на основании сделанных выводов, можно заключить, что в ходе исследования впервые разработана типология восприятия объекта педофильного влечения, описывающая три относительно однородных клинических варианта: идентифицирующийся, аутоэротический, манипулятивный. Подтверждена основополагающая роль феномена деперсонификации (обезличивания) как облигатного компонента педофильного расстройства. Предложен объяснительный принцип дизонтогенетических механизмов образования выявленных типов восприятия аномального объекта предпочтения на основе представлений об этапах формирования Модели психического. Выявлены психологические признаки восприятия половозрастных образов и ассоциации с сексуальной сферой, подтверждающие деперсонификацию аномального объекта предпочтения, а также позволяющие оценить дизонтогенетическое своеобразие выделенных клинических типов. Впервые выделен общий нейрофизиологический признак восприятия эротических визуальных стимулов нормативного и педофильного содержания у лиц с педофилией в виде снижения префронтального этапа обработки стимула и межполушарной симметричности реагирования. Показаны различия в динамике обработки стимульной информации при разных клинических типах восприятия педофильного объекта. Также выделены значимые для диагностики педофилии признаки на основе выявления механизмов восприятия объекта предпочтения, что представляет собой актуальную клиническую и судебно-психиатрическую задачу. Представлена оригинальная клинико-онтогенетическая типология восприятия аномального объекта педофильного влечения. Выявлены психологические признаки, характеризующие деперсонифицированное восприятие объекта предпочтения при педофилии и нарушения полоролевой идентичности,

релевантные для клинической типологии восприятия объекта при педофилии. Выявлены частотно-пространственные характеристики вызванных ритмов и параметры амплитуды и латентности вызванных потенциалов, отражающие аномальную организацию восприятия объекта при педофилии в целом и при её типологических формах.

Полученные данные представляются перспективными для дальнейшей разработки дифференцированной оценки осознанно-волевой регуляции и персонифицированного терапевтического подхода в отношении педофильного расстройства. Теоретический материал может быть использован при подготовке обучающих модулей для ординаторов и курсантов, врачей сексологов, судебно-психиатрических экспертов и клинических психологов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Reed G.M. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations / Reed G.M., Drescher J., Krueger R.B., Atalla E., Cochran S.D., First M.B., Cohen-Kettenis P.T., Arango-de Montis I., Parish, S.J., Cottler S., Briken P., & Saxena S. // World Psychiatry. – 2016. – Т. 15 – № 3 – 205-221 с.МКБ-10, 1998;
2. Коллектив авторов. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации) / Под общей ред. Б.А. Казаковцева, В.Б. Голланда. М.: Минздрав России, 1998. 512 с.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. – 943 с.
4. Wilson, G., & Cox, D. (1983). The child-lovers: A study of paedophiles in society. London:Peter Owen Publishers. 114 p.
5. Радченко Н.А. Клинико-социальная характеристика и судебно-психиатрическая оценка лиц, совершивших противоправные сексуальные действия в отношении несовершеннолетних // диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук / Радченко Н.А. – М, 2002. – 270 с.
6. Martijn F.M. Attraction to Physical and Psychological Features of Children in Child-Attracted Persons / Martijn F.M., Babchishin K.M., Pullman L.E., Roche K. & Seto M.C. // The Journal of Sex Research – 2022. – Т. 59 – № 3 – 391-402 с.
7. Knight R.A. A System for the Classification of Child Molesters / Knight R.A., Carter D.L., Prentky R.A. // J. Interpersonal Violence. – 1989. – Т. 4 – № 1 – 3-23 с.
8. Abel G.G. Screening tests for pedophilia / Abel G.G., Lawry S.S., Karlstrom E.M., Osborn C.A., Gillespie C.F. // Crim. Justice Behav. – 1994. – № 21 – 115-131 с.
9. Mokros A. Computerized assessment of pedophilic sexual interest through self-report and viewing time: reliability, validity, and classification accuracy of the affinity program / Mokros A., Gebhard M., Heinz V., Marschall R.W., Nitschke J., Glasgow D.V., Gress C.L., & Laws D.R. // Sex. Abuse – 2012. – № 25 – 230-258 с.
10. Schmidt A.F. A meta-analysis of viewing time measures of sexual interest in children / Schmidt A.F., Babchishin K.M., Lehmann R.J.B. // Archives of Sexual Behavior – 2017. – Т. 46 - № 1 – 287-300 с.
11. Mokros A. Assessment of pedophilic sexual interest with an attentional choice reaction time task. / Mokros A., Dombert B., Osterheider M., Zappalà A., Santtila P. // Archives of Sexual Behavior – 2010. – Т. 39 – № 5 – 1081-1090 с.
12. Poeppl T.B. Functional cortical and subcortical abnormalities in pedophilia: a combined study using a choice reaction time task and fMRI / Poeppl T.B., Nitschke J., Dombert B.,

Santtila P., Greenlee M.W., Osterheider M., Mokros A. // The journal of sexual medicine – 2011. - T. 8 – № 6 – 1660-1674 с.
13. Dombert B. Identifying Pedophilic Interest in Sex Offenders against Children with the Indirect Choice Reaction Time Task / Dombert B., Antfolk J., Kallvik L., Zappalà A., Osterheider M., Mokros A., Santtila P. // European Journal of Psychological Assessment – 2015. - T. 33 – № 5 – 345-351 с.
14. Gray N.S. An implicit test of the associations between children and sex in pedophiles / Gray N.S., Brown A.S., MacCulloch M.J., Smith J., Snowden R.J. // Journal of abnormal psychology – 2005. – T. 114 – № 2 – 304-308 с.
15. Brown A.S. Implicit measurement of child associations in child sex abusers: role of victim type and denial / Brown A.S., Gray N.S., Snowden R.J. // Sexual Abuse – 2009. – T. 21 – № 2 – 166-180 с.
16. Hempel I.S. Unraveling sexual associations in contact and noncontact child sex offenders using the single category. Implicit Association Test / Hempel I.S., Buck N.M.L., Goethals K.R. // Sexual Abuse – 2013. – T. 25 – № 5 – 444-460 с.
17. Dreßing H. Homosexual pedophilia and functional networks – an fMRI case report and literature review / Dreßing H., Obergriesser T., Tost H., Kaumeier S., Ruf M., Braus D.F. // Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie – 2001. – T. 69 – № 11 – 539-544 с.
18. Habermeyer B. Immediate processing of erotic stimuli in paedophilia and controls: A case control study / Habermeyer B., Esposito F., Händel N., Lemoine P., Klarhöfer M., Mager R., Dittmann V., Seifritz E., Graf M. // BMC Psychiatry – 2013. - № 13 – С. 88.
19. Ristow I. Expectation of sexual images of adults and children elicits differential dorsal anterior cingulate cortex activation in pedophilic sexual offenders and healthy controls / Ristow I., Foell J., Kärgel C., Borchardt V., Li S., Denzel D., Witzel J., Drumkova K., Beier K., Kruger T.H.C., Ponseti J., Schiffer B., Schiltz K., Walter H., Walter M. // NeuroImage. Clinical – 2019. – № 23 – 101863 с.
20. Sartorius A. Abnormal amygdala activation profile in pedophilia / Sartorius A., Ruf M., Kief C., Demirakca T., Bailer J., Ende G., Henn F.A., Meyer-Lindenberg A., Dreßing H. // European archives of psychiatry and clinical neuroscience – 2008. – T. 258 – № 5 – 271-277 с.
21. Schiffer B. Functional brain correlates of heterosexual paedophilia / Schiffer B., Paul T., Gizewski E., Forsting M., Leygraf N., Schedlowski M., Kruger T.H. // Neuroimage – 2008. – T. 41 – № 1 – 80-91 с.
22. Ponseti J. Assessment of pedophilia using hemodynamic brain response to sexual stimuli / Ponseti, J., Granert, O., Jansen, O., Wolff, S., Beier, K., Neutze, J., Deuschl, G., Mehdorn, H., Siebner, H., & Bosinski, H. // Archives of general psychiatry – 2012. – T. 69 – № 2 – 187-194 с.
23. Fonteille V. Brain processing of pictures of children in men with pedophilic disorder: A positron emission tomography study / Fonteille V., Redouté J., Lamothe P., Straub D., Lavenne F., Le Bars D., Raverot V., Moulier V., Marchand J.J., Vittoz A., Leriche C., Pugeat M., Stoléru S. // NeuroImage. Clinical – 2019. – № 21 – С. 101647.
24. Walter M. Pedophilia is linked to reduced activation in hypothalamus and lateral prefrontal cortex during visual erotic stimulation / Walter M., Witzel J., Wiebking C., Gubka U., Rotte M., Schiltz K., Bermpohl F., Tempelmann C., Bogerts B., Heinze H. J., Northoff G. // Biological psychiatry – 2007. – T. 62 – № 2 – 698-701 с.
25. Anokhin A.P. Rapid discrimination of visual scene content in the human brain / Anokhin A.P., Golosheykin S., Sirevaag E., Kristjansson S., Rohrbaugh J.W., Heath A.C. // Brain research – 2006. – T. 1093 – № 1 – 167-177 с.

26. Knott V. Pedophilic brain potential responses to adult erotic stimuli / Knott V., Impey D., Fisher D., Delpero E., Fedoroff P.// Brain Research – 2016. – T. 1632 – 127-140 с.
27. Rosburg T. Inhibition and attentional control in pedophilic child sexual offenders – An event-related potential study / Rosburg T., Deuring G., Boillat C., Lemoine P., Falkenstein M., Graf M., Mager R. // Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology – 2018. – T. 129 – № 9 – 1990-1998 с.
28. Krylova M. MEG reveals preference specific increases of sexual-image-evoked responses in paedophilic sexual offenders and healthy controls / Krylova M., Ristow I., Marr V., Borchardt V., Li M., Witzel J., Drumkova K., Harris J.A., Zacharias N., Schiltz K., Amelung T., Beier K.M., Kruger T.H.C., Ponseti J., Schiffer B., Walter H., Kärgel C., Walter M. // The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry – 2020. – T. 16 – 1-14 с.
29. Speer L. Sexual preference for prepubescent children is associated with enhanced processing of child faces in juveniles / Speer L., Schuler M., Keil J., Moran J.K., Pantazidis P., Amelung T., Florack J., Beier K.M., Senkowski D. // European child & adolescent psychiatry – 2022. – № 31 – 261-274 с.
30. Эткинд А.М. Цветовой тест отношений и его применение в исследовании больных неврозами / Социально-психологические исследования в психоневрологии. Под ред. Е.Ф. Бажина. Л.: Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. – 1980. С. 110-114.
31. Ткаченко А.А. Игровой мир трансгрессивной сексуальности: основания к психопатологической феноменологии парафилий // Логос – 1998. – № 1 – С. 204–229.
32. Сергиенко Е.А., Уланова А.Ю., Лебедева Е.И. Модель психического: Структура и динамика. – М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2020. – 503 с.
33. Wellman H.M., Liu D. Scaling of Theory-of-Mind Tasks // Child development – 2004. – T. 75 – № 2 – С. 523–541.

ОЦЕНКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕФОРМАЦИИ СТОПЫ У ДЕТЕЙ

Организация: Министерство здравоохранения Республики Беларусь Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»

Проектная команда: Васько О.Н.[1], Альтаи Н.Н.[2], Дрозд А.В.[3]

1. Научный сотрудник лаборатории клинической электрофизиологии;

2. Врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения для детей;

3. Младший научный сотрудник лаборатории травматологии и ортопедии детского и подросткового возраста.

ВВЕДЕНИЕ

Стопа является дистальным отделом нижней конечности и на протяжении жизни выдерживает большие статические и динамические нагрузки [2]. Сложность и индивидуальные различия строения зависят от большого количества костей стопы и образованных ими сочленений, а также от архитектоники связочного аппарата, который обеспечивает в сочетании с мышцами надежную устойчивость и выносливость к нагрузкам [1]. Определяющим для ее развития фактором является многофункциональность анатомической конструкции. Выделяют следующие функции стопы: опорная, балансировочная (приспособление к неровной поверхности), рессорная (компенсация механической нагрузки), толчковая [9]. Также стопа является начальным звеном сложной кинематической цепи и мощным рецепторным полем, в связи с чем нарушение ее биомеханики передается на все вышележащие опорные структуры тела [12].

При ходьбе стопа принимает на себя ударную нагрузку, соразмерную с массой тела. При ускорении движения (беге, прыжках) механическое воздействие на стопу значительно возрастает и может превышать вес тела в 6-8 раз, а ударная нагрузка распределяется по всем суставам и позвоночнику. В норме, благодаря сводчатому строению стопы и ее рессорной функции, ускорение гасится и амортизируется [11]. При декомпенсации амортизирующе-защитных механизмов опорно-двигательного аппарата происходит развитие патологического процесса в вышележащих звеньях биомеханической цепи.

Под влиянием внутренних и внешних факторов стопа может изменяться [8,10]. Различные по этиологии и локализации поражения могут вызывать нарушения баланса, что, в свою очередь, снижает способность стопы к нейтрализации деформирующих усилий при нагрузках конечности и приводят к формированию стойких изменений формы стопы с различными компонентами (эквинус, варус, аддукция) [4]. Патологические изменения взаиморасположения костей и суставов приводят к деформации связочного аппарата, что нарушает координацию движений и устойчивость. Так же неравномерное распределение нагрузки на стопу может быть причиной ряда неблагоприятных изменений физиологических функций основных систем организма человека.

Одним из наиболее часто встречающихся пороков развития детской стопы является врожденная косолапость. Ежегодно в мире рождается более ста тысяч детей с данной патологией [14]. Восемьдесят процентов из них проживает в развивающихся странах [17]. Американский ортопед I. Ponseti отличал различия частоты врожд енной косолапости в разных

регионах нашей планеты: на Кавказе данная патология встречается в соотношении 1 случай на 1000 новорожденных, в Японии встречаемость наполовину чаще, в Южной Америке среди темнокожего населения в три раза чаще, а в Полинезии в шесть раз чаще. Количество детей, рождающихся с врожд енной косолапостью на территории стран бывшего СССР приближается к 4 случаям на 1000 новорожденных в год. По данным масштабных наблюдений ряда авторов, врожд енная косолапость составляет 36 и более процентов всех пороков развития опорно-двигательного аппарата. По результатам исследований Р.Р. Вредена, она занимает третье место среди всех врожд енных деформаций конечностей. В статистических выводах Т.С. Зацепина косолапость отмечена как 35,8% случаев всех врожд енных дефектов развития.

Этиология врожденной косолапости остается до сих пор не до конца изученной и объясняется несколькими теориями [5]:

Механическая теория. Связывает возникновение с повышенным давлением стенок матки на плод в период внутриутробного развития. Однако роль внутриматочного давления как одной из причин развития данной патологии до сих пор не доказана.

Теория врожденных пороков развития. Связывает возникновение врожденной косолапости с нарушением закладки таранной кости в период внутриутробного развития, что приводит к подошвенной флексии и супинации стопы с вторичными изменениями в костно-суставных и мягкотканных структурах.

Нейромышечная теория. Первопричиной врожденной косолапости является недоразвитие терминальных отделов спинного мозга и, как следствие, нарушение иннервации передненаружной группы мышц голени и стопы. В пользу данной теории говорит тот факт, что в 40 % случаев у детей с данным заболеванием выявляется очаговая патология центральной нервной системы (изменение формы черепа, симптомы поражения черепномозговых нервов). Так же в 90 % случаев отмечается гипотрофия мышц голени. Многими авторами показано, что, чем выше уровень неврологических нарушений, тем тяжелее деформация стоп. Близкой к нейромышечной теории является гипотеза Р.Р. Вредена, считавшего, что первопричиной косолапости является аномальное расположение мышц, их дисбаланс и отставание в развитии, а уже, как следствие, нарушение моторной проводимости со стороны пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга.

Теория сосудистого генеза. Также существуют сообщения о роли сосудистого генеза в формировании врожденной косолапости. По данным некоторых авторов, у части пациентов с данной патологией выявлена дисплазия задней большеберцовой артерии [7].

Отсутствие единой и общепринятой причины возникновения затрудняет выбор адекватного метода лечения данной патологии и не позволяет корректно оценить и сопоставить его результаты. Случаи запущенной и рецидивирующей врожденной косолапости накладывают как социальное, так и психологическое влияние на пациентов. Также крайне велик процент инвалидности у данной группы пациентов, что обусловлено поздней диагностикой, несвоевременным началом лечебных мероприятий, неадекватным лечением, в том числе и хирургическим, особенно в детском возрасте. В этой связи возникает необходимость ранней и корректной диагностики обозначенных изменений для выработки правильной тактики лечения и своевременного определения показаний к хирургической коррекции данной деформации стоп.

В настоящее время одним из основных способов диагностики врожденной косолапости является рентгенография, как доступный и наиболее дешевый [15]. На основании рентгенологических данных оценивают изменения угловых и линейных параметров взаимоотношений костей скелета и стопы. Однако данный метод не позволяет получить объективную

характеристику функционального состояния нервно-мышечного и сосудистого аппарата нижних конечностей при косолапости.

Целью данной работы являлась разработка алгоритма и критериев диагностики нервно-мышечных и сосудистых нарушений нижних конечностей у детей 3-7 лет с врожденной косолапостью.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить анатомо-функциональные особенности врожденной косолапости у детей и подростков различных возрастных групп.
2. Разработать алгоритм нейрофизиологических исследований для оценки функции нервно-мышечной и сосудистой систем нижних конечностей у детей и подростков различных возрастных групп
3. Разработать электрофизиологические и допплерографические критерии функционального прогноза при врожденной косолапости у детей и подростков различных возрастных групп.
4. На основании данных нейрофизиологического исследования определить критерии неврологической составляющей врожденной косолапости и выделить особенности функционального состояния первичной и вторичной деформации стопы.
5. Оценить роль функционального фактора у детей и подростков с врожденной косолапостью в динамике роста и развития после хирургического и консервативного лечения патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты диагностики, полученные при проведении комплексного нейрофизиологического, биомеханического и допплерографического исследований в динамике хирургического вмешательства, позволят оценить значение функциональных нарушений в патогенезе врожденной косолапости, улучшить исходы оперативного лечения деформированной стопы у детей, способствуя тем самым снижению количества рецидивов и вторичных деформаций. Планируемый экономический эффект предполагает сокращение сроков стационарного лечения, снижение частоты осложнений и, соответственно, необходимости повторных вмешательств. Планируемый социальный эффект от реализации предлагаемого проекта предусматривает улучшение качества жизни пациентов с врожденной косолапостью, их позитивную адаптацию и самореализацию в обществе.

Результаты комплексного исследования могут быть внедрены в работу областных центров, специализированных отделений и кабинетов функциональной диагностики, в которых проводятся нейрофизиологические, биомеханические и допплерографические исследования нарушений функционального состояния двигательной функции у детей с врожденной косолапостью.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Безгодков Ю.А., Аль Двеймер И.Х., Осланова А.Г. Биомеханические исследования у больных с деформациями стоп // Современные проблемы науки и образования.–2014. –№2.–С. 308.
2. Ежов И.Ю., Рукина Н.Н., Трифонов А.М. Биомеханические методы оценки функционального состояния пациентов при эндопротезировании // Российский журнал биомеханики.–2010.–№2(1).–С. 183-186.

3. Ильясевич И.А. Электрофизиологическая характеристика проводимости спинного мозга и функционального состояния нервно-мышечной систумы у человека // Вестник ВГМУ.−2006.−Т.5. №1.−С. 4-16.
4. Кенис В.М., Степанова Ю.А. Анализ причин неоптимального консервативного лечения врожденной косолапости у детей // Травматология и ортопедия России.−2017. −Т.23. №3.−С. 80-85.
5. Клычкова И.Ю., Конюхов М.П., Лапкин Ю.А. Врожденная косолапость. Классификации, этиология, патогенез, эволюция методов лечения (литературный обзор) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.−2014.−Т.2. №3.−С. 53-57.
6. Кобрин В.И., Готовцева Г.Н., Тарасов В.И. Электромиографические возможности в диагностике нервно-мышечных нарушений у детей с деформациями стоп // Вестник восстановительной медицины.−2009.−№5(33).−С. 102-106.
7. Коваленко-Клычкова Н.А., Клычкова И.Ю., Никитюк И.Е. Ревазографические исследования у детей с пороками развития переднего отдела стоп // Клиническая патофизиология.−2018.−№3.−С. 60-65.
8. Лазаревич А.А., Прибушеня О.В. Пренатальная диагностика амиоплазии // Пренатальная диагностика.−2021.−Т.20.№1.−С. 76-79.
9. Минасов Б.Ш., Гутов С.П., Билялов А.Р. Оценка статистических и динамических биомеханических параметров нижних конечностей в норме и при дегенеративно-деструктивных заболевания стоп // Медицинский вестник Башкорстостана.−2011.−Т.6. №1.−С. 62-66.
10. Омаров Г.Г., Румянцев Н.Ю., Круглов И.Ю. Оценка стоп с врожденной косолапостью в первые сутки жизни: статистический анализ 300 случаев // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.−2015.−Т.3. №1.−С. 27-31.
11. Погосян И.А., Блохина С.И., Мензорова Н.В., Кузнецова Н.Л. Особенности комплексной реабилитации детей с врожденной ортопедической патологией в многопрофильном специализированном медицинском учреждении // Системная интеграция в здравоохранении.−2011.−№2(12).−С. 26-31.
12. Щуров В.А., Сазонова Н.В., Щуров И.В. Способ оценки биомеханических свойств мягких тканей опорной поверхности стопы // Российский журнал биомеханики. − 2008. −Т.12. №4 (42). −С. 47−52.
13. Barker S., Miedzybrodzka Z., Mafulli N. Genetics and epidemiology of idiopathic congenital talipes equinovarus // Journal of Pediatric Orthopaedics. −2003. −Vol. 23(2). − P. 265-272.
14. Chen C., Kaushal N., Cher D.M. Clubfoot etiology: a meta-analysis and systematic review of observational and randomized trials // Journal of Pediatric Orthopaedics. −2018.−Vol. 38(8).−P. 462-469.
15. Lausom S., Alvarez C., Patel M.S., Longois S. Outcome of prenatally diagnosed isolated clubfoot // Journal of ultrasound obstetrics gynecology. −2010.−Vol. 13(4). −P. 708-714.
16. Dobbs M.B., Morcuende J.A., Gurnett C.A., Ponseti I.V. Treatment of idiopathic clubfoot: an historical review // Journal of Iowa Orthopaedics. −2000.−Vol. 20(4).−P. 59-64.
17. Ponseti I.V. Relapsing clubfoot: causes preventation and treatment // Journal of Iowa Orthopaedics. −2002.−Vol. 22.−P. 55-56.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ГОТОВНОСТЬ ВРАЧЕЙ К СООБЩЕНИЮ ПЛОХИХ НОВОСТЕЙ: ПУТЬ К ПАЦИЕНТОЦЕНТРИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Ватиска Е.А.[1], Новикова Т.О., Коргожа М.А.

1. Студентка 5 курса.

ВВЕДЕНИЕ

В конце XX века с началом обсуждений о необходимости внедрения в медицинскую практику принципов эффективной коммуникации и эмоциональной поддержки пациентов система взаимодействий врача и пациента стала меняться. В 1993 году в европейских исследованиях появился термин «пациент-центрированная медицинская помощь» (Patient-Centered Care), заключающий в себе качественно новый подход к планированию, предоставлению и оценке медицинской помощи, который основан на безусловном партнерстве между врачом, пациентом и его семьей [19]. Признаками такого подхода являются уважение предпочтений и ценностей больного, эмоциональная поддержка, физический комфорт, информирование с обучением и коммуникацией, последовательность и преемственность, координирование оказания помощи, вовлечение семьи и друзей, доступность помощи [30]. Постепенное движение к указанным выше принципам в российской системе здравоохранения происходит неравномерно. Так, ключевыми результатами работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2022 году стали: увеличение показателя ожидаемой продолжительности жизни, снижение общего коэффициента смертности, сокращение младенческой смертности, завершение строительства 15 объектов, работы в более 2,2 тыс. объектах, приобретение более 85,1 тыс. единиц медицинского оборудования, более 11,7 тыс. единиц автомобильного транспорта [14]. То есть такие важные принципы пациентоцентрированности, как физический комфорт, последовательность и преемственность, доступность помощи соблюдаются, и с каждым годом улучшаются условия оказания медицинской помощи, ее эффективность.

Однако можно с уверенностью утверждать, что данных результатов недостаточно для полноценного перехода к партнерству между врачом и пациентом. Удовлетворенность населения медицинской помощью по данным опросов общественного мнения на начало 2023 года составила 41,4% [14], что, безусловно, является низким показателем, несмотря на его увеличение за последние годы. Министр здравоохранения М. А. Мурашко озвучил формулу, объясняющую, из чего складывается удовлетворенность медицинской помощью: ожидания пациента минус конкретный личный опыт взаимодействия с медицинской организацией [37]. Необходимо сказать, что ожидания и запросы пациентов растут по мере развития медицинской науки и информационных технологий, роста технического оснащения, в то время как личный опыт взаимодействия пациента с конкретным врачом и конкретной организацией пока еще не отличается последовательностью и системностью. Это связано с тем, что, помимо решения медицинской проблемы, для пациентов существенными оказываются уважение предпочтений и ценностей, эмоциональная поддержка, информирование с обучением и коммуникацией, координирование оказания помощи, вовлечение семьи и друзей. Ука-

занные принципы являются очевидными для каждого медицинского работника, знакомого с этикой и деонтологией медицинской деятельности, однако при реальной работе с пациентами практически игнорируются. Причины этого стоит искать в отсутствии в медицинских университетах страны специализированного обучения коммуникации с пациентами, логически встроенного в образовательный процесс [13, 17, 24]. Так, экспертная оценка проблем профессиональной подготовки врачей [1] подтвердила существующие проблемы: недостаток времени на освоение психолого-педагогических дисциплин, слабое развитие коммуникативной компетентности российских медиков. Один из важных вопросов – это отсутствие специального обучения при наличии проверки коммуникативных навыков по окончании ординатуры. Один из экспертов сделал следующее заявление: «По окончании ординатуры требуется обязательно сдать экзамен в симуляционном центре. Во всех таких центрах есть станция № 6 для отработки и контроля навыков коммуникативного взаимодействия со стандартизированными пациентами. Но! Станция есть, стандартизированные пациенты подготовлены, контрольный инструментарий разработан, а при этом в самой ординатуре на психологию и коммуникативные навыки времени практически нет. ФГОС предусматривает только 36 часов подготовки» [1]. При этом студенты отмечают, что впервые столкнулись с обучением коммуникации именно при подготовке к аккредитации [2].

Анализ эссе студентов шестого курса показал, что взаимодействие с пациентами началось уже на третьем курсе, но вопросами эффективной коммуникации с ними не занимались; в основном были хорошо освещены только правила сбора анамнеза [2]. В исследовании Слесаренко Л.А. [16] получены данные, что 71% ординаторов имеют трудности в общении с пациентами. Низкий уровень коммуникативной толерантности продемонстрировали 47,2% студентов, средний – 38,4% [22]. Студенты педиатрического факультета сообщили о трудностях в общении с детьми и подростками, с родителями новорожденных детей и тревожными мамами [5].

Приведенные примеры указывают на особую **актуальность и новизну** проекта в связи с проблемами отсутствия целенаправленной и специально организованной подготовки к коммуникации с пациентами, методической литературы, подготовленных преподавателей и устойчивых междисциплинарных связей в медицинской науке [1, 11, 20], что мешает соблюдению важных принципов пациентоцентрированности. Кроме того, для реализации принципов пациентоцентрированности важен междисциплинарный подход. Медицинской науке важно уделять больше внимания психологическим аспектам деятельности врача и лечения пациента, особенно в ситуациях сообщения плохих новостей.

Таким образом, исследовательский фокус проекта расположен в области психологической готовности к сообщению плохих новостей как многоуровневого интегративного качества личности, необходимого для установления, поддержания и развития эффективных межличностных контактов с коллегами, пациентами и их родственниками. В структуре готовности информировать пациента об изменяющих его будущее состояниях участвуют когнитивный, эмоционально-аффективный и поведенческий компоненты. Под плохими новостями в области медицинской практики понимается любая информация, которая способна существенно и негативно изменить представления человека о своем будущем [28]. То есть такой информацией могут быть не только сообщения об инвалидизации, тяжелой, неизлечимой или смертельной болезнях, о внезапной или прогнозируемой смерти, но и сообщения об изменении лечения, о хроническом течении заболевания, о предстоящей операции и др. [6, 11]. Важность проекта определяется тем, что качество сообщения плохих новостей влияет не только на кратковременные эмоциональные реакции пациента, но и на последующие уровень надежды, симптомы тревоги и депрессии, на способность адаптироваться, на удовлетворенность медицинской помощью и доверие врачу [28, 29]. Данный факт особенно

важен в контексте частой неудовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи, в том числе коммуникацией с врачом [10]. Врачи также сталкиваются с трудностями в такой ситуации, она влияет на психоэмоциональное состояние врача, может приводить к усталости и эмоциональному выгоранию [32], к эмоциональной отстраненности от пациента [31, 35], к неуверенности в собственном профессионализме и потере контроля над своими эмоциями [6, 33, 34, 36].

Специализированное обучение, направленное на повышение психологической готовности врачей к сообщению плохих новостей, необходимо для повышения психологической грамотности медицинских работников, достижения психологического благополучия всех субъектов медицинского взаимодействия, снижения количества конфликтов, для повышения доверия и удовлетворенности качеством оказания медицинской помощи, достижения приверженности лечению.

Психологическая готовность врачей к сообщению плохих новостей характеризует нечто большее, чем правильную и бережную коммуникацию. Она включает в себя профессионализм, навык и внутреннюю мировоззренческую позицию врача, рассматривающего пациента как компетентную фигуру в вопросах его личного здоровья. Существует конфликт интерпретаций опыта медицинского взаимодействия: врачи ориентируются на установление объективных признаков болезненного состояния, а пациенты ставят во внимание личные ощущения и переживания [25]. При этом данная асимметрия во взаимодействии врача и пациента вполне закономерна, она связана с разницей ролей и установок в отношении болезни [7, 12, 23, 27]. Врач обладает высокоспециализированным медицинским знанием и находится в привычной для себя профессиональной роли, для пациента же ситуация болезни чаще непривычна, она вызывает негативные эмоции, страдание, боль. Пациент находится в полной отчуждения и запретов среде: медицинское учреждение является источником тревоги и страха [18, 26]. Достижение психологической готовности к сообщению плохих новостей позволит врачам обрести внутреннюю установку, что плохие новости могут располагаться в любых рамках вне зависимости от тяжести заболевания; это поможет признавать уникальность опыта болезни, встраивать нарративы пациента и биопсихосоциальные факторы в сферу деятельности врача [7, 26]. О достижении пациентоцентрированной модели медицинской помощи можно будет говорить тогда, когда врачи смогут обращать внимание на индивидуальный опыт проживания болезни, представления, желания, переживания и убеждения каждого пациента; смогут учиться избавляться от предубеждений, стереотипов и оценок, принимать индивидуальные особенности, чуждые им привычки и стили поведения [4, 9, 21, 25].

Таким образом, главная идея проекта заключается в том, что высокая психологическая готовность к сообщению плохих новостей позволит врачам обеспечивать бережную и эффективную коммуникацию, снижающую количество конфликтов и позволяющую «построить» доверительные отношения между всеми участниками медицинского взаимодействия и обеспечить высокие степень доверия, приверженность лечению и удовлетворенность качеством оказания медицинской помощи [3, 4, 7, 8, 15, 18, 25, 27]. Кроме того, для самих врачей указанная готовность станет опорой в профессиональной деятельности, позволит снижать вероятность возникновения эмоционального выгорания [32], неуверенности в собственном профессионализме, потери контроля над своими эмоциями [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное развитие эффективной коммуникации в медицине и отношений партнерства между врачом и пациентом за рубежом не сильно повлияло на принципы общения в российской системе здравоохранения. В настоящее время в России переход от патерналистской

модели взаимодействия врача и пациента к их партнерским отношениям находится в стадии зарождения, только начинают внедряться принципы коммуникативной компетентности врача, которые пока не становятся актуальной задачей улучшения качества медицинской помощи, а феномен сообщения плохих новостей практически не освещается исследователями. Врач в своей профессиональной деятельности чрезвычайно часто сталкивается с необходимостью информирования пациентов о изменяющих его будущее состояниях, при этом особенностям коммуникации уделяется чрезмерно мало внимания. Программа по повышению психологической готовности к сообщению плохих новостей должна быть применена в медицинских образовательных организациях для обучения студентов медицинских специальностей, однако реализация ее может быть особенно необходима в среде действующих специалистов на базах любых учреждений, где оказывается медицинская помощь.

ВЫВОДЫ

Недостатки образовательной системы, в которой отсутствует специализированное обучение коммуникации с пациентами, подтверждаются многими исследователями. Студенты и врачи все больше обращаются к вопросам необходимости внедрения в обучение программ по развитию навыка общения с пациентами, в отдельных учреждениях образования и здравоохранения появляются специальные образовательные циклы для врачей различных специальностей, возникает все больше мнений о необходимости обсуждения вопросов, связанных с коммуникацией в медицине.

Повышение психологической готовности к сообщению плохих новостей необходимо для роста осведомленности об особенностях коммуникации вообще, уверенности в собственных действиях врачей, навыков эмпатического реагирования, удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи.

Для внедрения программы по повышению психологической готовности к сообщению плохих новостей требуется активное междисциплинарное сотрудничество медицины, психологии и педагогики. Соответственно, реализация обучения важна для укрепления междисциплинарных связей между науками и возникновения новых, инновационных идей и проектов в области взаимодействия врача, пациента и медицинской организации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Александрова О.А., Ярашева А.В. Экспертные оценки проблем профессиональной подготовки врачей // Здоровье мегаполиса. – 2020. – № 1. – С. 31-37.
2. Васильева Е.Ю., Томилова М.И. Коммуникативные навыки: самооценка и рефлексия выпускников медицинского вуза // Наука о человеке: гуманитарные исследования. – 2020. – № 4. – С. 149-155.
3. Вяткина Н.А. Уровень медицинской грамотности российских пациентов в оценке врачей // Сибирские исторические исследования. – 2019. – № 4. – С. 162-179.
4. Гаспарян Л.А. Роль коммуникативной компетенции в управлении временем врачебной консультации // Современное педагогическое образование. – 2019. – № 1. – С. 94-100.
5. Деонтологическое воспитание и формирование коммуникативных навыков у обучающихся в медицинском университете: материалы учебно-методической конференции, Пермь, 23 мая 2019 года / Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2019. – 179 с.

6. Казаева А.В., Носкова М.В. Культура сообщения плохих новостей в практическом здравоохранении: концепция формирования // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2016. – № 4(15). – С. 66-71.
7. Камалиева И.Р. Взаимодействие врача и пациента: социокультурный анализ // Вестник Бурятского государственного университета. – 2019. – № 2. – С. 88-95.
8. Каращук Л.Н. Проблематика доверия во взаимоотношениях врач-пациент // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2020. – № 8. – С. 17-24.
9. Коммуникации в медицине. Основы трансакционного анализа: пособие для врачей / В.В. Колягин. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. – 60 с.
10. Маджаева С. И. Эмпатия как лингвоэкологический фактор профессии врача // Известия Волгоградского государственного педагогического университета. – 2019. – № 1(134). – С. 207-213.
11. Маркова А. А., Барсукова М. И. Тактика сообщения плохих новостей в профессиональном общении врача и пациента // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – № 2(64). – С. 136-142.
12. Мирошниченко М. Жизнь, не принадлежащая себе: триада «ребенок-родитель-врач» и феноменология в паллиативной помощи детям // Социологическое обозрение. – 2021. – № 3. – С. 182-214.
13. Навыки эффективного общения для оказания пациент-ориентированной медицинской помощи: научно-методическое издание / авторы-сост. Боттаев Н.А., Горина К.А., Грибков Д.М., Давыдова Н.С., Дьяченко Е.В., Ковтун О.П., Макарочкин А.Г., Попов А.А., Самойленко Н.В. Сизова Ж.М., Сонькина А.А., Теплякова О.В. и др. М.: РОСОМЕД (Российское общество симуляционного обучения в медицине), 2018. 32 с.
14. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2022 году и задачах на 2023 год: расширенное заседание коллегии Минздрава России от 24 апр. 2023 г.
15. Сипки Х.Р. Эмпатия как фактор достижения профессионализма в деятельности врача // Вестник Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета. – 2019. – № 2. – С. 257-274.
16. Слесаренко Л. А. Исследование эмоционально-волевых ресурсов врачей-ординаторов, влияющих на степень адаптационного потенциала к профессиональной деятельности // Ярославский педагогический вестник. – 2020. – № 6(117). – С. 122-126.
17. Сонькина А. А. Навыки профессионального общения в работе врача // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2015. – № 1(1). – С. 101-107.
18. Таратухин Е. О., Кудинова М. А., Шнайдер Я. Э., Шайдюк О. Ю. Составляющие этического взаимодействия в клинической работе // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27(9). – С. 118-123.
19. Таратухин Е. О. Пациент-центрированная медицина. Новая реальность // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 9. – С. 79-83.
20. Томилова М. И., Харькова О. А. Представления ординаторов о коммуникативных навыках врача // Азимут научных исследований: педагогика и психология. – 2021. – № 1(34). – С. 261-263.
21. Турчина Ж. Е., Бакшеев А. И., Нор О. В. [и др.]. Инновационные подходы в подготовке студентов медицинских вузов к общению с детьми с особыми потребностями // Инновации и инвестиции. – 2021. – № 9. – С. 26-28.
22. Фомина Н. В., Маясова Т. В., Унгина А. В. Коммуникативная толерантность студентов, будущих врачей и учителей, и ее влияние на восприятие профессионально-трудной ситуации общения // Перспективы науки и образования. – 2018. – № 4(34). – С. 239-245.

23. Часовских Г. А. Исследования эволюции морали как коммуникативный инструмент в отношениях врач-пациент // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 9. – С. 60-65.
24. Чулкова В. А., Пестерева Е. В., Карпова Э. Б. [и др.]. Эмоциональное выгорание и вопросы профессиональной психологической подготовки врачей-онкологов // Вопросы онкологии. – 2020. – № 2. – С. 127-134.
25. Шевцова Ю. В., Плотнова С. В., Козловская Е. Ю. Роль коммуникативной компетенции врача в организации эффективного взаимодействия с пациентом и в разрешении и предотвращении конфликтных ситуаций // Азимут научных исследований: педагогика и психология. – 2020. – № 1(30). – С. 399-402.
26. Широков А. Сопротивляясь асимметрии во взаимодействии с врачом: как пациенты легитимируют и защищают свои эпистемические претензии // Социология науки и технологий. – 2020. – № 3. – С. 139-157.
27. Яковлева Н. В. Конфликтный потенциал профессиональной медицинской деятельности: организационный и личностный аспекты // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2019. – № 4(27). – С. 583-596.
28. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist. 2000;5(4):302-311.
29. Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. Lancet. 2004;363(9405):312-319.
30. Gerteis M. Through the patient's eyes: understanding and promoting patient-centered care. Picker Institute; 1993.
31. Orlander JD, Fincke BG, Hermanns D, Johnson GA. Medical residents' first clearly remembered experiences of giving bad news. J Gen Intern Med. 2002;17(11):825-831.
32. Reed S, Kassis K, Nagel R, Verbeck N, Mahan JD, Shell R. Does emotional intelligence predict breaking bad news skills in pediatric interns? A pilot study. Med Educ Online. 2015;20:24245.
33. Shaw JM, Brown RF, Dunn SM. A qualitative study of stress and coping responses in doctors breaking bad news. Patient Educ Couns. 2013;91(2):243-248.
34. Shaw J, Brown R, Heinrich P, Dunn S. Doctors' experience of stress during simulated bad news consultations. Patient Educ Couns. 2013;93(2):203-208.
35. Weilenmann S, Schnyder U, Parkinson B, Corda C, von Känel R, Pfaltz MC. Emotion Transfer, Emotion Regulation, and Empathy-Related Processes in Physician-Patient Interactions and Their Association With Physician Well-Being: A Theoretical Model. Front Psychiatry. 2018;9:389.
36. Yi J, Kim MA, Choi KH, Bradbury L. Oncologists' Experience of Delivering Bad News in Korea. Omega (Westport). 2020 Jul.
37. ФГБУ «Национальный институт качества»: официальный сайт [Электронный ресурс]: Всероссийская научно-практическая конференция, приуроченная ко всемирному дню безопасности пациентов «Развитие принципов пациентоцентричности при оказании медицинской помощи в российском здравоохранении. – Режим доступа: http://nqi-russia.ru/events/vsemirnyy-den-bezopasnosti-2023/mezhdunarodnyy-i-rossiyskiy-opyt-obespecheniya-lekarstvennoy-bezopasnosti.php (Дата обращения: 20.10.2023)

РАЗРАБОТКА ВСТРОЕННОЙ СИСТЕМЫ ИНДИКАЦИИ ЗУБНОГО НАЛЕТА НА ОРТОДОНТИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЯХ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»

Проектная команда: Веселова Е.Ю.[1], Цыпранюк А.Д.[1], Соколова А.С.[1], Егупова К.А.[1], Никитина Н.Н.[2]

1. Студент;

2. Заведующая лабораторией «Биобанк, геномный инжиниринг», старший преподаватель кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Люди с ортодонтическими конструкциями нуждаются в более тщательной гигиене полости рта, так как зубной налет задерживается в труднодоступных местах, скапливается на металлической поверхности и в стыках деталей ортодонтического аппарата. Многими исследованиями доказано, что у большинства людей неудовлетворительная гигиена полости рта.

Научная новизна. На данный момент обнаружение зубного налета требует использование дополнительных специальных препаратов. Встроенных механизмов обнаружения зубного налета в ортодонтические конструкции не существует

Основная идея проекта. Создать ортодонтическую конструкцию со встроенным механизмом обнаружения зубного налета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены плюсы и минусы уже имеющихся на рынке индикаторов зубного налета, проанализировано строение различных ортодонтических конструкций. Итогом работы является смоделированная проектной командой ортодонтическая конструкция с встроенным механизмом индикации зубного налета. Разработка соответствует конструктивным требованиям и безопасна к использованию. Она была протестирована на группе испытуемых для выявления ее преимуществ и недостатков для дальнейшего улучшения данной разработки.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Красители для выявления зубных отложений [Электронный ресурс] // Стоматологический журнал iStom. Дата обновления: 03.05.2015. URL: //alvistom.com/publ/profilaktika/krasiteli_dlja_vyjavlenija_zubnykh_otlozhenij/1-1-0-10 (дата обращения: 27.10.2023)
2. Методическое пособие для самостоятельной подготовки студентов стоматологического факультета по теме «Индексная оценка кариеса зубов и заболеваний пародонта, Иркутск, 2008.-С.23.

3. Максимовская Л.Н., Рощина П.И.. Лекарственные средства в стоматологии: Справочник. — 2-е иди., перераб. и доп. — М.: Медицина,2000. - 240 с. 2000
4. Основы профессиональной гигиены полости рта : учеб.-метод. пособие / С. С. Лобко [и др.]. – Минск : БГМУ, 2010. – 40 с.
5. Министерство здравоохранения РФ Областное государственное автономное профессиональное образовательное учреждение «Старооскольский медицинский колледж» Сборник методических разработок теоретических и семинарско-практических занятий для преподавателей и студентов по дисциплине: ОП.12 Гигиена полости рта для специальности 31.02.05 Стоматология ортопедическая Подготовила: Преподаватель Шебашева Е.Г. г. Старый Оскол 2016 г.
6. Nagashima Y., Shigeishi H., Fukada E., Amano H., Urade M., Sugiyama M. Self-check with plaque disclosing solution improves oral hygiene in schoolchildren living in a children's home. Arch. Public Health. 2018;76:50.
7. Al-Anezi, S. A. & Harradine, N. W. T. Quantifying plaque during orthodontic treatment: A systematic review. Angle Orthod. 82, 748–753 (2012).
8. Pretty, I. A., Edgar, W. M., Smith, P. W. & Higham, S. M. Quantification of dental plaque in the research environment. J. Dent. 33, 193–207 (2005).

ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ОСТРЫХ ГНОЙНЫХ СРЕДНИХ ОТИТАХ У ДЕТЕЙ

Организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2»

Проектная команда: Вешкурцева И.М.[1], Блинова Д.Б.[2], Измайлова А.А.[3], Бояринцев Д.И.[4], Постой С.С.[5]

1. Кандидат медицинских наук, доцент.
2. Ординатор;
3. Аспирант;
4. Кандидат биологических наук, заведующий лабораторией;
5. Врач-оториноларинголог.

ВВЕДЕНИЕ

В 20-70% случаев респираторных инфекций у взрослых и детей осложняется развитием острого среднего отита [1, 2]. Среди всей патологии ЛОР-органов острые средние отиты составляют 15-20%, а среди заболеваний органа слуха достигает 65-70% [3, 4]. Наибольшую актуальность эта проблема приобретает в педиатрической популяции. Согласно литературным данным, острый гнойный средний отит (ОГСО) у детей является наиболее распространенной бактериальной инфекцией во всем мире, особенно у детей до 2 лет. Каждый год острым средним отитом заболевают 709 млн человек, из них 51% – дети в возрасте до 5 лет. Ухудшения функции слуха, связанные с перенесенным острым средним отитом, встречаются с частотой 30,82 на 10 тыс. человек [5, 6]. ОГСО в детской популяции – это одна и из основных причин назначения системных противомикробных препаратов (СПМП). Общеизвестно, что основными возбудителями ОГСО как у взрослых, так и у детей являются *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится 40-50%, *Haemophilus influenzae* (20-30%) и *Moraxella catarrhalis* (10-20%) [1, 3, 4]. При этом, необходимо учитывать, что обязательная вакцинация детского населения внесла свой вклад в этиологическую структуру ОГСО и эффективность назначаемых СПМП. Так, внедрение во многих странах мира, а в 2000 году и на территории Российской Федерации, в практику 7-валентной конъюгированной вакцины (ПКВ 7–превенар), обеспечивающей активную иммунизацию против заболеваний, вызванных *S.pneumoniae* серотипов 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F, привело к появлению особо агрессивного штамма *S.pneumoniae* серотипа 19A, характеризующегося множественной антибиотикорезистентностью [7]. Обязательные вакцинации против гемофильной и пневмококковой инфекций, входящие в Национальный календарь профилактических прививок в РФ с 2011 года и 2014 года соответственно [8, 9], существенно изменили этиологическую структуру средних отитов, риносинуситов у детей и их осложнений, что необходимо учитывать при выборе препаратов для эмпирической СПМТ при ВГОРСМ [10]. По данным некоторых авторов, нетипичные для инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов у детей микроорганизмы обнаруживаются в 5,6-16% случаев всех результатов микробиологических исследований [5, 11]. Большой вклад в изменение этиологической

структуры ОГСО у детей и эффективность СПМП вносит и не всегда обоснованное назначение антибактериальных средств, которое особенно усугубилось в период SARS-CoV-2-инфекции, что ведет к увеличению рисков формирования антибиотикорезистентности, что на сегодняшний день становится одной из наиболее серьезных угроз для здоровья человечества [12].

Для повышения качества оказания медицинской помощи каждому ребенку с ОГСО и снижения рисков неблагоприятных исходов (инвалидизация, летальность) необходима не только своевременная диагностика, но и назначение высокоэффективной антибактериальной терапии с учетом знаний о современной структуре этиологических факторов данной патологии и региональных данных об их антибиотикочувствительности/резистентности. Рациональный подход к системной противомикробной терапии при данной патологии не только снижает риски формирования устойчивости микрофлоры к СПМП у конкретного пациента, но и способствует улучшению ситуации с антибиотикорезистентностью в обществе в целом (в соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года»). Оказание медицинской помощи детям с ОГСО в полном объеме, с учетом региональных особенностей этиологической структуры данной патологии, может привести и к снижению социальной нагрузки по выплатам листов нетрудоспособности и инвалидности для Департамента социального развития, уменьшению выплат по страховому случаю за счет средств территориальной программы обязательного медицинского страхования, уменьшению койко-дней, пребыванию законных представителей на листах нетрудоспособности, снижению рисков социальной дезадаптации детей с рекуррентным течением воспалительной патологии ЛОР-органов.

Научная новизна. Изучить региональные особенности этиологической структуры и уровня антибиотикорезистентности выделенной микрофлоры при ОГСО у детей. На основе анализа анамнеза (наличие коморбидности, лекарственного анамнеза и др.), клинико-лабораторных показателей, с использованием расчетных интегральных лейкоцитарных показателей крови, инструментальных данных, результатов микробиологического исследования и антибиотикограммы выявить наличие/отсутствие корреляции между вышеперечисленными факторами с целью создания современной системы поддержки принятия решений врача на основе IT-технологий при выборе рациональной системной антибактериальной терапии при оказании медицинской помощи детям с ОГСО. Это позволит создать персонифицированный подход к оказанию медицинской помощи, в том числе при выборе эмпирической противомикробной терапии, с целью минимизации не только рисков неблагоприятных исходов для конкретного пациента (летальность, инвалидизация), но и рисков формирования антибиотикорезистентности для общества в целом. Прогнозная модель может обеспечить более профессиональный подход к персонализируемому ведению пациента с ОГСО.

Основная идея проекта. На основе анализа данных программы 1С медицинской организации создать прогнозную модель принятия врачебного решения по выбору рациональной эмпирической антибактериальной терапии с целью снижения рисков неуспешности оказания медицинской помощи и минимизации неблагоприятных исходов для конкретного пациента и уменьшения рисков формирования антибиотикорезистентности.



Для решения поставленной цели исследование планируется решение следующих задач:

1. Изучение клинико-анамнестических данных пациентов с анализом предшествующей фармакотерапии (противомикробные препараты).

2. Проведение лабораторных исследований: общего анализа крови с расчетом интегральных лейкоцитарных показателей крови: маркера вирусных инфекций, индекса аллергизации, индекса сдвига лейкоцитов.

3. Анализ результатов микробиологического исследования материала (отделяемое из раны, уши, при необходимости – кровь, спинномозговая жидкость).

3.1. Выделенные микроорганизмы.

3.2. Антибиотикограмма.

4. Создание критериев включения для прогнозирования степени риска наличия нетипичной для ЛОР-патологии у детей микрофлоры.

5. Создание критериев включения для прогнозирования степени успешности/неуспешности эмпирической противомикробной терапии при ОГСО у детей.

6. Создание персонифицированных прогнозных моделей для определения степени риска неуспешности эмпирической антибактериальной терапии с целью минимизации неблагоприятных исходов для конкретного пациента и снижения рисков развития антибиотикорезистентности.

Планируется проведение исследования с участием 100 пациентов с ОГСО, получающих лечение в детском оториноларингологическом отделении, работающем в условиях круглосуточного оказания специализированной медицинской помощи. Исследование будет выполнятся в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Достоверность полученных результатов будет достигнута за счет применения адекватных социологических и статистических методов, достаточно большого количества наблюдений – 100 пациентов. Поисковое (ориентированное фундаментальное) исследование у пациентов, имеющих клинические признаки острого воспалительного процесса уха (острый гнойный средний отит).

План работы выполнения проекта:

1 этап. Клинико-статистический анализ пациентов, получивших лечение в детском оториноларингологическом отделении с диагнозом острый средний отит, обострение хронического среднего отита (осложненное и неосложненное течение) за последние 3 года, изучение коморбидности.

2 этап. Анализ микробиологического пейзажа и антибиотикограммы выделенной микрофлоры.

3 этап. Расчет интегральных показателей крови (маркер вирусных инфекций, индекс сдвига лейкоцитов) и эффективность проводимой терапии.

4 этап. Забор биологического материала у пациентов с ОГСО, поступивших в отделение с диагнозом острый средний отит, обострение хронического среднего отита

5 этап. Проведение молекулярно-генетического исследования на выявление причинно-значимых в развитии ОГСО микроорганизмов (вирусы, бактерии, внутриклеточные микробы) в лаборатории ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России.

6 этап. Получение базы данных пациентов с диагнозами острый средний отит, имеющих сведения о микробном пейзаже и его антибиотикограмме, эмпирической системной антибактериальной терапии.

7. Статистический анализ полученных результатов. Выявление корреляции между всеми полученными данными.

8. Создание прогностической модели наличия у ребенка с ОГСО нетипичного для ЛОР-патологии микроорганизма, степени его чувствительности/нечувствительности к антибактериальным препаратам и успешности/неуспешности эмпирической системной противомикробной терапии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Клинические рекомендации МЗ РФ «Отит средний острый», 2021;
2. Laulajainen-Hongisto A., Jero J., Markkola A., Saat R., Aarnisalo A. A. Severe Acute Otitis Media and Acute Mastoiditis in Adults. J Int Adv Otol. 2016. 12(3):224-230. doi: 10.5152/iao.2016.2620.
3. Богомильский, М. Р. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте : национальное руководство : краткое издание / под ред. М. Р. Богомильского, В. Р. Чистяковой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 544 с. : ил. - 544 с.
4. Кривопалов А.А., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Янов Ю.К. Внутричерепные гнойно-воспалительные осложнения острых и хронических заболеваний уха, носа и околоносовых пазух. С-Пб. 2018. 234 с.
5. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., Montico M., Vecchi Brumatti L., Bavcar A., Grasso D., Barbiero C., Tamburlini G. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. PLoS One. 2012; 7 (4): 36226.;
6. Перова А.Л., Рулева А.А., Беланов С.С., Харит С.М., Сидоренко С.В. Клинические и бактериологические особенности острых средних отитов у детей в возрасте до 5 лет: предварительные данные. Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 22–27.
7. Ongkasuwan J., Valdez T.A., Hulten K.G., Mason T.O.Jr., Kaplan S.L. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates // Pediatrics. 2008. vol. 122. no. 1. P. 34-43. DOI: 10.1542/peds.2007-2703.
8. Приказ МЗ РФ от 21.03. 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями). [Электронный ресурс]. URL:

https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=379483 (дата обращения 5.10.2023).

9. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 31.01. 2011 г. N 51н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [Электронный ресурс]. URL: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=173904 (дата обращения 21.08.2023)
10. Wasserman M., Chapman R., Lapidot R., Sutton K., Dillon-Murphy D., Patel S., Chilson E., Snow V., Farkouh R., Pelton S. Twenty-Year Public Health Impact of 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in US Children // Emerg Infect Dis. 2021. vol. 27 no. 6. P. 1627-1636. DOI: 10.3201/eid2706.204238.
11. Вешкурцева И.М., Кузнецова Н.Е., Извин А.И., Пономарева М.Н., Баринов А.Л., Кузнецова Т.Б. Этиология острого гнойного среднего отита у детей в современных условиях. Российский педиатрический журнал. 2022; 3(1): 69.
12. Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний // РМЖ «Медицинское обозрение». 2019. № 9(II). С. 78-83.

РАЗРАБОТКА НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ ОЖИРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ IT-ТЕХНОЛОГИЙ МОНИТОРИРОВАНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Проектная команда: Власова Т.И.[1], Пузакова Д.В., Чаткин В.В., Исаева А.В.

1. Д.м.н, доцент, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение стало превращаться в глобальную эпидемию с 1975 года. Группа по глобальному бремени болезней сообщила в 2017 году, что «с 1980 года распространенность ожирения удвоилась более чем в 70 странах и постоянно увеличивается в большинстве других стран». Последние статистические данные показывают, что ожирение продолжает неуклонно расти во всем мире, при этом число людей с избыточной массой тела достигает более 2 миллиардов, что составляет около 30% населения земного шара. В развитых странах Европы от ожирения страдает 20-25% взрослого населения. [1] Эксперты ВОЗ предполагают практически двукратное увеличение количества лиц с ожирением к 2025 г., что по сравнению с данными за 2000 г. составляет 45-50% взрослого населения США, 30-

40% населения Австралии, Великобритании и более 20% населения Бразилии. [2]

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2018 году на учете у врачей состояло больше 2 миллионов человек с диагнозом «ожирение», при этом из года в год число пациентов неумолимо растет. На сегодняшний день в Российской Федерации ожирение наблюдается у 19% мужчин и 27,6% женщин, преимущественно оно встречается в центральной части страны, у жителей Кузбасса, Алтая и Еврейской автономной области. Наиболее часто ожирением страдают люди в возрасте от 45-60 лет.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, «ожирение – это чрезмерное скопление жира, которое может негативно повлиять на здоровье»

По результатам исследований, высококалорийные блюда и малоподвижный образ жизни – это одни из самых главных факторов, способствующих возникновению этой широко распространенной проблемы. Также существенная роль отведена генетическим, социальным и экологическим факторам в патогенезе ожирения. [3]

Основной причиной возникновения ожирения является дисбаланс между потреблением калорий и расходом энергии, что способствует увеличению жировой ткани, необходимой для компенсации избытка питательных веществ. [4]

Для оценки жировых отложений у мужчин и женщин любого возраста применяют индекс массы тела (ИМТ) — это статистический показатель, использующий вес и рост человека. Он рассчитывается путем деления веса человека в килограммах на его рост в метрах в квадрате или: ИМТ = вес (в кг)/рост^2 (в м^2).

Ожирение влияет на работу всех систем организма: на сердечно-сосудистую (наиболее часто встречается гипертония, ишемическая болезнь сердца), на эндокринную (сахарный диабет второго типа, нарушение репродуктивной функции), на опорно-двигательную (протрузии, грыжи), а также способствует развитию онкологических заболеваний и психологических расстройств. Как итог, ожирение значительно сокращает продолжительность жизни у человека – в среднем на 5 лет.

Существующая концепция терапии для больных с ожирением направлена чаще всего на компенсацию метаболических нарушений и сопутствующих заболеваний. Успешное лечение – лечение, приводящее к улучшению общего состояния. Об эффективности подобранной терапии можно судить по основным показателям метаболизма. Лечение хронических заболеваний требует от пациента постоянного самоконтроля. Немаловажной частью терапии являются физические нагрузки, в особенности выполнение аэробных упражнений. Одна из составляющих при лечении ожирения – фармакотерапия, усиливающая немедикаментозные методы лечения, предотвращающая возвращение сброшенного веса. Поведенческая терапия во время лечения ожирения способствует формированию мотивации, совершенству самоконтроля. Множество современных диетологов советуют всем больным, проходящим лечение вести дневники похудения, согласно подобранному комплексу терапии для того, чтобы можно было оценить выполнение рекомендаций, поскольку преимущественно ответственность возлагается на пациента. [5]

В век информационных технологий на рынке появляются различные приложения, в их числе и программы для здоровья, которые можно использовать и при лечении ожирения. Большая часть из них направлена на контроль за массой тела, за калорийностью рациона, за приемом воды, расходом энергозатрат.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Согласно анализу приложений по критериям шкалы MARS, экспертной оценочной системе для плодотворного использования в рамках лечения, были выявлены приложения, характеризующиеся достаточной функциональностью и высоким уровнем эстетичности, однако такой важный параметр, как информативность была на уровне ниже среднего. [6,7] Следует отметить, что в приложениях, таких как Arise, YAZIO, Foodbook, Nutrilio, Nutrier: Healthy Eating Guide, Fast: Похудение, Диета и питание, Nutria, Calorio: Nutrition Tracker, преимущественно шла оценка калорийности рациона, энергозатрат. Калорийность рациона подразумевала внесение пользователем употребляемой продукции без вспомогательных подсказок (разрешенных продуктов), с учетом подобранной диетотерапии. В ряде приложений: Life-Calorie Tracker, Growth - Dieata e Treino, Itsmyfood Calorie Counter, Женщина, Фитнес для похудения, Мой тренер по похудению, Дневник Питания Похудения Воды – отсутствовал дополнительный раздел с блюдами, которые можно употреблять на предписанной диете, позволяющий пользователям разнообразить свой рацион и избежать риска срыва от однообразной пищи. В рамках поведенческой терапии приложения, такие как Диета 10levels похудение, Cofit, Jame, My Secret Coach, BodyFast, Macro Meal Planner Diet, APP RP, Tecnonurti: Encontre sua dieta, предлагают лишь мотивационные напоминания. Для внесения энергозатрат приложения: Fitia: Dietas, Contor Calorias, Nutrelino, TinyDiet, LifeSum, FatSecret- показывают пользователю только название той или иной физической нагрузки без демонстрации правильного выполнения. Во всех вышеперечисленных приложениях не было заострено внимание на приеме лекарственных препаратов во время лечения ожирения, что не позволяет отслеживать применение курсовых терапий для дальнейшего анализа эффективности выбранных лекарственных средств. Отсутствие вышеупомянутых разделов,

и как следствие, отсутствие графических изображений по ним не дает возможность выявить зависимость потери массы тела от немало важных пунктов терапии, сформировать полноценный отчет за определенный период лечения. Немаловажно отметить и отсутствие во всех вышеперечисленных приложениях графы, позволяющей вносить данные об изменении хронических заболеваний в период лечения ожирения, поскольку преимущественно подобранные мероприятия для похудения согласуются с также имеющимися у пациента хроническими болезнями. Данная графа позволила бы оценить влияние рациона, энергозатрат, снижения веса на сопутствующие заболевания.

Для того чтобы отслеживать все пункты из подобранной терапии пациенту приходится скачивать около 3-4 приложений, а также каждый день заходить в интернет для уточнения моментов в рамках правильности выполнения мер для лечения ожирения. При этом нет возможности синхронизировать свои данные из всех используемых приложений для формирования единого полноценного отчета с графиками, показывающими исправность соблюдения терапии, а также зависимость снижения веса от курса лечения.

Вследствие этого, придя на повторный прием, врач первоначально самостоятельно вручную соотносит все имеющиеся графики, чтобы в последующем оценить эффективность терапии, отследить эффект от применяемого лечения для дальнейшей корректировки плана.

Таким образом, можно сказать, что имеющиеся приложения для оценки ведения пациентов с ожирением не информативны в полной мере, поскольку не освещают контроль за всеми пунктами подобранной комплексной терапии.

ОПИСАНИЕ ПРОЕКТА

Цель проекта: создать эффективное приложение, направленное мониторирование статуса пациента с ожирением/избыточной массой тела, представляющие собой комплексный подход из диетотерапии, физических нагрузок, фармакотерапии, поведенческой терапии и включающее в себя контроль за хроническими заболеваниями.

Задачи:

- Используя литературные данные, определить все клинически-значимые диетотерапии, назначаемые при необходимости контроля массы тела, учитывая при этом результаты лабораторно-диагностических исследований, и сформировать из них единую базу.
- Используя литературные данные, определить сопутствующие заболевания при ожирении, проанализировать их с учетом выбора основных показателей, за которыми непосредственно нужно вести контроль.
- Используя литературные данные, выявить список физических нагрузок, применяемых при необходимости контроля массы тела, классифицировать их с учетом медицинских противопоказаний, сформировать единую базу.
- Определить наиболее часто применяемые фармакологические препараты при лечении ожирения, сформировать из них единую базу данных, принимая к сведению способы применения лекарственных средств.
- Выявить наиболее успешно применяемые в клинической практике поведенческие терапии для лечения ожирения, классифицировать их с учетом использования при различном психологическом настрое.
- На основании проведенного анализа, разработать алгоритм мониторирования состояния пациента с ожирением/избыточной массой тела
- Разработать приложение для Android с учетом алгоритма

Пути достижения целей:

1. Набор команды для реализации проекта, указание каждому члену команды выполняемую им функцию
2. Разработка приложения с учетом проведенных анализов
3. Набор тест-группы добровольцев
4. Апробация приложения и оценка его эффективности Материалы и методы решения задач.

В рамках подготовки стартап-проекта будет произведен анализ, имеющихся литературных данных и клинических исследований, диетотерапий, фармакотерапий, поведенческой терапии и физических нагрузок на базе единой поисковой системы исследований PubMed и на базе научной библиотеки eLIBRARY, а также произведены консультации со специалистами: врачами – терапевтом, диетологом, эндокринологом, клиническим фармакологом, психологом и врачом лечебной физкультуры

КРАТКИЙ ПРОЕКТ ПРИЛОЖЕНИЯ

При входе в приложение пациент вводит статистические данные: пол, возраст, рост; антропометрические данные: вес, объём груди (ОГ), объем талии (ОТ), объём бедер (ОБ) и др. Приложение будет оказывать сопровождение при вводе параметров. Например: для того, чтобы пользователю лучше понимать куда следует прикладывать линейку при том или ином измерении, будет выведена следующая модель-помощник, выполненная в 3Dформате, для удобства:

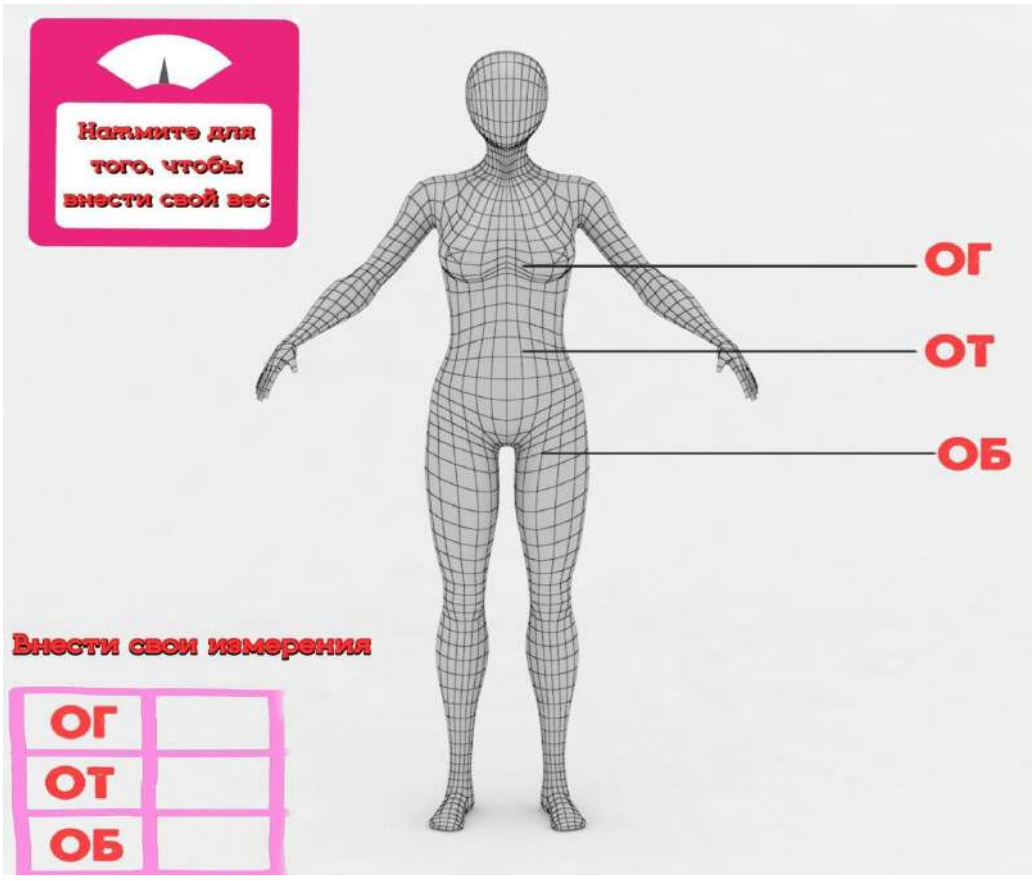


Рисунок.1 — Вход пользователя в приложение: титульное окно

В дальнейшем приложение само с учетом введённых в него формул высчитывает индекс массы тела (ИМТ), соотношение объема талии к объему бедер (СТБ), соотношение объема талии к росту.

Кроме того, с использованием метода фотоплетизмографии при помощи вспышки и камеры телефона пациента будет оценен ряд гемодинамических параметров.

Также от пациента потребуется введение некоторых анамнестических данных для большей персонификации подбираемого контроля, например, о длительности заболевания, об особенностях своего питания, уровне своей физической активности.

После введения всех данных пациенту необходимо будет отсканировать свои результаты лабораторно-диагностических исследований, при наличии.

С учетом всех введенных данных, приложение будет определять максимально оптимальный комплексный подход, включающий в себя рекомендации по диетотерапии, физической нагрузке с возможностью динамического контроля эффективности реализации выбранных методик. Это позволит ежедневно самостоятельно мониторировать свое состояние, за счет демонстративных характеристик приложения понимать свой прогресс, что будет способствовать повышению комплаэнстности пациента к медикопрофилактическим процедурам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы над приложением будут выявлены наиболее клинически-значимые диетотерапии, сопутствующие заболевания при лечении ожирения, выявлены физические нагрузки, разрешённые при ожирении той или иной степени, выявлены наиболее часто применяемые фармакологические препараты, выявлены наиболее успешно применяемые в клинической практике поведенческие терапии. Разработанное приложение позволит после реализации применять его в сфере здравоохранения с целью снижения количества пациентов с избыточной массой тела/ожирением в Российской Федерации, снижением нагрузки на врачей различных специальностей, контролировать основные показатели имеющихся хронических заболеваний также возможно применение приложения в социальной сфере для профилактики ожирения у людей с предрасположенностью, для ведения здорового образа жизни у граждан России.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? Adv Nutr. 2019 Jan 1;10(suppl_1):S4-S9. doi: 10.1093/advances/nmy055. PMID: 30721956; PMCID: PMC6363526.
2. Медведев, Ж. А. Эпидемия ожирения (Глава 14 из книги “Проблемы питания и долголетия”) / Ж. А. Медведев // Историко-биологические исследования. – 2019. –
3. Т. 11, № 2. – С. 9-19.
4. Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 2020 Apr 21;21(8):2890. doi: 10.3390/ijms21082890. PMID: 32326175; PMCID: PMC7215979.
5. Marcelin G, Silveira ALM, Martins LB, Ferreira AV, Clément K. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. J Clin Invest. 2019 Oct 1;129(10):4032-4040. doi: 10.1172/JCI129192. PMID: 31498150; PMCID:
6. PMC6763252.
7. Бирюкова Е.В., Платонова Н.М. Ожирение: состояние проблемы и возможности терапии в XXI веке // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 41. С. 32–40.

8. Горный Б.Э., Бунова А.С., Куликова М.С., Кушунина Д.В., Калинина А.М., Драпкина О.М. Мобильные приложения для контроля и коррекции избыточной массы тела (результаты экспертной оценки). Профилактическая медицина. 2021;24(8):66-69
9. Wang Y, Min J, Khuri J, Xue H, Xie B, A Kaminsky L, J Cheskin L. Effectiveness of Mobile Health Interventions on Diabetes and Obesity Treatment and Management: Systematic Review of Systematic Reviews. JMIR Mhealth Uhealth. 2020 Apr 28;8(4):e15400. doi: 10.2196/15400. PMID: 32343253; PMCID: PMC7218595.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНЫХ РАН

Организация: ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева»

Проектная команда: Власова Т.И.[1], Мадонов К.С., Шефер Н.К., Исаева А.В., Блинцева А.В.

1. Д.м.н, доцент, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии

ВВЕДЕНИЕ

Регенеративная биомедицина – одна из наиболее высокотехнологичных и бурно развивающихся отраслей биомедицинской индустрии, которая может решить целый ряд наиболее актуальных проблем, стоящих перед наукой: оказать реальную помощь пациентам с диабетом, нейродегенеративными заболеваниями, мышечными дистрофиями и разработать принципиально новые подходы к лечению таких патологий, как инфаркт миокарда, гепатиты и др.

В основе регенеративной биомедицины лежит изучение репаративной регенерации, особенно органотипической, то есть возможности полного структурно-функционального восстановления ткани после повреждения. С каждым годом обнаруживаются всё новые факторы и механизмы заживления тканей как в физиологических, так и в патологических условиях, что подтверждает сложность и мультифакториальность данного процесса.

Традиционный подход к изучению репаративной регенерации включает изучение клеточной дифференцировки, миграции, пролиферации, синтеза межклеточного матрикса и формирования рубцовой ткани. Патологические изменения в данных процессах приводят к нарушению регенерации, хроническому воспалению, повышают риск неоплазии. Изучение органотипической регенерации требует подробного рассмотрения молекулярно-генетических механизмов регуляции заживления в физиологических и патологических условиях. С развитием науки открываются новые перспективы в данной области. Так, в конце XX века появилась возможность определения сигнальных молекул (факторов роста), напрямую регулирующих процесс регенерации как в физиологических условиях, так и при патологии. В последние же три десятилетия наиболее перспективным направлением является применение клеточных технологий с использованием культур клеток и их продуктов.

В основе данного проекта лежит идея исследования перспектив применения клеточных технологий с целью улучшения заживления кожных ран. Исследование сосредоточено на изучении применения такой технологии, как PRP-терапия, с целью стимуляции процесса репаративной регенерации посредством воздействия на фибробласты кожи человека. Научная новизна исследования обусловлена акцентом на изучении перспектив персонализированного подхода к применению данной методики у лиц с острыми воспалительными (острый флегмонозный аппендицит) и хроническими инфекционными (сахарный диабет II типа) заболеваниями, при которых отмечается высокая распространенность кожных ран (послеоперационные раны и трофические язвы соответственно), что отличает данное исследование от проведенных ранее, а также обеспечивает его практическую значимость. Детальное описание и обоснование выбора терапевтической мишени, терапевтического метода и состава исследуемых групп пациентов приведены в основной части.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея проекта – исследование перспектив применения клеточных технологий с целью улучшения заживления кожных ран.

Цель исследования – улучшить заживление кожных ран (сократить сроки, повысить качество новообразованной ткани), стимулируя процесс репаративной регенерации.

Терапевтическая мишень – фибробласты кожи человека.

В рамках применения клеточных технологий в регенеративной биомедицине одними из наиболее активно изучаемых клеток являются фибробласты кожи человека, что обусловлено их высоким пролиферативным потенциалом и активным участием в репаративной регенерации. В настоящее время сохраняется актуальность их изучения, в особенности в патологических условиях, когда свойства этих клеток изменяются под воздействием сигналов от поврежденной ткани – сигналов, не вызывающих гибели фибробластов, но приводящих к существенным изменениям их функциональной активности. Не менее актуальной является проблема поиска путей коррекции таких негативных изменений с целью повышения регенеративной активности фибробластов и, следовательно, регенеративного потенциала ткани в целом.

Терапевтический метод – PRP-терапия.

PRP-терапия – лечение обогащенной тромбоцитами плазмой (platelet-rich plasma, PRP). В основе метода лежит применение аутологичного препарата, богатого стимуляторами репаративной регенерации и изготовляемого из крови самого пациента, что позволяет обойти основные ограничения применения гетерологичных препаратов – проблему иммунопатологических реакций и вопрос доступности биоматериала для изготовления препарата при необходимости повторного лечения. Простота забора биоматериала и изготовления препарата не требует дорогостоящего производственного процесса, что является преимуществом по отношению к рекомбинантным препаратам. Кроме того, существует возможность таргетного применения PRP посредством локального введения в определенную область и на определенную глубину ткани. В совокупности достоинства PRP-терапии обусловливают перспективность ее внедрения в регулярную практику здравоохранения (хирургия, комбустиология, эндокринология, дерматология) и гибкого применения в зависимости от конкретной клинической ситуации. Однако существует и ряд ограничений данного метода, одним из которых является проблема применения PRP-терапии у пациентов острыми воспалительными и тяжелыми хроническими заболеваниями – не исключается влияние коморбидности на качественный состав PRP, изготовленной из биоматериала, полученного от таких пациентов (риск формирования профибротического или сенесцентного фенотипа фибробластов кожи человека под действием патологически измененной PRP). Другим отрицательно влияющим фактором является возраст пациента. В рамках данного проекта планируется изучение этих негативных аспектов и поиск путей их преодоления с целью повышения эффективности PRP-терапии с целью заживления кожных ран и расширения показаний к ее применению, что отличает данное исследование от проведенных ранее и обусловливает его научную новизну.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

0. Подготовка лабораторной и клинической баз к проведению исследования.

Лабораторная база – кафедра нормальной и патологической физиологии, кафедра факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследова-

тельский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Клиническая база – ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница им. С.В. Каткова».

1. Формирование исследуемых групп: 6 групп пациентов с учетом подтвержденного диагноза и с рандомизацией по полу и возрасту:

- условно-здоровые (30-40 лет), n=10;
- условно-здоровые (60-70 лет), n=10;
- с флегмонозным аппендицитом (30-40 лет), n=10;
- с флегмонозным аппендицитом (60-70 лет), n=10;
- с сахарным диабетом II типа (30-40 лет), n=10;
- с сахарным диабетом II типа (60-70 лет), n=10.

Такой состав исследуемых групп позволит изучить влияние острых воспалительных и тяжелых хронических патологических состояний (коморбидность) и возраста на качественный состав PRP, полученной от таких пациентов, в сравнении друг с другом и условной нормой.

Обязательным критерием включения пациента в исследование будет информированное добровольное согласие в соответствии с международными нравственными требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993).

2. Забор биоматериала у пациентов (20 мл периферической венозной крови, антикоагулянт – цитрат натрия, соотношение 9:1) и изготовление PRP (двухэтапное центрифугирование), изучение качественного состава изготовленных препаратов:

- сигнальные молекулы (PDGF, TGFB1, VEGF, SERPINE1, IL6, IL10);
- экзосомы тромбоцитов.

3. Стимуляция культур фибробластов кожи человека (использование готовой первичной культуры) путем введения в среды PRP пациентов (не менее 12 повторений для каждого варианта PRP). Контроль – путем введения в среды эмбриональной телячьей сыворотки (EBS).

4. Изучение культур фибробластов кожи человека и их ответа на стимуляцию в динамике:

- микроскопия и мониторинг на универсальном инвертированном микроскопе с люминисцентным освещением (BA-400) с применением методов светлого поля, бокового освещения, фазового и Varel-контрастов;
- иммунофенотипирование клеточных культур методом проточной цитометрии (CetoFlex, США);
- анализ секреции сигнальных молекул (VIM, TGFB1, IL6, VEGF, SERPINE1, TNC) в клеточных культурах методом иммуноферментного анализа (мультиплексный анализатор Био-Плекс МАГПИКС);
- оценка пролиферации и миграции клеток;
- оценка жизнеспособности культуры и вида преобладающей клеточной смерти;
- оценка интенсивности свободнорадикальных процессов методом хемолюминисценции;
- изучение активности гликолиза и глутаминолиза биохимическими методами с определением концентрации лактата и активности глутаминазы.

5. Аналитическая обработка полученных данных (в т.ч. компьютеризированный статистический анализ – ПО Statistica 13.0). Подтверждение и характеристика взаимосвязей между следующими факторами: «возраст пациента», «коморбидность пациента», «качественный состав PRP», «характер ответа клеточной культуры фибробластов кожи человека на стимуляцию PRP». Качественная и количественная характеристика про- и антиреге-

нераторных компонентов PRP у отдельного пациента. Определение тактики модификации PRP с целью повышения прорегенераторной активности препарата у отдельного пациента (разработка персонализированного подхода к PRP-терапии). Определение алгоритма изготовления и применения PRP с целью заживления кожных ран у пациентов с острым флегмонозным аппендицитом и сахарным диабетом II типа (разработка методики изготовления персонализированного биомедицинского продукта), патентование методики.

6. Представление результатов исследования научному сообществу (публикации в научных изданиях, доклады на научных мероприятиях).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основе проекта лежит идея исследования перспектив применения клеточных технологий с целью улучшения заживления кожных ран (в рамках работы в одной из наиболее актуальных областей медицинских исследований – регенеративной биомедицины). Исследование сосредоточено на изучении применения такой технологии, как PRP-терапия, с целью стимуляции процесса репаративной регенерации посредством воздействия на фибробласты кожи человека. Научная новизна исследования обусловлена акцентом на изучении перспектив персонализированного подхода к применению данной методики у лиц с острыми воспалительными и хроническими инфекционными заболеваниями. Практическая значимость исследования обусловлена нацеленностью на практический результат (методика изготовления PRP с учетом коморбидности и возраста пациента), широким распространением кожных ран у пациентов с острым флегмонозным аппендицитом (послеоперационные раны) и сахарным диабетом II типа (трофические язвы), а также достоинствами изучаемой технологии (простота забора биоматериала, возможность повторного забора биоматериала, простота изготовления препарата, аутологичность препарата, возможность таргетного применения препарата), позволяющими обеспечить ее внедрение в регулярную практику здравоохранения (хирургия, комбустиология, эндокринология, дерматология) и гибкое применение в зависимости от конкретной клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Abate M, Di Gregorio P, Schiavone C, Salini V, Tosi U, Muttini A. Platelet rich plasma in tendinopathies: how to explain the failure. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012 Apr-Jun;25(2):325-34. doi: 10.1177/039463201202500202. PMID: 22697064.
2. Chellamuthu G, Muthu S, Khanna M, Khanna V. “Platelet-rich plasma holds promise in management of rheumatoid arthritis”- systematic review. Rheumatol Int. 2021 Nov;41(11):1895-1903. doi: 10.1007/s00296-021-04849-9. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33834280.
3. Elghblawi E. Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. J Cosmet Dermatol. 2018 Jun;17(3):423-430. doi: 10.1111/jocd.12404. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28887865.
4. Etulain J. Platelets in wound healing and regenerative medicine. Platelets. 2018 Sep;29(6):556-568. doi: 10.1080/09537104.2018.1430357. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29442539.
5. Guo SC, Tao SC, Yin WJ, Qi X, Yuan T, Zhang CQ. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. Theranostics. 2017 Jan 1;7(1):81-96. doi: 10.7150/thno.16803. PMID: 28042318; PMCID: PMC5196887.

6. Hade MD, Suire CN, Suo Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine. Cells. 2021 Aug 1;10(8):1959. doi: 10.3390/cells10081959. PMID: 34440728; PMCID: PMC8393426.
7. Hajipour H, Farzadi L, Latifi Z, Keyhanvar N, Navali N, Fattahi A, Nouri M, Dittrich R. An update on platelet-rich plasma (PRP) therapy in endometrium and ovary related infertilities: clinical and molecular aspects. Syst Biol Reprod Med. 2021 Jun;67(3):177-188. doi: 10.1080/19396368.2020.1862357. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33632047.
8. Kabiri A, Esfandiari E, Esmaeili A, Hashemibeni B, Pourazar A, Mardani M. Platelet-rich plasma application in chondrogenesis. Adv Biomed Res. 2014 Jun 25;3:138. doi: 10.4103/2277-9175.135156. PMID: 25161985; PMCID: PMC4139981.
9. Kataoka T, Mifune Y, Inui A, Nishimoto H, Kurosawa T, Yamaura K, Mukohara S, Matsushita T, Niikura T, Tabata Y, Kuroda R. Combined therapy of plateletrich plasma and basic fibroblast growth factor using gelatin-hydrogel sheet for rotator cuff healing in rat models. J Orthop Surg Res. 2021 Oct 16;16(1):605. doi: 10.1186/s13018-021-02771-1. PMID: 34656163; PMCID: PMC8520192.
10. Noh KC et al (2018 г.). Noh KC, Liu XN, Zhuan Z, Yang CJ, Kim YT, Lee GW, Choi KH, Kim KO. Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma-Derived Growth Factors Enhance Human Fibroblast Proliferation In Vitro. Clin Orthop Surg. 2018 Jun;10(2):240-247. doi: 10.4055/cios.2018.10.2.240. Epub 2018 May 18. PMID: 29854349; PMCID: PMC5964274.
11. Pallua N, Wolter T, Markowicz M. Platelet-rich plasma in burns. Burns. 2010 Feb;36(1):4-8. doi: 10.1016/j.burns.2009.05.002. Epub 2009 Jun 21. PMID: 19541423.
12. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. Annu Rev Biochem. 2019 Jun 20;88:487-514. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118- 111902. PMID: 31220978.
13. Saumell-Esnaola M, Delgado D, García Del Caño G, Beitia M, Sallés J, González-Burguera I, Sánchez P, López de Jesús M, Barrondo S, Sánchez M. Isolation of Platelet-Derived Exosomes from Human Platelet-Rich Plasma: Biochemical and Morphological Characterization. Int J Mol Sci. 2022 Mar 5;23(5):2861. doi: 10.3390/ijms23052861. PMID: 35270001; PMCID: PMC8911307.
14. Sharma N, Kaur M, Agarwal T, Sangwan VS, Vajpayee RB. Treatment of acute ocular chemical burns. Surv Ophthalmol. 2018 Mar-Apr;63(2):214-235. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.09.005. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28935121.
15. Southworth TM, Naveen NB, Tauro TM, Leong NL, Cole BJ. The Use of Platelet-Rich Plasma in Symptomatic Knee Osteoarthritis. J Knee Surg. 2019 Jan;32(1):37-45. doi: 10.1055/s-0038-1675170. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30423591.
16. Van der Bijl I, Vlig M, Middelkoop E, de Korte D. Allogeneic platelet-rich plasma (PRP) is superior to platelets or plasma alone in stimulating fibroblast proliferation and migration, angiogenesis, and chemotaxis as relevant processes for wound healing. Transfusion. 2019 Nov;59(11):3492-3500. doi: 10.1111/trf.15535. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31568583.

СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ОСНОВАНИИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ

Организация: ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Проектная команда: Галеев М.С.[1], Абукеримова С.К.[1], Латникова В.А.[1], Костерин М.Д.[1]

1. Студент 5 курса.

ВВЕДЕНИЕ

Пожилой возраст и наличие сопутствующих факторов вызывают большую смертность при различных критических состояниях.

Сопутствующие заболевания – это заболевания, которые сосуществуют с основным заболеванием или конкурирующим заболеванием, которые могут напрямую влиять на прогноз интересующего заболевания или косвенно влиять на выбор лечения [1, 2].

Индекс коморбидности Чарлсон (ИКЧ) является одним из наиболее часто используемых методов для оценки сопутствующих заболеваний и прогнозирования смертности. При расчете ИКЧ, который используется с 1987 года, учитываются многие сопутствующие состояния, такие как возраст, заболевания почек, злокачественные новообразования, цереброваскулярные заболевания, заболевания печени и положительный результат на вирус иммунодефицита человека [3] . Его можно быстро и легко рассчитать прямо у постели больного, поскольку лабораторные параметры не требуются.

Широкое распространение ИКЧ как инструмент прогнозирования получил во время пандемии COVID-19 [1, 2]. Также интегральная оценка коморбидности актуальна при сепсисе и септическом шоке [4]. В частности, среди пациентов с септическим шоком выявлена значительная связь между 30-дневной смертностью и ИКЧ. Так, было установлено, что ИКЧ не менее 6 баллов был полезен для раннего выявления пациентов с септическим шоком с более неблагоприятным исходом.

Также ИКЧ был успешно применен у больных с тяжелым панкреатитом. В частности, было установлено, что возраст ≥65 лет, болезни сердца, заболевания почек, печени средней и тяжелой степени, заболевания периферических сосудов и цереброваскулярные заболевания могут быть расценены как независимые факторы риска смертности. Вместе с тем, было показано, что ИКЧ >1,5 был также независимо связан со смертностью, а анализ кривых ROC показал, что он полезен для прогнозирования госпитальной летальности [5].

Исследования последних лет показали, что предикторной силой могут обладать и ряд биохимических меркеров. В отличие от ИКЧ, который предполагает оценку прогноза без применения лабораторных маркеров, у пациентов отделений реанимации существует необходимость более точного прогнозирования в силу гетерогенности популяции и особенностей течения патологического процесса. Кроме того, ИКЧ был разработан в сравнительно небольшой когорте из 559 пациентов и предполагал оценку 10-летней выживаемости, в то время как в отделениях реанимации необходим более близкий прогноз. Сами авторы исследования по валидации индекса коморбидности указывают, что для дальнейшей верифика-

ции прогностической значимости ИКЧ необходима работа с более крупными популяциями [3].

На сегодняшний день важную роль в прогнозировании отрицательной динамики в развитии критического состояния отдают уровню сывороточного альбумина. Так, было установлено, что госпитализированные пациенты с гипоальбуминемией, независимо от их основного заболевания, имеют тенденцию к большей тяжести состояния с более высоким уровнем смертности, чем пациенты с нормальным уровнем альбумина в сыворотке [5]. Дополнение ИКЧ уровнем сывороточного альбумина и гормонов щитовидной железы предложили Cavusoglu Turker B. и соавт., считая данное сочетание уместным для более краткосрочного прогноза [6]. По данным ROC-анализа было продемонстрировано, что балльная система, включающая такие биохимические параметры, как индекс гормонов щитовидной железы и уровень сывороточного альбумина, была более прогностически значимой для трехмесячной смертности. Также в дополнение к оценке уровня альбумина предлагалось оценивать уровень С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов [7]. Вместе с тем, исследования продолжаются, что свидетельствует об отсутствии надежного способа прогнозирования краткосрочного неблагоприятного исхода у широкой популяции пациентов отделений реанимации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результат проведенной работы заключался в создании простого и интуитивно-понятного способа прогнозирования, основу которого составляют зрительные метки, собирающие в сумму ряд анамнестических, клинических и лабораторных данных.

Перспективы использования. В современных условиях, при большой загруженности, нехватке свободного времени, высокой досуточной летальности в отделениях реанимации данный способ прогнозирования риска развития осложнений и неблагоприятного исхода основного заболевания является простым и доступным инструментом, повышающим качество оказания медицинской помощи пациентам отделений реанимации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Comoglu S., Kant A. Does the Charlson comorbidity index help predict the risk of death in COVID-19 patients? North Clin Istanb. 2022 Apr 12;9(2):117-121. doi: 10.14744/nci.2022.33349.
2. Moon S.S., Lee K., Park J., Yun S., Lee Y.S., Lee D.S. Clinical characteristics and mortality predictors of COVID-19 patients hospitalized at nationally-designated treatment hospitals. J Korean Med Sci. 2020;35:e328.
3. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373–83.
4. Jouffroy R., Parfait P.A., Gilbert B., Tourtier J.P., Bloch-Laine E., Ecollan P., Boularan J., Bounes V., Vivien B., Gueye P.N. Relationship between prehospital modified Charlson Comorbidity Index and septic shock 30-day mortality. Am J Emerg Med. 2022 Oct;60:128-133. doi: 10.1016/j.ajem.2022.08.003.
5. Hidalgo N.J., Pando E., Mata R. et al. Impact of comorbidities on hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a population-based study of 110,021 patients. BMC Gastroenterol 23, 81 (2023). https://doi.org/10.1186/s12876-023-02730-6

6. Cavusoglu Turker B., Turker F., Ahbab S., Hoca E., Tahmaz M., Ataoğlu HE. Serum albumin and FT3/FT4 ratio as additional co-morbidity parameters to predict mortality as a new approach: The Haseki Scoring Index (updated Charlson Comorbidity Index). PLoS One. 2022 Mar 14;17(3):e0264724. doi: 10.1371/journal.pone.0264724.
7. Ali K.M., Ali A.M., Tawfeeq H.M., Figueredo G.P., Rostam H.M. Hypoalbuminemia in patients following their recovery from severe coronavirus disease 2019. J Med Virol. 2021 Jul;93(7):4532-4536. doi: 10.1002/jmv.27002. Epub 2021 May 3.

НОВЫЕ ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

Организация: Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Проектная команда: Ганцова Е.А.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших свойств живого организма является поддержание оптимального кислотно-щелочного равновесия внутренней среды, необходимого для жизнедеятельности клеток в условиях влияния внешних и внутренних факторов. В организме человека физиологический уровень pH строго поддерживается, при этом его значения могут значительно варьировать в различных органах и системах.

Например, нормальные значения pH крови составляют примерно от 7,2 до 7,5. pH желудочного сока достигает значений от 0,7 до 2, что обеспечивает оптимальные условия для пищеварения. Секрет поджелудочной железы обладает pH от 8,0 до 9,0, что помогает эффективно разлагать пищу и обеспечивать нейтрализацию кислотности желудочного содержимого. Слюна имеет приблизительно pH 7,0, что помогает в увлажнении и предварительной обработке пищи. pH мочи может варьировать от 5,0 до 9,0 и зависит от различных факторов, включая уровень гидратации организма и присутствие различных веществ. Поддержание правильного pH в различных органах и системах организма является важным физиологическим процессом, который обеспечивает оптимальные условия для функционирования клеток и систем организма [1]. Почки и легкие являются основными органами, регулирующими pH в организме. Почки регулируют кислотно-щелочное равновесие, увеличивая или снижая концентрацию ионов HCO_3^- и H^+ в жидкостях организма. Системный метаболический ацидоз является характерным признаком запущенной хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. Однако есть свидетельства того, что некоторые ткани, включая ткани почек, накапливают кислоту уже на ранних стадиях ХПН. Согласно опубликованным исследованиям, закисление приводит к синтезу таких гормонов как альдостерон, эндотелин и ангиотензин-II, ускоряющих ухудшение функции почек [3]. Интересно, что воспаление является дополнительным источником местного закисления. Это говорит о том, что «щелочная терапия» способна не только корректировать системный метаболический ацидоз при ХПН, но и локально регулировать pH тканей. С другой стороны, местное закисление не исследовалось при заболеваниях почек различного происхождения (например, диабетическая нефропатия, кристаллопатии, поликистоз почек и т.д.), и в этих случаях не была продемонстрирована обоснованность предлагаемых в настоящее время механизмов «щелочной терапии». Таким образом, с использованием моделей на животных можно понять потенциал «щелочной терапии» у людей. Учитывая, что изменение уровня pH может иметь широкий спектр эффектов на организм, «щелочная терапия» потенциально может привести к разным воздействиям на здоровье [4]. Регуляция продукции кислот и оснований обеспечивается множеством молекулярных механизмов, многие из которых до сих пор не изучены. О существовании в организмах эндогенных pH-сенсоров – молекул, изменяющих свои свойства и активность под действием кислот/оснований стало известно не так давно, поэтому в настоящее время в этой области ведутся активные исследования. Одним

из сенсоров щелочного pH является рецептор, подобный рецептору инсулина IRR. В почке IRR экспрессируется в β-вставочных клетках собирательных трубочек. У мышей с нокаутом по гену insrr, кодирующему рецептор IRR, в условиях щелочной нагрузки наблюдается нарушение секреции бикарбоната, а именно вывод его с мочой, что свидетельствует о роли рецепторной тирозинкиназы IRR в регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме [5]. Механизм действия и функция рецептора IRR как сенсора щелочного pH в других органах не установлена. По данным литературы, рецепторная тирозинкиназа IRR связана с репродуктивной системой и ранним эмбриональным развитием. На роль рецептора IRR в эмбриогенезе указывает экспрессия IRR, а также других членов семейства IR и IGF-IR, на стадии зиготы и бластоцисты у мыши [6]. Таким образом, исследование IRR является интересной и актуальной темой для современной науки.

На сегодняшний день не существует удобной клеточной модели для изучения молекулярных механизмов регуляции кислотно-щелочного баланса. Животные модели для решения подобных задач подходят достаточно хорошо, так как гомология генетического материала между человеком и мышью составляет около 95%. Для исследования физиологической роли рецептора IRR была получена уникальная линия нокаутных по гену insrr мышей на основе линии C57Bl/6. Также было проведено исследование, в котором для диких и нокаутных животных моделировали метаболический алкалоз, путем добавления бикарбоната NaHCO3 (до концентрации 250 мМ) в питьевую воду. Всего в исследовании использовали 4 группы животных – дикий тип в нормальных условиях (WT_water); нокаут в нормальных условиях (KO_water); дикий тип в условиях экспериментального алкалоза (WT_bicarb); нокаут в условиях экспериментального алкалоза (KO_bicarb).

Целью работы является поиск белков, участвующих в регуляции почками кислотно-щелочного баланса. Моделью для изучения регуляции является почка мышей, нокаутных по гену insrr животные. Второй моделью является преимплантационный эмбрион мыши, в котором также изучали влияние нокаута гена insrr.

Задачи:

1. Получение транскриптома методом массивного секвенированния РНК из почек мышей дикого типа и нокаутных по рецептору IRR в нормальных условиях и при экспериментальном алкалозе.
2. Анализ данных транскриптомов и определение генов со статистически достоверной измененой экспрессией. Проверка достоверности полученных результатов методом ПЦР в реальном времени на матрице кДНК почек из мышей дикого и нокаутного типа.
3. Изучение влияния нокаута гена insrr, кодирующего рецепторную тирозинкиназу IRR, на развитие преимплантационных эмбрионов мыши in vitro. Оценка развития преимплантационных эмбрионов мышей дикого типа и нокаутных по гену insrr с использованием MEA-теста (mouse embryo assay).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кислотно-щелочной баланс является важным элементом гомеостаза и обеспечивает жесткий контроль как внеклеточного, так и внутриклеточного pH. Отклонения от нормы, такие как ацидоз или алкалоз, могут серьезно повредить организм, поэтому в клетках существуют компенсаторные механизмы, активируемые различными белками. Для изучения этих процессов используют животные модели, в частности мышей.

Рецепторная тирозинкиназа IRR, которая экспрессируется в почках, а именно в β-вставочных клетках нефрона в собирательных трубочках, активируется при защелачивании

внеклеточной среды, что делает ее pH-сенсором, потенциально вовлеченным в регуляцию кислотно-щелочного баланса. Первый подход, используемый в данной работе – РНК-секвенирование почек мышей, которое проводилось на мышах дикого типа и нокаутных по гену insrr. Дополнительно были использованы два условия содержания животных – нормальные условия и экспериментальный алкалоз, индуцируемый добавлением 250 мМ бикарбоната натрия в воду для питья. Дальнейшие исследования включали в себя РНК-секвенирование и ПЦР в реальном времени для изучения изменения экспрессии генов при нокауте insrr. Также начата работа с изучением белковых изменений в почке при отсутствии рецепторной тирозинкиназы IRR. Это является непростой задачей, так как тема эта очень малоизучена, даже полученные результаты не дают окончательных ответов на поставленные вопросы о механизме действия IRR в почке. Тем не менее, мышиная модель для изучения изменений молекулярной физиологии в почке оказалась хорошим объектом.

ВЫВОДЫ

Был проведен сравнительный анализ транскриптомов почек мышей дикого типа и IRR-нокаутных в нормальных условиях и в условиях экспериментального алкалоза при помощи широкомасштабного секвенирования, получены четыре группы данных об уровне экспрессии белков (WT физиологические условия,WT при щелочной нагрузке, KO физиологические условия, KO при щелочной нагрузке) Были выявлены гены, сопряженные с экспрессией щелочного сенсора IRR и регулируемые экспериментальным алкалозом, которые были аннотированы и объединены в кластеры

Были проверены методом ПЦР в реальном времени гены *slc51b, slc26a4, rps7, slc5a2, aqp6, plcd1, gapdh, rny3, lypd2, kcnk5, slc6a6*. Достоверное изменение экспрессии показали следующие гены – *slc26a4, rps7, slc5a2, aqp6, plcd1, gapdh, rny3, lypd2, kcnk5, slc6a6*. Из них в нормальных условиях увеличили свою экспрессию в нокауте – *aqp6, rny3, lypd2, kcnk5, slc6a6*; уменьшили экспрессию в нокауте – *slc26a4, rps7, slc5a2, plcd1, gapdh*. Многие из этих генов являются интересными кандидатами для описания регуляции кислотно-основного равновесия в почке.

Для выявления роли рецептора IRR в эмбриогенезе мы провели эксперименты по оценке развития преимплантационных эмбрионов мышей дикого типа и мышей, нокаутных по гену insrr, с использованием MEA-теста (mouse embryo assay). Выход бластоцист у нокаутных животных оказался значительно ниже, чем у животных дикого типа, 6,7% от общего количества извлеченных клеток у нокаутных животных и 43,8% у животных дикого типа. Отличалось и количество извлеченных зигот у мышей дикого типа и нокаутных по гену insrr. В среднем, количество извлеченных зигот из одной самки составило 18,9 зигот для мышей дикого типа, и 11,8 зигот для нокаутных по insrr мышей. Полученные нами результаты указывают на потенциальную роль рецепторной тирозинкиназы IRR в развитии преимплантационных эмбрионов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Ali K.F. Estimation and evaluation of the effect of pH on ciprofloxacin in drug formulations // J Chem Pharm Res. 2014. Vol. 6, № 4. P. 910–916.
2. Susantitaphong P. et al. Fax +41 61 306 12 34 E-Mail karger@karger.ch In-Depth Topic Review Short-and Long-Term Effects of Alkali Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review // Am J Nephrol. 2012. Vol. 35. P. 540–547.

3. Weinstein J.R., Anderson S. The Aging Kidney: Physiological Changes // Adv Chronic Kidney Dis. 2010. Vol. 17, № 4. P. 302–307.
4. Kraut J.A., Madias N.E. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach // Nature Reviews Nephrology 2012 8:10. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 8, № 10. P. 589–601.
5. Petrenko A.G. et al. Insulin receptor-related receptor as an extracellular pH sensor involved in the regulation of acid–base balance // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics. Elsevier, 2013. Vol. 1834, № 10. P. 2170–2175.
6. Е. А. Ганцова, , И. Е. Деев , А. Г. Петренко О.В.С. АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫХ ЭМБРИОНОВ МЫШИ, НОКА-УТНЫХ ПО ГЕНУ INSRR // ОНТОГЕНЕЗ. 2022. Vol. 53, № 3. P. в печати.
7. Деев И.Е. et al. Декомпенсированный метаболический алкалоз у мышей с нокаутом гена insrr. 2011. Vol. 4, № 11. P. 119–122.
8. Kitamura T. et al. Preserved Pancreatic β-Cell Development and Function in Mice Lacking the Insulin Receptor-Related Receptor // Mol Cell Biol. American Society for Microbiology (ASM), 2001. Vol. 21, № 16. P. 5624.
9. Nef S. et al. Testis determination requires insulin receptor family function in mice // Nature. 2003. Vol. 426, № 6964. P. 291–295.
10. Holmdahl R., Malissen B. The need for littermate controls // Eur J Immunol. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Vol. 42, № 1. P. 45–47.
11. Hildyard J.C.W., Finch A.M., Wells D.J. Identification of qPCR reference genes suitable for normalizing gene expression in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy // PLoS One. Public Library of Science, 2019. Vol. 14, № 1.
12. Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR // Nucleic Acids Res. 2001. Vol. 29, № 9. P. 0.

НОВЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ РАДИКУЛОПАТИЕЙ

Организация: Государственный медицинский университет Туркменистана имени М. Гаррыева, Международный научно – клинический центр Неврологии, Туркменистан, Ашхабад

Проектная команда: Гельдыева Ш.А., Ильмурадов К.[1], Гурбангулыева М.М.

1. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в развитых странах болевой синдром в поясничном отделе позвоночника достигает размеров пандемии и является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. Болевой синдром является второй по частоте после респираторных заболеваний причиной обращения к врачу и третьей – госпитализации. Радикулопатия, вызванная патологией межпозвонковых дисков (МПД), по данным различных авторов, колеблется в пределах 5-15% от общего числа больных с болями в поясничном отделе позвоночника. Научные исследования последнего десятилетия значительно расширили представление об этиологии и патогенезе заболевания и внесли значительные изменения в лечебную практику. Тем не менее, по-прежнему заболеваемость остается высокой, сроки лечения нередко длительны, результаты во многих случаях оказываются не стойкими и не защищают рецидивов, а иногда и от инвалидности, что диктует необходимость разработки дифференцированных программ восстановления пациентов с вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатией. Чаще всего острая боль в пояснично-крестцовой области не имеет специфической причины (70-80%) – так называемая неспецифическая боль в спине. Она может возникать вследствие мышечного перенапряжения, например, неподготовленного движения или интенсивной физической нагрузки, что вызывает травмирование и растяжение мышц спины, надрывы мышечных волокон, особенно в местах прикрепления мышц. Боль может быть вызвана рефлекторным мышечно-тоническим напряжением мышц спины вследствие остеохондроза и/или спондилоартроза.

Цель исследования. Изучение эффективности использования мезотерапии с препаратом Траумель С при болях в спине.

Материалы и методы исследования. Работа была выполнена в отделении физиотерапии Международного научно-клинического неврологического центра. Под нашим наблюдением находились 46 больных: 26 человек основной и 20 человек контрольной группы. У больных основной группы мезотерапию с Траумель С проводили следующим способом: по 2,2 мл 3 раза в неделю инъекционно в поясничный отдел. Первый ряд инъекций проводили паравертебрально, на уровне остистых отростков, отступя от них на 1 см; второй ряд – на 5 см латеральнее от места прикрепления ребер. Курс лечения 10 процедур. А 20 человек контрольной группы получали физиотерапевтические процедуры по стандартной программе. Траумель С обладает противовоспалительным (или, скорее, «регулирующим воспаление») действием, не оказывая влияния на путь синтеза простагландинов, что свидетельствует (и дополнительно подтверждает клинические данные) о том, что Траумель С может применяться в качестве безопасной альтернативы нестероидным противовоспалительным средствам. В комплекс вос-

становительных мер входят упражнения, направленные на укрепление мышечного корсета, короткоимпульсная электороаналгезия (TENS) длительностью 20-500 мс, следующие сериями 20-100 импульсов с частотой 2-400 импульсов в секунду, массаж. Длительность курса 10 дней. При этом следует помнить главное правило: упражнения выполняются очень медленно и осторожно, и ни в коем случае нельзя делать те упражнения, которые вызывают резкую боль. Допускается лишь появление умеренных неприятных ощущений.

ВЫВОДЫ

При анализе результатов лечения выяснилось, что первые признаки заболевания отмечены у 10 больных более 10 лет назад, у 16 – более 7-ми и у 8 – более 5 лет. Лишь у 12 больных симптомы заболевания проявились от 1 года до 6 месяцев. Наиболее часто встречающийся возраст обследованных – 35 лет и выше, причем это касалось как мужчин, так и женщин. У всех пациентов, поступивших в стационар, отмечалась частичная потеря чувствительности, ослабление мышц голени на пораженной стороне. У всех больных, по данным опросника Освестри, отмечался стойкий болевой синдром и нарушение пространственной ориентации тела.

Применяемая мезотерапия с Траумель С в сочетании с физическими упражнениями, позволяющими укреплять глубокие мышцы спины и корректировать статический и динамический стереотип больного, в основной группе больных вертеброгенными радикулопатиями в поясничном отделе позвоночника способствовал увеличению подвижности в поясничном отделе позвоночника, уменьшению болевого синдрома, улучшению показателей жизнедеятельности.

Обработав данные тестирования по Опроснику Освестри (нарушения жизнедеятельности при боли в нижней части спины), можно отметить, что результат лечения после применения мезотерапии в обеих группах неодинаковый. В контрольной группе, в отличие от основной, сдвиги были незначительны. Рассматривая такие пункты, как самообслуживание, поднимание предметов, ходьба, сидение, стояние, которые имеют исходный параметр 0,08-0,06, улучшатся в основной группе до 0,030-0,02, а в контрольной до 0,063-0,0513.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяемая мезотерапия с Траумель С в сочетании с физическими упражнениями укрепляет глубокие мышцы спины и корректирует статический и динамический стереотип больного, в основной группе больных вертеброгенными радикулопатиями способствовала увеличению подвижности в поясничном отделе, уменьшению болевого синдрома, улучшению показателей жизнедеятельности.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Фишер Ю. Локальное лечение боли. 2005. с. 11-25.
2. Физиотерапия Национальное руководство. «ГЭОТАР-Медиа» 2009. с. 119-121.
3. РМЖ, 2017 №3. С. 185-196.
4. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Остеохондроз позвоночника. 2008. с. 44-49.
5. Müller-Löbnitz C., Göthel D. Review of clinical efficacy of multicomponent combination medication Traumeel and its components// Altern Ther Healht Med. 2011. Vol.17(2). P. 18-31.
6. Böhmer D., Ambrus P. Treatment of sports injuries with Traumeel ointment: a controlled double-blind study// Biol Ther. 1992. Vol. 10(4). P. 290-300.

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИТНОГО БИОАКТИВНОГО ИОННО-ТРЕКОВОГО ПЛЕНОЧНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ

Организация: ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Объединенный институт ядерных исследований

Проектная команда: Гильмутдинова И.Р., Гребень А.И., Виноградов И.И.

ВВЕДЕНИЕ

Боевые действия и иные чрезвычайные ситуации сопровождаются риском получения ранений различного генеза (механические, термические или химические поражения). Как правило, ранение сопровождается нарушением целостности кожных покровов. В месте ранения высвобождаются медиаторы воспаления (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 и др.), обладающие системными эффектами. Следует учитывать и то, что всякая рана, кроме хирургической, всегда загрязняется микроорганизмами и иными патогенами уже в момент ранения, что чревато развитием раневой инфекции. Каждое из этих осложнений может привести к фатальным последствиям. Следовательно, важно своевременно изолировать рану от внешней среды и создать условия для скорейшей репарации повреждений.

В связи с этим возникает необходимость в разработке новых эффективных способов восстановления кожных покровов. Одним из таких способов является использование раневых покрытий на основе биоматериалов искусственного и природного происхождения, а также их композиций. На сегодняшний день на рынке представлены раневые покрытия двух типов. Изделия первого типа представляют собой биоматериалы, изготовленные из природных (коллаген, гиалуроновая кислота, хитозан и др.) и синтетических полимеров (полилактид, гликолид, поливиниловый спирт, силикон и др.) или их композиций. Второй тип раневых покрытий представляет собой биоматериал с интродуцированными в него кератиноцитами и фибробластами, а также сигнальными молекулами и антибиотиками.

В связи с вышеизложенным, целью проекта является разработка технологии создания нового композитного материала с заданными медико-биологическими свойствами. Продуктом реализации проекта будет новый биоактивный, разработанный на основе ионно-трекового раневого покрытия и представляющий собой перфорированную полиэтилентерефталатную пленку с адгезированным слоем биологически-активного композита, изготовленного из природных полимеров методом электроформования. Создаваемый биоактивный материал позволит сократить период лечения и реабилитации пациентов с повреждениями кожных покровов, в том числе с тяжелыми ожоговыми поражениями.

Для выполнения проекта были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка технологии создания нового композитного материала с заданными медико-биологическими свойствами, а именно: конструирование композитного биоматериала на основе ионно-трековых мембран и биополимерной матрицы, подборку условий для электроформирования волокон из растворов белков и полисахаридов и подборку условий для структурной стабилизации компонентов биоактивного покрытия на мембране.

2. Лабораторные исследования физико-химических свойств разрабатываемого биоматериала.

3. Лабораторные исследования цитотоксичности и биосовместимости разрабатываемого биоматериала в условиях in vitro на культуре клеток фибробластов человека.

В ходе выполнения проекта будут получены следующие результаты:

1. Разработанная технология создания нового композитного материала с заданными физическими и биологическими свойствами. Протокол стерилизации готовой тканеинженерной конструкции.

2. Результаты по оценке физических и биологических свойств композитного материала in vitro.

3. Результаты по безопасности и эффективности использования нового композитного материала на животной модели тяжелого термического повреждения.

Анализ современного состояния проблемы

Повреждение кожных покровов в результате воздействия механических, физических или химических факторов, а также хронические раны могут вызвать тяжелые осложнения вплоть до летальных [1]. В настоящее время набирает популярность новая парадигма восстановления тканей с использованием биоматериалов искусственного и природного происхождения, направленная не столько на создание биологически инертных материалов, сколько на создание биоматериалов, способных регулировать клеточные реакции при различных патологических состояниях: острые и хронические раны, тяжелые и полнослойные повреждения [2-4].

Результаты многочисленных исследований указывают на перспективность использования биологически активных полимеров для контроля воспалительно-репаративных процессов. Ряд проведенных исследований показывает, что биоматериалы, содержащие в своем составе компоненты межклеточного матрикса дермы человека, повышают приживаемость фибробластов и мезенхимальных стромальных клеток человека [5-7].

Одним из ключевых этапов заживления ран является фаза воспаления, представляющая собой переходный процесс между гемостазом и заживлением раны. Каждая стадия воспалительно-репаративного процесса характеризуется своим значением кислотности раневого ложа. Так, например, стадия острого воспаления сопровождается снижением кислотности раневого ложа до pH 5,5-6, на стадии репаративной регенерации кислотность составляет порядка pH 7, хроническое воспаление характеризуется щелочной (pH 8) реакцией [8]. Хорошо известно, что кислотность среды оказывает влияние на функциональную активность клеток, а именно, на пролиферацию, клеточный цикл, генерацию белков межклеточного матрикса, внутриклеточные сигнальные каскады, генерацию цитокинов и т.д. [9-13].

Из данных литературы известно, что, контролируя функциональную активность фибробластов можно увеличить эффективность заживления кожных ран [14,15]. На сегодняшний день пока недостаточно полно исследовано действие биоматериалов, содержащих в своем составе компоненты межклеточного матрикса дермы человека, на клетки, находящиеся в условиях ацидоза и алкалоза. Поэтому, для эффективного использования биоматериалов в качестве компонентов раневых покрытий требуется охарактеризовать их действие на функциональную активность клеток в условиях, имитирующих кислотность раневого ложа при остром и хроническом течении воспалительного процесса.

Результаты многочисленных исследований указывают на перспективность использования в качестве компонентов раневого покрытия биоматериалов природного происхождения, в том числе из компонентов дермы [5, 6]. Однако эффективность использования таких биоматериалов осложняется их слабыми механическими свойствами и коротким периодом биодеструкции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что в условиях физиологического ацидоза, характерного для острой фазы воспаления, функциональная активность фибробластов снижается. Фибробласты теряют способность адгезироваться на субстрате, снижается их пролиферативная активность, увеличивается количество апоптических и мертвых клеток в популяции. В условиях физиологического алкалоза функциональные свойства фибробластов существенно не изменяются и сопоставимы с контрольными значениями у клеток, культивированных в нормальных условиях.

Установлено, что биопластический материал, состоящий из компонентов дермы человека (коллаген, эластин и гиалуроновая кислота) способствует сохранению функциональной активности фибробластов в условиях физиологического ацидоза.

При инкубации биопластического материала в солевых растворах с кислой, нейтральной и щелочной реакцией механическая прочность биопластического материала снижается.

Интеграция компонентов биопластического материала с трековой мембраной является перспективным подходом в конструировании раневых повязок нового поколения, с заданными медико-биологическими качествами: газопроницаемость, поддержание адгезии и пролиферативной активности фибробластов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A., et al. Skin tissue regeneration for burn injury // Stem Cell Research Therapy – 2019. – Vol.10, P. 94–107. doi: 10.1186/s13287-019-1203-3
2. Sheikholeslam M., Wright M.E.E., Jeschke M.G., Amini-Nik S. Biomaterials for Skin Substitutes // Advanced healthcare materials – 2018. –Vol. 7, P. 1002. doi: 10.1002/adhm.201700897
3. Regier M.C., Montanez-Sauri S.I., Schwartz M.P., et al. The Influence of Biomaterials on Cytokine Production in 3D Cultures // Biomacromolecules – 2017. –Vol. 18, P. 709–718. doi: 10.1021/acs.biomac.6b01469
4. Hakimi N., Cheng R., Leng L., et al. Handheld skin printer: in situ formation of planar biomaterials and tissues // Lab Chip – 2018. – Vol. 18, P. 1440–1451. doi: 10.1039/c7lc01236e
5. Gilmutdinova I.R., Kostromina E., Yakupova R.D., Eremin P.S. Development of nanostruc-tured bioplastic material for wound healing // European Journal of Translational Myology – 2021. –Vol. 31, P. 1–5. doi:10.4081/ejtm.2021.9388
6. Гильмутдинова И.Р., Костромина Е.Ю., Якупова Р.Д., Еремин П.С. Разработка наноструктурированного биопластического материала для комбустиологии // Биотехнология – 2020. – Vol. 36, P. 65–68.
7. Cabral L.R.B., Teixeira L.N., Gimenez R.P., et al. Effect of Hyaluronic Acid and Poly-L-Lactic Acid Dermal Fillers on Collagen Synthesis: An in vitro and in vivo Study // Clin Cosmet Investig Dermatol – 2020. –Vol. 13, P. 701–710. doi: 10.2147/CCID.S266015
8. Schneider L.A., Korber A., Grabbe S., et al. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy // Arch Dermatol Res – 2007. –Vol. 298, P. 413–420.
9. Matsuki T., Pédron T., Regnault B., et al. Epithelial cell proliferation arrest induced by lactate and acetate from Lactobacillus casei and Bifidobacterium breve // PLoS One – 2013. –Vol. 8, e63053. doi: 10.1371/journal.pone.0063053
10. Shan T., Chen S., Chen X., et al. M2-TAM subsets altered by lactic acid promote T-cell apoptosis through the PD-L1/PD-1 pathway // Oncol Rep – 2020. – Vol. 44, P. 1885–1894. doi: 10.3892/or.2020.7767

11. Quinn W.J. 3rd, Jiao J., TeSlaa T., et al. Lactate Limits T Cell Proliferation via the NAD(H) Redox State // Cell Rep – 2020. – Vol. 33, P. 108500. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108500
12. Gomez-Gutierrez J.G., Bhutiani N., McNally M.W., et al. The neutral red assay can be used to evaluate cell viability during autophagy or in an acidic microenvironment in vitro // Biotech Histochem – 2021. – Vol. 96, P. 302–310. doi: 10.1080/10520295.2020.1802065
13. Liu Y., Kalén A., Risto O., Wahlström O. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent // Wound Repair Regen – 2002. – Vol. 10, P. 336–340. doi: 10.1046/j.1524-475x.2002
14. Jiang D., Rinkevich Y. Scars or Regeneration?-Dermal Fibroblasts as Drivers of Diverse Skin Wound Responses // Int J Mol Sci – 2020. – Vol. 21, P. 617. doi: 10.3390/ijms21020617
15. Zhang X., Kang X., Jin L., et al. Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF) // Int J Nanomedicine – 2018. – Vol. 13, P. 3897–3906. doi: 10.2147/IJN.S168998
16. Avery D., Govindaraju P., Jacob M., et al. Extracellular matrix directs phenotypic heterogeneity of activated fibroblasts // Matrix Biol – 2018. – Vol. 67, P. 90–106. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.003
17. Гильмутдинова И.Р., Еремин П.С. Органоспецифический биопластический пористый материал, на основе растворимой формы стабилизированного внеклеточного матрикса. Патент РФ, 2722744, A61L27/44. 2020
18. Pavel A. Markov, Iliya I. Vinogradov, Elena Kostromina, Petr S. Eremin, Ilmira R. Gilmutdinova, Irina S. Kudryashova, Anastasiya Greben, Andrey P. Rachin, Alexandr N. Nechaev. A wound dressing based on a track-etched membrane modified by a biopolymer nanoframe: physicochemical and biological characteristics // European Polymer Journal – 2022. – Vol. 181, P. 111709. https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111709.
19. Katoh K. FAK-Dependent Cell Motility and Cell Elongation // Cells – 2020. – Vol. 9, P. 192. doi: 10.3390/cells9010192
20. Wolf M.T., Daly K.A., Brennan-Pierce E.P., et al. A hydrogel derived from decellularized dermal extracellular matrix // Biomaterials – 2012. – Vol. 33, P. 7028–7038. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.051
21. Drobnik J., Pietrucha K., Piera L., et al. Collagenous scaffolds supplemented with hyaluronic acid and chondroitin sulfate used for wound fibroblast and embryonic nerve cell culture // Adv Clin Exp Med – 2017. – Vol. 26, P. 223-230. doi: 10.17219/acem/62835. PMID: 28791838.
22. Suh H, Lee JE. Behavior of fibroblasts on a porous hyaluronic acid incorporated collagen matrix // Yonsei Med J – 2002. – Vol. 43, P. 193–202. doi: 10.3349/ymj.2002.43.2.193
23. Schneider L.A., Korber A., Grabbe S., Dissemond J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? // Arch Dermatol Res – 2007. – Vol. 298, P. 413–420. doi: 10.1007/s00403-006-0713-x
24. Grab B., Miles A.J., Furcht L.T., Fields G.B. Promotion of fibroblast adhesion by triple-helical peptide models of type I collagen-derived sequences // J Biol Chem – 1996. – Vol. 271, P. 12234–12240. doi: 10.1074/jbc.271.21.12234
25. Sara Metwally, Sara Ferraris, Silvia Spriano, Zuzanna J. Krysiak, et al. Surface potential and roughness controlled cell adhesion and collagen formation in electrospun PCL fibers for bone regeneration // Materials & Design – 2020. – Vol. 194, P. 108915. https://doi.org/10.1016/j.matdes.2020.108915
26. Xu L.P., Meng J., Zhang S., Ma X., Wang S.The amplified effect of surface charge on cell adhesion by nanostructures // Nanoscale – 2016. – Vol. 8 , P. 12540-12543. doi:10.1039/C6NR00649C

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННЫХ И НЕИММУННЫХ ТИПОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ И СЕКВЕНИРОВАНИЯ ЕДИНИЧНЫХ ИММУННЫХ КЛЕТОК

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Голодников И.И.[1], Русяева Н.В., Подшивалова Е.С., Матросова А.А.[2], Ахтямов П.И.[3]

1. Аспирант;
2. Лаборант-исследователь;
3. Аспирант.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – важное заболевание современного общества. Число зарегистрированных больных СД в РФ на начало октября 2023 года составляет более 5 млн человек (90% из них с СД 2 типа (СД 2), 10% с аутоиммунным СД (СД 1), моногенным (MODY) и иными типами СД). СД 1 обычно имеет яркий дебют и 100% потребность в заместительной инсулинотерапии. Иногда СД у молодых пациентов прогрессирует медленно, потребность в инсулинотерапии возникает через несколько лет после дебюта, такой тип СД классифицирует как латентный аутоиммунный диабет взрослых (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA). В дебюте LADA трудно дифференцировать с СД 2 и другими видами. Единых критериев LADA нет, диагноз основывается на выявлении антител к β-клеткам и эффективности таблетированных сахароснижающих препаратов в начале заболевания. Однако почему, при наличии аутоиммунного процесса в генезе LADA, функция β-клеток остается продолжительное время сохранной – данные до сих пор отсутствуют, что обуславливает актуальность предполагаемой работы.

В области иммунологии СД 1 сделаны успехи за счет изучения единичных клеток методами секвенирования РНК нового поколения (scRNA-Seq). Описаны специфические гены и маркеры, разница в экспрессии генов в клетках панкреатических островков при классическом СД 1, СД 2 и у здоровых людей. Более доступные образцы – иммунные клетки крови изучены при классическом СД 1, в тот же момент при LADA результаты крайне ограниченны. Хотя именно для редких форм СД scRNA-Seq наиболее перспективен: выявление генетических особенностей и молекулярных механизмов позволяет делать статистически значимые выводы на небольших когортах.

LADA наиболее распространен в скандинавских странах, что совпадает с высокой заболеваемостью СД 1 в Северной Европе. В РФ СД 1 наиболее распространен в Северо-Западном регионе, особенно в Вологодской, Архангельской областях, Карелии. Частота СД 1 очень высока в финно-угорской группе (карелы, коми-зыряне, мордва, удмурты, марийцы, коми-пермяки). Изучение СД 1 в популяции с высоким генетическим риском позволит выявить связанные с СД 1 полиморфизмы.

Гетерогенность аутоиммунного СД у взрослых, отсутствие четких критериев диагностики и не полное понимание патогенеза при LADA затрудняет дифференциальную диагностику и подбор лечения, а также указывает на необходимость разработки новых диагностических маркеров LADA среди других типов СД у молодых. В тот же момент установление новых молекулярных мишеней ответственных за скорость прогрессирования аутоиммунного процесса при СД может позволить предположить новые методы лечения, направленные на пролонгацию периода без инсулинотерапии.

Научная проблема, на решение которой направлен проект. Аутоиммунный сахарный диабет является хроническим инвалидизирующим заболеванием, требующим постоянной инсулинотерапии в течение всей жизни. Поиск эффективных методов профилактики, направленных на предотвращение прогрессирования аутоиммунного СД является чрезвычайно важной задачей современной диабетологии. Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) с медленными темпами деструкции бета-клеток представляет уникальную модель для исследований. Применение современной технологии секвенирования РНК единичных клеток, определение специфики Т- и В-клеточных рецепторов при LADA позволит расширить понимание механизмов аутоиммунного процесса и разработать возможные пути модуляции аутоиммунного ответа для предотвращения развития инсулинозависимости.

Значительная неоднородность клинико-лабораторных характеристик СД у молодых пациентов в целом и СД 1 типа в частности затрудняет определение типа СД практикующими врачами и ведет к выбору неверной тактики лечения, ухудшению гликемического контроля, развитию осложнений. Разработка новых доступных для использования в широкой клинической практике, в том числе в первичном звене здравоохранения, инструментов дифференциальной диагностики (молекулярных мишеней) различных типов СД у молодых пациентов позволит своевременно правильно определять тип СД и назначать патогенетически правильное эффективное лечение.

Основная задача проекта связанна с изучением иммунологических особенностей диабета типа LADA с применением методов секвенирования единичных иммунокомпетентных клеток крови (scRNA секвенирование) и профилирования репертуара Т- и В-клеточных рецепторов. Основной целью такого профилирования является детализация механизма столь «медленно прогрессирующего» иммунного ответа при диабете LADA (в течение 1-2 лет) в отличие от классического аутоиммунного СД 1 (в течение нескольких недель-месяцев). Одним из ключевых аспектов этого направления исследований будет поиск генетических маркеров, ассоциированных с изменением экспрессии ключевых молекулярно-регуляторных и сигнальных путей. Решение этих задач имеет как высокую научную, так и практическую значимость. Понимание генетических особенностей механизмов развития иммунного процесса при медленно прогрессирующем аутоиммунном диабете в будущем может привести к появлению новых терапевтических подходов к лечению классического СД 1, направленных на замедление прогрессирования заболевания. Для выполнения этой задачи помимо клиницистов-эндокринологов проект требуют участия биоинформатиков, молекулярных биологов и иммунологов.

Данный проект позволит определить важные молекулярно-генетические механизмы, ответственные за развитие редких форм СД и позволить применить практически полученные результаты проекта в экономике и социальной сфере путем внедрения найденных генетических и иммунологических особенностей для прогнозирования развития и течения аутоиммунного СД, персонализации лечения, применения их в качестве новых мишеней для создания новых антидиабетических средств.

Конкретные задачи в рамках проблемы, на решение которой направлен проект. В рамках научной проблемы, на решение которой направлен проект, будут решены следующие основные задачи:

1. Выявление особенностей иммунного ответа при медленно прогрессирующем аутоимунном диабете взрослых (LADA) при сравнении с классическим аутоиммунным СД 1 типа на уровне единичных клеток иммунной системы, в том числе у взрослых пациентов из этнических групп с повышенной частотой аутоиммунного диабета
2. Определение специфики Т- и В-клеточных рецепторов при медленно прогрессирующем аутоиммунном диабете взрослых в сравнении с СД 1 и СД 2 на уровне единичных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день широко известны фенотипы аутоиммунного сахарного диабета. Классический СД 1 типа с преимущественно ранней манифестацией и высокой степенью аутоиммунной активности и LADA, характерный для лиц старше 30-35 лет с компонентами метаболического синдрома. Между ними много общих генетических и иммунологических звеньев, однако до сих пор не установлена разница в принципиальном важном моменте – скорости деструкции β-клеток. Взаимосвязанное с деструкцией β-клеток возникновение потребности в инсулине также широко варьирует, начиная от полугода и заканчивая годами от дебюта LADA.

Существующие пилотные исследования СД 1 в основном акцентируются на экспрессии рецепторов Т- и В-клеток, образцах ткани панкреатических островков, однако результаты крайне малочисленные и не позволяют сделать каких-либо выводов. В тот же момент по LADA данные по секвенированию единичных клеток в мировой литературе представлены еще меньшем объеме.

Данный проект предлагает инновационный подход к изучению патогенеза СД 1 и LADA, полученные в ходе исследования данные могут помочь идентифицировать гены/генные регуляторные сети ответственные за скорость деструкции β-клеток.

Понимание уникальных особенностей патогенеза аутоиммунного СД может помочь предложить новые мишени для замедления темпа деструкции β-клеток и продления периода без инсулиновой зависимости. Что положительно повлияет на качество и продолжительность жизни пациентов с аутоиммунным сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Chen W, Chen X, Zhang M, Huang Z. The association of human leukocyte antigen class II (HLA II) haplotypes with the risk of Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): Evidence based on available data. Gene. 2021;767:145177. doi:10.1016/j.gene.2020.145177
2. Lin J, Lu Y, Wang B, Jiao P, Ma J. Analysis of immune cell components and immune-related gene expression profiles in peripheral blood of patients with type 1 diabetes mellitus. J Transl Med. 2021;19(1):319. Published 2021 Jul 26. doi:10.1186/s12967-021-02991-3
3. Combadiere C, Ahuja SK, Murphy PM. Cloning and functional expression of a human eosinophil CC chemokine receptor [published correction appears in J Biol Chem 1995 Dec 15;270(50):30235] [published correction appears in J Biol Chem. 1996 May 3;271(18):11034]. J Biol Chem. 1995;270(28):16491-16494. doi:10.1074/jbc.270.28.16491

4. Bradley LM, Asensio VC, Schioetz LK, et al. Islet-specific Th1, but not Th2, cells secrete multiple chemokines and promote rapid induction of autoimmune diabetes. J Immunol. 1999;162(5):2511-2520.
5. Lohmann T, Laue S, Nietzschmann U, et al. Reduced expression of Th1-associated chemokine receptors on peripheral blood lymphocytes at diagnosis of type 1 diabetes. Diabetes. 2002;51(8):2474-2480. doi:10.2337/diabetes.51.8.2474
6. Rodacki M, Svoren B, Butty V, et al. Altered natural killer cells in type 1 diabetic patients. Diabetes. 2007;56(1):177-185. doi:10.2337/db06-0493
7. Qiao YC, Chen YL, Pan YH, et al. The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(4):e0176157. Published 2017 Apr 20. doi:10.1371/journal.pone.0176157
8. Ngara M, Wierup N. Lessons from single-cell RNA sequencing of human islets. Diabetologia. 2022;65(8):1241-1250. doi:10.1007/s00125-022-05699-1
9. Kallionpää H, Somani J, Tuomela S, et al. Early Detection of Peripheral Blood Cell Signature in Children Developing β-Cell Autoimmunity at a Young Age. Diabetes. 2019;68(10):2024-2034. doi:10.2337/db19-0287
10. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β-cell (do not blame the immune system?). Nat Rev Endocrinol. 2021;17(3):150-161. doi:10.1038/s41574-020-00443-4
11. Maiese K, Morhan SD, Chong ZZ. Oxidative stress biology and cell injury during type 1 and type 2 diabetes mellitus. Curr Neurovasc Res. 2007;4(1):63-71. doi:10.2174/156720207779940653
12. Nakayama M, Michels AW. Using the T Cell Receptor as a Biomarker in Type 1 Diabetes. Front Immunol. 2021;12:777788. Published 2021 Nov 17. doi:10.3389/fimmu.2021.777788

ПЭГИЛИРОВАННЫЕ ЛИПОСОМЫ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕВОДОПЫ В МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Гордеева Д.С.[1], Мустафин Р.И.[2], Хуторянский В.В.[3]

1. Младший научный сотрудник, ассистент;
2. Кандидат фармацевтических наук, доцент;
3. Кандидат химических наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в мире более 6 млн человек страдают от болезни Паркинсона (БП). При этом смертность составляет 329 тыс. человек в год. В 2019 году в мире на 100 тыс. человек приходилось 120-180 случаев заболевания, в России – 1,88-16,3 случаев. БП чаще встречается у лиц пожилого возраста, однако с каждым годом все чаще болезнь диагностируется у молодых людей [9].

БП – это большой комплекс симптомов, связанный с нарушением двигательных функций, а также умственной активности. Заболевание развивается в связи с недостатком дофамина. Причина БП до сих пор не известна, но риску подвержены лица, у которых в семье имеются случаи заболевания.

Для лечения БП применяют различные группы препаратов: агонисты дофамина, антихолинергические препараты, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы и ингибиторы моноаминоксидазы альдегиддегидрогеназы В [5]. Однако основным препаратом остается леводопа, которую используют в качестве заместительной терапии. Леводопа способна проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с образованием дофамина. Также одним из вариантов лечения БП является хирургическое вмешательство, которое заключается в установке нейростимулятора в различные отделы головного мозга пациента. В результате у больного купируются симптомы тремора, качество жизни значительно повышается [3]. Но это лишь симптоматическое лечение, БП прогрессирует, симптомы усиливаются, поэтому лечение комбинируют с медикаментозной терапией леводопой. Однако часть лекарственного вещества (ЛВ) преобразуется в дофамин на периферии, в результате появляются такие побочные эффекты, как ортостатическая гипотензия и диспепсические расстройства. Поэтому необходимо уменьшить концентрацию дофамина на периферии и увеличить количество леводопы в центральной нервной системе (ЦНС).

Отличным решением может служить использование интраназального пути введения леводопы. Ранее было доказано, что доставка леводопы из носа в мозг увеличивает ее БД в ЦНС [1]. В носовой полости выделяют 3 области: преддверие, дыхательная и обонятельная. В последней имеются чувствительные рецепторы, связанные с обонятельной луковицей, через которую осуществляется прямой транспорт молекул по обонятельным нервам в головной мозг напрямую, минуя ГЭБ [10]. Преимуществами интраназального способа введения для доставки ЛВ в мозг являются: отсутствие ГЭБ, эффекта первого прохождения через печень, быстрота наступления фармакологического эффекта, расширение списка пре-

паратов для лечений нейродегенеративных заболеваний, возможность применения в экспресс терапии, и самое главное, простота и удобство применения для пациента.

Но везде есть свои недостатки. Не стоит забывать, что в носовой полости отлично работает система муконазального клиренса, которая направлена на защиту нашего организма от вдыхаемых посторонних веществ. Все, что попадает нам в нос, быстро смывается муконазальным секретом и попадает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [2].

Отсюда возникает необходимость усилить скорость проникновения леводопы в слизистую, а затем и в головной мозг при интраназальном ее введении. С этой целью могут быть использованы липосомы. Это бислойные липофильные наноконтейнеры с гидрофильным раствором ЛВ. Они состоят из липидов природного и животного происхождения и отлично совместимы с организмом человека. Механизм высвобождения ЛВ из липосом основан на контакте липосомы с клеточной мембраной слизистой оболочки и последующим эндоцитозом, обменом липидом и выходом содержимого липосомы в цитоплазму [4].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Данный проект направлен на создание функционализированных липосом для доставки леводопы из носа в мозг в терапии БП. Липосомы, модифицированные молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГа), – ПЭГилированные липосомы, обладают улучшенными мукуспроникающими свойствами за счет ПЭГа [7]. В результате Липосомы быстрее проникают в слизистую, биодоступность (БД) ЛВ выше, а терапевтический эффект достигается быстрее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования нами были сделаны следующие выводы:

- Отработана методика получения липосом методом «гидратация липидной пленки».
- Получены немодифицированные липосомы и липосомы, фукционализированные ПЭГом с разной М.м., размер частиц 80-91 ± 1 нм.
- Изучена стабильность полученных липосом, в течение года, при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, размер липосом не изменяется. Система – стабильна.
- Проведено исследование мукоадгезии липосом, загруженных флуоресцеином натрия, на изолированной слизистой носа овцы. МЛ 4 задерживаются на изолированной слизистой носа овцы.
- Изучена проникающая способность липосом в слизистую носа овцы. МЛ 4 проникают в течение 30 минут на глубину 0,4 мм.
- Эффективность инкапсуляции липосом леводопой составляет 80,3-87,1%, загрузочная емкость – 9,2-13,7%.
- Высвобождение леоводопы на диффузионной ячейке Франца через диализную мембрану происходит медленнее, чем через изолированную слизистую носа овцы, что связано с механизмом высвобождения ЛВ из липосом. Наилучшее высвобождение из липосом через изолированную слизистую носа овцы – 5% наблюдается у ПЭГилированных липосом с наибольшей М.м. ПЭГа.

В результате можно сделать заключение, что МЛ 4 являются перспективными для дальнейшего изучения с целью интраназальной доставки леводопы в мозг для лечения БП. Следующим этапом будут эксперименты in vivo на лабораторных животных.

Использование функционализированных липосом повысит БД препаратов при интраназальном пути введения ЛВ за счет увеличения скорости процессов проникновения на поверх-

ности слизистой. Антипсихотропный эффект ЛВ будет достигаться быстрее. А применение каплей в нос вместо инъекционных лекарственных форм для лечения заболеваний нервной системы станет более предпочтительным, безболезненным и удобным для пациента.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Gandhi K.R. Levodopa (L-Dopa) / Gandhi K.R., Saadabadi AIn: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2023.
2. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, Le Guen M, Fischler M, Devillier P. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids. Pharmacol Ther. 2012;134(3):366-79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.03.003.
3. Dafsari H.S. EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. Beneficial nonmotor effects of subthalamic and pallidal neurostimulation in Parkinson's disease / Dafsari H.S., Dos Santos Ghilardi M.G., Visser-Vandewalle V., Rizos A., Ashkan K., Silverdale M., Evans J., Martinez R.C.R., Cury R.G., Jost S.T., Barbe M.T., Fink G.R., Antonini A., Ray-Chaudhuri K., Martinez-Martin P., Fonoff E.T., Timmermann L. // Brain Stimulation. – 2020. N 13. P. 1697-1705.
4. Hashmi, Maleka & Koester, Trever. Applications of Synthetically Produced Materials in Clinical Medicine. – 2018.
5. Hayes M.T. Parkinson's Disease and Parkinsonism // American Journal Medicine. – 2019. N 132. P. 802-807.
6. Kaldybekov DB, Tonglairoum P, Opanasopit P, Khutoryanskiy VV. Mucoadhesive maleimide-functionalised liposomes for drug delivery to urinary bladder. Eur J Pharm Sci. 2018;111:83-90. doi: 10.1016/j.ejps.2017.09.039.
7. Porfiryeva, Natalia & Moustafine, Rouslan & Khutoryanskiy, Vitaliy. (2020). PEGylated Systems in Pharmaceutics. Polymer Science, Series C. 62. 62-74. 10.1134/S181123822001004X.
8. Porfiryeva NN, Semina II, Salakhov IA, Moustafine RI, Khutoryanskiy VV. Mucoadhesive and mucus-penetrating interpolyelectrolyte complexes for nose-to-brain drug delivery. Nanomedicine. 2021;37:102432. doi: 10.1016/j.nano.2021.102432.
9. Интернет ресурс: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease.
10. Порфирьева Н.Н., Семина И.И., Мустафин Р.И., Хуторянский В.В. Интраназальное введение как способ доставки лекарств в головной мозг (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021;10(4):117-127. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-117-127

БЫСТРОЕ И КОМФОРТНОЕ ПРОХОЖДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

Организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница № 2»

Проектная команда: Горшков В.А., Тришкин В.А., Юворовская О.Ю.

ВВЕДЕНИЕ

Основные проблемы при прохождении диспансеризации это:

Высокая времязатратность при прохождении профилактических осмотров и диспансеризации взрослого населения.

Дискомфорт и трудозатратность при прохождении профилактических осмотров и диспансеризации взрослого населения (ожидание в очередях, поиск кабинетов, поиск результатов анализов, долгое ожидание на приема терапевта с результатами анализов и т.д.), что приводит к формированию у пациентов негативного отношения кпрофилактическим мероприятиям («мне ваша диспансеризация не нужна!», «скорей помрешь в вашей очереди!!!») и к системе здравоохранения в целом («больше не пойду в ваши больницы!!!»).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

На данный момент в отделении медицинской профилактики ГБУЗ «ОКБ №2» функционирует кабинет 108, объединяющий в себе:

- зону ожидания, где приветливый администратор фиксирует личные данные пациента, после этого выдает пациенту анкету на выявление хронических неинфекционных заболеваний и с радостью отвечает на все вопросы любопытных пациентов. Под освежающим дуновением ветра от системы кондиционирования и глотнув прохладной воды (в зимнее время чая) из кулера, присев за удобный столик или воспользовавшись пластиковым планшетом, в непринужденной обстановке пациент вдумчиво отвечает на вопросы анкеты. После чего с оформленной администратором медицинской картой и заполненной анкетой администратор передает пациента в заботливые руки сотрудники анамнестического кабинета;

- анамнестический кабинет. Данная структура является отличным подтверждением того, как энергичный опыт (медицинская сестра Рыбакова Н.И. – более 28 лет медицинской практики) сливается с молодым энтузиазмом (фельдшер Шамурина В.А., более 5 лет в профессии), создавая «золотой» сплав профессионализма. Не успев войти, пациент сразу попадает в «водоворот обследований». Окруженному вниманием пациенту максимально оперативно «выбиваются» направления на анализы крови, измеряется рост, вес, объем талии, измеряется внутриглазное давление, измеряется АД/ЧСС, пульс, снимается ЭКГ с помощью прибора CardioJet (исследование дистанционно передается в центр телеметрии, на следующие сутки сотрудники кабинета распечатывают описание), в случае необходимости пациента записывают на обследования, проводимые за пределами кабинета (ФОГ,ММГ, др.). Основываясь на пожеланиях пациента, записывают на будущий прием терапевта. В большинстве случаев пациент приходит на прием через 1,5- 2 дня. Далее из анамнестического кабинета пациент плавно переходит в процедурный кабинет;

- процедурный кабинет. Как может показаться, что может быть удивительного в данном кабинете? Все уже придумано, все уже сказано. Казалось бы, совершенствовать уже нечего. Но медицинская сестра процедурного кабинета Баркова А.В., благодаря своему многолетнему опыту и золотым рукам, довела свою работу до абсолютного совершенства. Профессионально и с минимальной болезненностью у пациентов даже с самыми «сложными венами» происходит забор крови из вены. Также в кабинете установлен прибор, определяющий менее чем за 2 минуты показатель МНО, пациентам в кабинете сообщается результат. После процедурного кабинета прекрасная половина пациентов направляется в женский смотровой кабинет;

- женский смотровой кабинет. От зоркого глаза акушерки женского смотрового кабинета (Балашова Н.Н.) не может скрыться ни одна патология половых органов, кожи и молочных желез. В данном кабинете происходит осмотр на «гинекологическом кресле» с забором мазка на цитологическое исследование, визуальный осмотр кожного покрова, пальпация молочных желез. В случае подозрения акушерка тактично сообщит пациентке о недуге и направит на дообследование. В случае данных за онкологическое заболевание пациентка по принципу «зеленого коридора» будет направлена в ЦАОП и «за руку» будет приведена к данным специалистам.

После того как пациент прошел все обследования (в большинстве случаев это занимает 40-50 минут), он с чувством выполненного долга и в приподнятом настроении отправляется по своим делам. Через 1,5- 2 дня его на прием ждет терапевт.

- кабинет терапевта. Внимательные к проблемам пациента и максимально компетентные терапевты отделения (Бортник Л.Д., Мучкина Д.А.) скурпулезно изучат результаты исследований и дадут ценные рекомендации пациенту. Возможно, пациенту нужно обратить внимание на лишний вес? Или отказаться от пагубных привычек? Или диагноз можно выставить уже на приеме и будет назначено лечение? Или результатов предоставленных обследований недостаточно для полноценного вывода, тогда нужно дообследоваться и чуть позже встретиться с терапевтом на повторном приеме. Ничего не останется не замеченным, на все вопросы будут найдены ответы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из всего описанного выше, напрашивается вывод, что в отделении медицинской профилактики ГБУЗ «ОКБ №2» г. Челябинска успешно создана и реализована концепция быстрого и комфортного прохождения профилактических осмотров и диспансеризации взрослого населения. До приема терапевта большинство пациентов на обследования тратит не более 50 минут. Большинство пациентов приходит на прием к терапевту через два дня. В среднем прием терапевта составляет 12 минут. Большая часть пациентов проходит диспансеризацию за 2-2,5 дня. Подавляющее большинство пациентов в восторге от диспансеризации, советуют ее родственникам и друзьям и несколько лет подряд сами с большим удовольствием проходят ее в отделении медицинской профилактики ГБУЗ «ОКБ №2» г. Челябинска. Многие пациенты специально приезжают из других районов и даже из других городов, чтобы быстро и комфортно пройти диспансеризацию.

МОДЕЛЬ ДЛЯ СПИНАЛЬНОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ IN VIVO. ПЕРЕДНЯЯ ШЕЙНАЯ ДИСКЭКТОМИЯ И СПОНДИЛОДЕЗ. ОПЕРАЦИОННАЯ ТЕХНИКА И ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

Организации: Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, Кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Проектная команда: Гринь А.А., Каранадзе В.А., Дыдыкин С.С., Саввин М.Ю., Рощин С.Ю., Залогин С.Д., Голоднев Г.Е., Шумейко Т.С., Ужегов А.М., Багратунян Д.Х., Маркиянова А.А., Янковский Г.Д., Шахбиева Р.А., Абдулкадерова Э.Г., Тимофеев М.А., Мальчунасова А., Шишкина Н.Д., Зотов С.Е.

ВВЕДЕНИЕ

Спондилез шейного отдела позвоночника, дегенерация межпозвонковых дисков являются основной причиной, приводящей к развитию радикуло- и миелопатии из-за прогрессирующего стеноза межпозвонковых отверстий или позвоночного канала. Заболеваемость и распространенность данной патологии высока, что подтверждает ряд исследований. Так, заболеваемость шейной радикулопатией составляет 83,2 случая на 100 тысяч населения, дегенеративная шейная миелопатия также представлена большим количеством больных – по данным обсервационных исследований частота госпитализаций по поводу дегенеративной шейной миелопатии составляет от 4,04 пациентов на 100 000 человек до 7,88 пациентов на 100 000 человек[1]. Хотя у преимущественной части пациентов с проявлением спондилеза шейного отдела или грыжи межпозвонкового диска консервативная терапия эффективна, многим пациентам требуется хирургическое вмешательство из-за прогрессирования симптомов или неэффективности консервативного лечения. Возможными вариантами хирургического лечения дегенеративных заболеваний позвоночника на шейном уровне являются передние доступы (передняя шейная дискэктомия/одно или многоуровневая передняя шейная корпорэктомия с установкой различных систем стабилизации) или задние доступы (ламинэктомия/ламинопластика). По данным ряда мета-анализов, передние доступы к шейному отделу позвоночника имеют ряд преимуществ по следующим параметрам: функциональный исход[2], меньшая величина кровопотери в ходе передних доступов, лучшие показатели послеоперационного лордоза. Показатели осложнений, времени операции и другие показатели – сопоставимы. Все это говорит о предпочтительном выборе передних доступов в хирургии ДЗП на шейном уровне[3]. Хирургическая тактика ACDF также является предпочтительной ввиду экономических соображений, так, амбулаторное хирургическое лечение может снизить затраты системы здравоохранения на 1 пациента на 4000-8000[4]. Вышеперечисленные статистические данные говорят о высокой распространенности патологии в популяции и высоком уровне операционной активности в ее отношении, что требует от крупных стационаров наличия в штате специалистов, способных к лечению данной патологии, преимущественно используя передний доступ. Все это требует обучения молодых кадров технике операций данного профиля. Несмотря на наличие в данных литературы ряда моделей[5], используемых для тренировки резидентов или научных исследований, они не обеспечивают того же уровня подготовки , что обеспечивают живые модели. Только живая мо-

дель может обеспечить и создать полную картину операционного вмешательства, включая кровотечение, наличие дисфункции в работах СС, дыхательных и других систем организма, позволяет изучить фундаментальные биологические процессы.

ОБОСНОВАНИЕ

Большая распространенность случаев дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, требующих хирургического лечения, а также позвоночно-спиномозговой травмы обуславливает актуальность и необходимость научных исследований в области биотехнологий, клеточной терапии, материаловедения, биофизики, новых инструментов и технологий и др., направленных на разработку новых методов лечения, которые позволили бы улучшить функциональные исходы лечения, снизить количество осложнений, продолжительность и стоимость лечения.

В своей работе мы использовали представителей семейства свиных в качестве модели изучения методов хирургического лечения заболеваний шейного и поясничного отделов позвоночника в условиях живого организма, а также разработали протокол, по которому другие исследователи могут воспроизвести эту модель и использовать её в своих исследованиях, направленных на изучение применения биотехнологий, клеточной терапии, новых инструментов и технологий. Все исследования и манипуляции были одобрена локальным этическим комитетом Сеченовского Университета

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная нами модель может использоваться для изучения актуальных проблем спинальной нейрохирургии, таких как лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, позвоночно-спинномозговой травмы, деформирующих заболеваний позвоночника, а также изучения применения в этой области методов биотехнологий, клеточной терапии, материаловедения, биофизики, новых инструментов и технологий. Нами предложен протокол данной модели, применяя и модифицируя который для своих задач могут использовать другие исследователи для проведения научной работы на предложенной нами модели. Помимо этого, описываемая модель является максимально приближенным к реальности тренажером для освоения и отработки навыков спинальной нейрохирургии специалистами в области нейрохирургии, ординаторами и студентами в рамках программ высшего образования, повышения квалификации, мастер-классов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Badhiwala JH, Ahuja CS, Akbar MA, et al. Degenerative cervical myelopathy — update and future directions. Nat Rev Neurol. 2020;16(2):108-124. doi:10.1038/s41582-019-0303-0
2. Sun Y, Li L, Zhao J, Gu R. Comparison between anterior approaches and posterior approaches for the treatment of multilevel cervical spondylotic myelopathy: A meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2015;134:28-36. doi:10.1016/j.clineuro.2015.04.011
3. Montano N, Ricciardi L, Olivi A. Comparison of Anterior Cervical Decompression and Fusion versus Laminoplasty in the Treatment of Multilevel Cervical Spondylotic Myelopathy: A Meta-Analysis of Clinical and Radiological Outcomes. World Neurosurg. 2019;130:530-536.e2. doi:10.1016/j.wneu.2019.06.144

4. Lied B, Sundseth J, Helseth E. Immediate (0-6 h), early (6-72 h) and late (>72 h) complications after anterior cervical discectomy with fusion for cervical disc degeneration; discharge six hours after operation is feasible. Acta Neurochir (Wien). 2008;150(2):111-118; discussion 118. doi:10.1007/s00701-007-1472-y
5. Ray WZ, Ganju A, Harrop JS, Hoh DJ. Developing an anterior cervical diskectomy and fusion simulator for neurosurgical resident training. Neurosurgery. 2013;73 Suppl 1:100-106. doi:10.1227/NEU.0000000000000088

ПЕРВАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ОЛИМПИАДА ДЛЯ ОРДИНАТОРОВ

Организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Проектная команда: Гринь А.А.[1], Талыпов А.Э.[2], Каранадзе В.А.[3], Рощин С.Ю., Саввин М.Ю., Расуева Т.С.-М., Никитин Н.Ю., Лобанов А.Е.

1. Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, врач-нейрохирург;
2. Доктор медицинских наук, врач-нейрохирург, ведущий научный сотрудник;
3. Кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническая ординатура в системе здравоохранения имеет ключевую роль как последний этап перед самостоятельной врачебной деятельностью. Она позволяет молодым специалистам сократить разрыв между пациентами, лечащим врачом, средним медперсоналом и смежными специалистами для более гармоничного погружения в профессиональную среду. По данным статистического сборника «Образование в цифрах 2023», опубликованном Институтом статистических исследований и экономики знаний Высшей школы экономики (ВШЭ), число ординаторов по всей России составляет около 34 800 человек [1]. Теоретическая и практическая подготовка, а также навыки межличностного взаимодействия молодых врачей, осваивающих новую специальность, играют немаловажную роль в эффективности и исходе лечения пациентов. Взаимодействие медицинских работников смежных специальностей – фактор, особенно в экстренной медицине, приводящий к снижению качества оказываемой помощи и высокой распространенности медицинских ошибок [2, 3].

В 2018 году мэрия Москвы, в связи с тенденцией к увеличению количества случаев сочетанной травмы, приняло решение о создании новых стандартов экстренной помощи. Стандарт затронет все аспекты – от строительства флагманских центров – скоропомощных стационарных комплексов (ССК) на базе шести крупнейших больниц города: ГКБ им. В.В, Вересаева, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ГКБ им. В.М. Буянова, ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, Боткинской больницы, а также ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова до четких алгоритмов по каждому экстренному случаю и уникальной подготовки, оценки и обучения персонала. С 2023 года уже работают три ССК в столице, в частности, один из них на базе НИИ СП. Оперативность работы в ССК благодаря продуманной инфраструктуре и маршрутизации больных выведена на абсолютно новый уровень. Но именно от профессионализма медицинских работников и всех сотрудников скоропомощных комплексов, их слаженной командной работы, грамотной коммуникации и понимания роли коллег в каждом отдельном случае зависит в большей степени эффективность оказываемой помощи.

Для оценки и улучшения качества образования молодых специалистов и выявления наиболее перспективных кадров в процессе обучения, мы предлагаем комплексное решение в виде междисциплинарной олимпиады для ординаторов. В студенческой среде давно себя зарекомендовали Всероссийская студенческая олимпиада по хирургии имени М.И. Перельмана, Студенческая олимпиада по нейрохирургии «СибНейро», Всероссийская студенческая

олимпиада по сердечно-сосудистой хирургии и ряд других. На этих олимпиадах, которые, как правило, проходят каждый год, студенты демонстрируют свои знания по различным медицинским направлениям, неординарное мышление, мануальные навыки, умение работать в команде и в условиях приближенных к непосредственной реальности. Нередко уровень подготовки студентов, которые участвуют из года в год в олимпиадах, оказывается намного выше, чем у сверстников, что помогает им в будущем обучении [4].

Создание олимпиадного движения на этапе ординатуры позволило бы выявить категорию наиболее заинтересованных лиц, повысить профессиональный уровень, определить наиболее уязвимые места в учебном процессе и формировать кадровый резерв в лечебных учреждениях, продолжить и даже усовершенствовать традиции студенческих Олимпиад.

Перед современными медицинскими работниками любого учреждения встает множество вопросов и проблем, ведь в текущих реалиях особенно важно быть профессионалом в своем деле. На наш взгляд, чтобы соответствовать такому высокому статусу, важно быть не только умелым и опытным «ремесленником», для которого решение базовых задач в лечении не является чем-то трудно выполнимым, но и подкованным ученым», открытым для новых возможностей в мире медицины.

Несомненно, только учеба, упорный труд и жажда знаний – необходимые компоненты лучших результатов во всем. Однако для того, чтобы все это стало продуктивным, а не холостым оборотом колеса жизни, важно создать понимание, что изучение даже самой скучной темы в самом скучном для врача направлении медицинской науки превратилось в полезное, а главное, реализуемое в действие знание. Таким шагом, мы считаем, может стать для ординаторов многих клинических направлений участие в Олимпиадах, при чем не профильных, а общих, где каждый из членов мультидисциплинарной команды будет не пассивным участником, а уникальным, важным и незаменимым специалистом, вносящим бесценный вклад в решение любого медицинского вопроса.

Структура олимпиады. В первую очередь стоит отметить важность как теоретической осведомленности ординатора, так и мастерства в манипуляционных навыках, если речь идет о ординаторе хирургического профиля. Но над всем этим по своей важности находится грамотное, адекватное и разумное слияние этих компонентов в деятельности будущих Профессионалов своего дела.

Общая структура теоретической части Олимпиады, по нашему мнению, должна состоять из двух больших блоков: один из которых по экстренной медицине, а второй – по плановой. Такое разделение представит перед участниками современное, приближенное к реальным клиническим ситуациям, положение медицинских специалистов разного профиля, и даже звеньев системы здравоохранения, с которыми сталкивается любой врач в условиях как скоропомощных, так и плановых стационаров.

Каждый из блоков будет представлен клиническими случаями, требующими привлечения специалистов следующих направлений: анестезиология и реаниматология, нейрохирургия и неврология, хирургия и гинекология, травматология, анестезиология и реанимация, лучевая диагностика и функциональная диагностика, терапия и кардиология. Такой пул специалистов выбран в связи с более обширным охватом компетенций в сфере диагностики и лечения различных соматических патологий. Отсюда, любой клинический случай включает в себя два этапа – диагностика и лечение. При этом, правилами не ограничено, а даже приветствуется коллегиальное обсуждение и принятие решений не только диагностических специальностей, но и всей команды специалистов.

Любой клинический случай представляется вводной информацией о случившемся (анамнез заболевания, жизни). После этого любые данные о пациенте выдаются дозированно, соответственно тому, что запросила команда и лишь в том объеме, в каком она заявила –

это позволит в полной мере оценить эффективность диагностических мероприятий и их целесообразность. На основании полученных диагностических данных (физикальных, инструментальных, лабораторных) команды коллегиально принимают решение о дальнейшей тактике лечения (в том числе первоочередности вмешательств, их объеме с обоснованием целесообразности), а также дообследования при необходимости.

Оценка диагностических и лечебных мероприятий должна основываться на клинических рекомендациях согласно патологии, а также международных гайдлайнах, тем самым расширяя кругозор будущих специалистов.

Что же касается практических навыков, мы считаем, необходимость любого ординатора в своем направлении владеть теми манипуляциями, без которых не проходит ни одного дня их нелегкого, но весьма важного труда. Раскрытие наиболее практически значимых навыков и обучение им становятся главной задачей, которой уделяется пристальное внимание в ряде проводимых исследований [5, 6, 7, 8]. Необходимость введения симуляционного курса в программу обучения клинических ординаторов в Российской Федерации для эффективной подготовки перед работой с пациентами и совершенствования навыков уже законодательно закреплена в Приказах Минздравсоцразвития РФ № 1475 н от 05.12.2011 [9], №585 н от 22.08.2013 [10]. Так, нейрохирург, который хоть раз бывал в приемном отделении, несомненно скажет, что без умения сделать трепанацию черепа он вряд ли кого-то смог бы спасти, а хирург без навыков формирования кишечного анастомоза вряд ли когда сможет осуществить в будущем панкреатодуоденальную резекцию, терапевт и кардиолог, которые не смогут увидеть признаки ОКС на ЭКГ вовремя, уже точно не выпишут своего пациента с положительной динамикой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в целях обучения молодых специалистов командной работе, повышения их профессионального уровня, организационного потенциала, определения наиболее уязвимых мест в учебном процессе мы предлагаем организацию Первой междисциплинарной Олимпиады для ординаторов на базе НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. С дальнейшей перспективой расширения возможности участия команд из других учреждений Москвы и даже РФ. Кроме того, Олимпиада будет способствовать обмену опытом и знаниями между ординаторами разных специальностей, ускорению обучения в подходах практического здравоохранения, и возможности формирования кадрового резерва лечебных учреждений в лице заинтересованных и мотивированных будущих докторов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Образование в цифрах: 2023: краткий статистический сборник / Т. А. Варламова, Л. М. Гохберг, О. К. Озерова и др.; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». — М.: НИУ ВШЭ, 2023.
2. Крылов В.В., Левченко О.В., Закондырин Д.Е. Практическая подготовка нейрохирургов в России. Часть 1. Проблемы и пути их решения. Нейрохирургия. 2017;(1):72-78.
3. Крылов В.В., Левченко О.В., Закондырин Д.Е. Практическая подготовка нейрохирургов в России. Часть 2. Опыт и перспективы. Нейрохирургия. 2017;(2):66-71.
4. Цыбусов Сергей Николаевич, Терентьев Игорь Георгиевич, Светозарский Сергей Николаевич Медицинское олимпиадное движение как путь в специальность // Медицинский альманах. 2013. №1 (25)

5. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 1475н от 05.12.2011 «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (ординатура)»
6. Лебедев В. В. Программа обучения клинических ординаторов по специальности «Нейрохирургия» //В.В. Лебедев, В. В. Крылов // Нейрохирургия. — 2003. —№3. — С. 60-65.
7. Приказ Минздравсоцразвития РФ №585н от 22.08.2013 «Об утверждении Порядка участия обучающихся по основным профессиональным образовательным программам и дополнительным профессиональным образовательным программам в оказании медицинской помощи гражданам и в фармацевтической деятельности»
8. Morey JC, Simon R, Jay GD, Wears RL, Salisbury M, Dukes KA, Berns SD. Error reduction and performance improvement in the emergency department through formal teamwork training: evaluation results of the MedTeams project. Health Serv Res. 2002;37:1553–1581. doi: 10.1111/1475-6773.01104.
9. Varpio L, Hall P, Lingard L, Schryer CF. Interprofessional communication and medical error: a reframing of research questions and approaches. Acad Med. 2008;83:76–81. doi: 10.1097/ACM.0b013e318183e67b.
10. Mauer U. M. Management of neurotrauma by surgeons and orthopedists in a military operational setting / U. M. Mauer, U. Kunz // J. Neurosurg. — 2010. — Vol. 28. — №5. P.E10

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОЙ АРГОНОВОЙ ПЛАЗМЫ В ЛЕЧЕНИИ РАН У ДЕТЕЙ

Организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы

Проектная команда: Громова А. А., Митиш В.А.[1], Мединский П.В., Налбандян Р.Т., Дворникова М. А.

1. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения ран сопровождает человечество на всем протяжении его существования [1]. Именно необходимость лечения раневых повреждений стала одной из причин зарождения хирургии как основополагающей медицинской дисциплины.

По данным ВОЗ, в мире тяжелые травмы и ранения получают около 10 млн человек, среди них более 750 тыс. пациентов с посттравматическими дефектами кожных покровов конечностей [2]. В Российской Федерации более 13 млн детей ежегодно получают травмы. Показатель детского травматизма остается достаточно высоким и колеблется от 75% до 133%. В структуре детского травматизма 60-68% приходится на бытовой, уличный травматизм составляет 32,6% (в основном, транспортный), около 6% – школьный травматизм, спортивный – 4,4%, прочие виды – 1,1% [3]. Среди всех травм в детском возрасте открытые повреждения составляют 12,3%. На долю первично-инфицированных ран среди них отводится 76%, на нагноившиеся – 24% [4]. С позиции выбора лечения и прогноза открытые повреждения конечностей считаются одними из самых тяжелых видов травм и составляют от 21% до 30% от всех повреждений. В детском возрасте на осложнения открытых повреждений мягких тканей и костей отводится от 12,5% до 33,4%, и к ним относятся интоксикация, раневая инфекция, замедленная консолидация костей и рубцовые деформации мягких тканей [5].

Исходя из вышесказанного, несмотря на постоянное развитие и улучшение методов лечения, позволяющих достигать все более высоких результатов в заживлении ран и предотвращении осложнений, в настоящее время остается множество нерешенных вопросов. Особое место занимают посттравматические раны с большим объемом повреждения мягких тканей, с вовлечением костных структур и гнойно-некротические раны различной этиологии.

В последние несколько десятилетий количество гнойно-некротических осложнений при лечении травматических ран удалось несколько снизить благодаря появлению новых методов хирургической обработки и послеоперационного ведения ран [6].

До сих пор во всем мире учеными ведутся поиски новых методик ведения ран, способных оказывать комплексное воздействие в различные фазы раневого процесса для ускорения элиминации патогенной микрофлоры и стимуляции репаративной регенерации. Современный подход к лечению ран и раневой инфекции основан на методе активного хирургического лечения и предполагает выполнение хирургической обработки, проведение местного лечения раневыми повязками и обработку различными способами дополнительного физического воздействия. На сегодняшний день существует широкий спектр физических мето-

дов воздействия: методы, основанные на изменении внешнего давления воздушной среды («вакуумная терапия», гипербарическая оксигенация); механических колебаний (обработка низкочастотным ультразвуком); электрического тока (электрофорез, электростимуляция); магнитного поля (низкочастотная магнитотерапия); на изменении температуры (криовоздействие); на использование электромагнитных колебаний оптического диапазона (лазерное излучение); водоструйных технологий (гидрохирургическая обработка) и плазменных технологий (низкотемпературная аргоновая плазма) (НАП) [5]. Среди всех перечисленных методов особое место занимает плазменная технология.

Научная новизна исследования:

1. Впервые будет разработана стратегия лечения пациентов детского возраста с тяжелыми повреждениями и гнойно-некротическими повреждениями мягких тканей с учетом применения низкотемпературной аргоновой плазмы.
2. Будут описаны особенности эффективности лечения ран НТАП у детей с помощью морфологического и микробиологического исследований.
3. Будут разработаны методические рекомендации по применению НТАП у детей.
4. Будет проведено проспективное рандомизированное исследование, по результатам которого будет установлено, что применение низкотемпературной аргоновой плазмы в лечение ран различной этиологии у детей значимо снижает сроки перехода патологического раневого процесса в фазу репарации и способствует сократить сроки к выполнению пластического замещения дефектов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В данной работе представлено улучшение эффективности хирургического лечения открытых повреждений мягких тканей и костей у детей на основе включения применения низкотемпературной аргоновой плазмы в процесс подготовки раневой поверхности к пластическим и реконструктивным этапам хирургического вмешательства. В ходе исследования были поставлены задачи:

1. Выявить особенности течения патологических процессов при раневых дефектах мягких тканей на фоне воздействия НТАП.
2. Оценить влияние НТАП на процессы заживления раневых дефектов мягких тканей, основываясь на изучении микробного пейзажа, иммуногистохимических и гистологических маркеров репаративной регенерации.
3. С учетом достигнутых результатов разработать и внедрить оптимальные и обоснованные алгоритмы предоперационной подготовки ран различной этиологии к реконструктивным и пластическим этапам с использованием низкотемпературной аргоновой плазмы.
4. Определить показания и противопоказания к применению НТАП у детей.
5. Провести сравнительный анализ результатов лечения ран с НТАП и без.

В саму работу вошли дети с раневыми дефектами различной этиологии и локализации. Общее количество исследуемых пациентов около 100 детей, включая пострадавших в террористических актах и войнах с минно-взрывной травмой.

Критерии включения:

1. Дети в возрасте от 0 до 18 лет.

2. Наличие раневого дефекта любой локализации, включая открытые переломы длинных трубчатых костей.

3. Наличие обширной раны осложненной хирургической инфекцией.

4. Наличие гнойно-некротических осложнений в области первично ушитой раны.

Этапы исследования.

1. Формирование базы данных пациентов, проходивших лечение на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» (НИИ НДХиТ). База будет включать в себя основные идентификационные и антропометрические параметры пациентов, данные клинического осмотра и локального статуса, данные о результатах первичного лечения, данные о результатах лечения в НИИ НДХиТ, данные об исходе и функциональных и косметических результатах. Объективизация результатов будет регистрироваться путем внесения в базу данных результатов цитологического и патогистологического исследования материалов, а также результатов микробиологического исследования.
2. Ретроспективный и проспективный анализ выборки пациентов.
3. Оценка результатов лечения и анализ осложнений.
4. Структурно-сравнительный анализ с использованием современных методов математической и статистической обработки.

Методы исследования:

1. Клинический осмотр, сбор анамнеза.
2. Лабораторные методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, микробиологический.
3. Инструментально-диагностические методы исследования: рентгенография, компьютерная томография.
4. Микробиологические исследования: классический микробиологические посевы раневого отделяемого, цитологические исследования мазков-отпечатков ран.
5. Статистический анализ.

Морфологический: иммуногистохимия, гистология, использование ПЦР диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ран и раневой инфекции имеет долгую историю, берущую свое начало со времен древних людей. Основные принципы тактики лечения были разработаны в течение XX столетия, и за это время были достигнуты значительные успехи в изучении этой проблемы. Лечение пострадавших с гнойно-некротическими осложнениями по настоящее время остается трудной задачей, для решения которой требуется комплексный подход. Появление новых современных перевязочных материалов, лекарственных средств, модернизированных аппаратов для дополнительных методов обработки ран положительно влияют на течение раневого процесса. Большие возможности для улучшения непосредственных результатов лечения ран открывает новая технология обработки ран – низкотемпературная аргоновая плазма. Описано множество работ по использованию низкотемпературной аргоновой плазмы в хирургической практике у взрослого населения. Разработка единой методики и подготовка рекомендаций по применению плазменного потока в условиях оказания помощи пациентам детского возраста является перспективным направлением. При выполнении данного исследования была впервые разработана стратегия лечения пациентов детского возраста с открытыми повреждениями мягких тканей и костей, в том числе осложненных хирургической инфекцией с учетом применения низкотемпературной аргоновой плазмы. На основании микробиологических и морфологических исследований доказана эффективность НТАП в снижении титра жизнеспособных микроорганизмов, ускорении сроков перехода патологического раневого процесса к неосложненному, что позволило сократить количество повторных хирургических обработок и в ранние сроки подготовить раневую поверхность к окончательным реконструктивным и пластическим операциям, что существенно сократило время пребывания пациентов в стационаре.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. А.Г. Орлов, А.Н. Липин, К.Л. Козлов. Лечение хронических ран – взгляд через века. Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5. С. 147 – 153.
2. Фисталь Э.Я. РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС И РЕЗУЛЬТАТЫ РАННЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБШИРНЫХ РАН – ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. 2016. Том 1, No 2, 2016 © ИНВХ Вестник неотложной и восстановительной хирургии
3. Гордова Людмила Дмитриевна. Совершенствование качества организации и оказания медицинской помощи детям, получившим травму, с целью снижения их инвалидности. Автореферат. Москва 2020
4. Применение гидрохирургических технологий в лечении обширных ран у детей. Методические рекомендации. Москва 2014. проф. Л.М. Рошаль, доц. В.А. Митиш, Р.Т. Налбандян, П.В. Мединский, проф. Н.В. Белобородова
5. Налбандян Р.Т.. Совершенствование хирургической обработки гнойно-некротических ран различной этиологии. Дис. канд. мед. наук. Москва. 2018. - 138 с.
6. Османов Камал Фахраддинович. Патогенетическое обоснование применения низкотемпературной плазмы для лечения ожогов: диссертация ... кандидата Медицинских наук: 14.03.03.- Санкт-Петербург, 2021

ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСГЕННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ГЛИОМЫ С6, СОДЕРЖАЩЕЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ БЕЛОК

Организация: ГБОУ Школа №2036, Москва

Проектная команда: Гуртовая Е.О.[1], Баженова Е.В., Габашвили А.Н.[2], Наместникова Д.Д., Губский И.Л., Саркисова В.А.

1. Ученица 11 «М» класса;
2. Кандидат биологических наук;

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно у 5-6 человек из 100 тысяч диагностируются первичные злокачественные опухоли головного мозга, из которых около 80% составляют злокачественные глиомы. Глиомы, наиболее распространенная группа первичных опухолей головного мозга, включает в себя астроцитомы, олигодендроглиомы и эпендимомы. Мультиформная глиобластома человека (МГЧ) – наиболее инвазивная низкодифференцированная опухоль глиального происхождения, характеризующаяся высокой скоростью деления опухолевых клеток и практически 100% рецидивированием после хирургической резекции.

МГЧ – это крайне гетерогенная и инвазивная опухоль, что объясняет низкую эффективность при терапии этого заболевания. Для клеток глиомы характерно разрастание вдоль сосудов и миграция через паренхиму в области мозга, удаленные от первичного очага. В процессе разрастания опухолевые клетки выходят из клеточного цикла, что обуславливает их устойчивость к терапии, нацеленной на быстро делящиеся клетки.

Известны взаимосвязанные факторы риска, приводящие к развитию МГЧ, такие как факторы риска окружающей среды (воздействие ионизирующего излучения, винилхлорида или пестицидов), а также курение и вредные факторы на производстве (нефтепереработка и производство синтетического каучука).

Более глубокое понимание патогенеза глиальных опухолей позволяет разрабатывать новые методы лечения и контроля этого заболевания, такие как дендритноклеточные вакцины, стволовые клетки, системы направленной доставки лекарств и многое другое. Для разработки подобных методов терапии важно иметь подходящие животные модели для проведения исследований *in vivo*. Одной из таких моделей является экспериментальная глиома крысы С6, очень близкая МГЧ по своим морфологии, характеру роста, а также спектру экспрессируемых генов. Наличие флуоресцентного аналитического сигнала в клетках глиомы существенно облегчает их визуализацию при помощи различных оптических методов, таких как флуоресцентная микроскопия или in vivo визуализация, что позволяет проводить более точную оценку изменений способности клеток глиомы к пролиферации и/или миграции в ответ на терапию. Таким образом, в свете описанного выше, клеточная линия глиомы со стабильной экспрессией флуоресцентного белка, представляет собой крайне полезный инструмент для моделирования опухолей *in vivo* и последующего изучения отклика опухолей на терапию.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ РАБОТЫ

Цель: получение и характеристика трансгенной клеточной линии низкодифференцированной глиомы С6, содержащей красный флуоресцентный белок.

Задачи:

1. Конструирование лентивирусного вектора, несущего гены, кодирующие красный флуоресцентный белок (red fluorescent protein, RFP), и определение титра вируса.
2. Получение трансгенной клеточной линии глиомы С6 с экспрессией генов, кодирующих RFP (С6-RFP).
3. Проведение сравнительного анализа скорости пролиферации клеток глиомы С6 и С6-RFP.
4. Исследование клеток глиомы С6-RFP in vivo (получение гистологических срезов мозга крысы, визуализации клеток опухоли).

Гипотеза исследования: наличие трансгенной последовательности, кодирующей красный флуоресцентный белок в клетках глиомы С6, может влиять на скорость деления клеток.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

2.1. Глиомы высокой степени злокачественности.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), злокачественные глиомы подразделяются на опухоли III, а также опухоли IV степени злокачественности, такие как МГЧ [1]. Заболеваемость злокачественными глиомами в США оценивается примерно в 3:100000, ежегодно диагностируется более 10 000 случаев. Средний возраст пациента на момент постановки диагноза составляет 64 года. [2]. За последние 20 лет заболеваемость несколько возросла, главным образом из-за улучшения рентгенологической диагностики, особенно у пожилых людей [3]. Что касается лечения, опухоли III и IV степени находятся в одной группе и лечатся аналогично.

Клинически у пациентов с МГЧ могут наблюдаться головные боли, очаговый неврологический дефицит, спутанность сознания, потеря памяти, изменения личности, судороги. Диагностика заболевания и определение ответа на лечение производятся с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и использования дополнительных технологий [4].

В настоящее время обширная хирургическая резекция совместно с лучевой терапией и сопутствующей химиотерапией является стандартом лечения пациентов моложе 70 лет с впервые диагностированной МГЧ. Однако как правило, рецидив заболевания все равно происходит, несмотря на стандартное лечение. МГЧ остается неизлечимым заболеванием с неутешительным прогнозом: выживаемость пациентов составляет 15 месяцев с момента постановки диагноза, а средняя выживаемость 3,3% через 2 года и 1,2% через 3 года [5].

Наличие стволоподобных клеток в популяции клеток глиомы способствует возникновению устойчивости опухоли к лучевой терапии посредством активации путей ответа на повреждение ДНК. Кроме того, глиомы устойчивы к стандартной химиотерапии.

Текущие усилия в лечении МГЧ направлены разработку персонифицированной терапии путем блокирования основных сигнальных путей при глиомагенезе, преодоления приобретенной резистентности и обеспечения проникновения лекарственных средств через гематоэнцефалический барьер. Для проведения доклинических исследований препаратов для терапии глиом часто используются животные модели.

2.2. Клетки экспериментальной глиомы крысы С6.

Экспериментальная глиома крысы С6 – это популярная модель для in vivo исследований глиомы. Клеточная линия С6 является золотым стандартом для изучения глиом, обеспечивая моделирование МГЧ на крысах. Было доказано, что рост и развитие опухоли сопровождается изменениями в окружающих ее тканях. Эти изменения создают благоприятную обстановку для развития опухоли и дают ей эволюционное преимущество [6].

Клеточная линия С6 была получена в конце 1960-х годов из глиальной опухоли крыс Wistar-Furth, у которых канцерогенез индуцировали методом инъекции в головной мозг N,N´-нитрозометил-мочевины, продолжает оставаться одной из наиболее популярных линий для моделирования глиомы [7]. Морфологически С6 представляют собой веретеновидные, фибробластоподобные клетки. Как правило, после имплантации в головной мозг крысы, рост опухоли можно зафиксировать при помощи МРТ уже через 5-7 дней [8]. Было показано, что подобно клеткам МГЧ, клетки глиомы С6 экспрессирует разнообразные белки, факторы роста и/или их рецепторы, которые представляют собой мишени для исследования опухолей [9].

Клетки С6 часто генетически модифицируют различными способами перед тем как смоделировать опухоль. Одним из самых популярных методов подобной модификации является введение в клетки генов, кодирующих флуоресцентные белки.

2.3. Флуоресцентные белки.

Крупным прорывом в разработке биологических флуоресцентных зондов в прошлом веке стало открытие зеленого флуоресцентного белка (GFP) и его гомологов в 1990-х годах. GFP-подобные белки образуют хромофорную группу внутри белковой глобулы без посторонней помощи. Природные и сконструированные белки семейства GFP могут образовывать разнообразные хромофоры, излучающие свет в разных областях спектра, от фиолетового до дальне-красного (приложение 1). Таким образом, они представляют собой метку, которая полностью закодирована в одном гене. Когда GFP находится под контролем интересующих промоторов генов, можно проследить за их активацией в живых организмах. Слившись с GFP, белки-мишени становятся видимыми в живых клетках [10]. GFP-подобные белки были найдены у животных многих систематических групп [11].

На начальных стадиях изучения флуоресцентных белков особый интерес был в получении красных и дальне-красных флуоресцентных белков. Из-за характеристик поглощения света кожей и гемоглобином именно дальне-красное излучение лучше всего проникает сквозь ткани животных. Красный флуоресцентный белок, используемый для модификации клеток С6 в данной работе, изначально был получен из морского растения под названием Discosoma. В дальнейшем, разные варианты этого белка были получены методом направленного мутагенеза [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Сборка вируса прошла успешно, и вирус функционально активен, так как процент флуоресцирующих клеток увеличивается с увеличением объема вирусного стока, использовавшегося для заражения клеток. Титр вируса составил не менее 3х106 вирусных частиц на мл.
2. В результате заражения клеток лентивирусом, несущим трансгенную последовательность RFP, была получена трансгенная клеточная линия С6-RFP, и наличие красного флуоресцентного белка в этих клетках было детектировано с помощью метода флуоресцентной микроскопии.

3. Был проведен сравнительный анализ пролиферации клеток, который подтвердил установленную нами гипотезу: наличие трансгенной последовательности, кодирующей красный флуоресцентный белок, в клетках глиомы С6 влияет на скорость деления клеток.
4. После анализа результатов имплантации клеток в головной мозг крысы сделан вывод, что полученные клетки не обладают иммуногенностью и успешно приживаются в головном мозге крысы с последующим формированием опухоли.

Результатом нашей работы является воспроизводимая методика получения клеточной линии, которую можно использовать для разработки новых методов лечения и контроля такого заболевания, как МГЧ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Brat, D.J., et al., Newly codified glial neoplasms of the 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: angiocentric glioma, pilomyxoid astrocytoma and pituicytoma. Brain Pathol, 2007. 17(3): p. 319-24.
2. Ostrom, Q.T., et al., CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. Neuro Oncol, 2013. 15 Suppl 2(Suppl 2): p. ii1-56.
3. McNeill, K.A., Epidemiology of Brain Tumors. Neurol Clin, 2016. 34(4): p. 981-998.
4. Wen, P.Y. and S. Kesari, Malignant gliomas in adults. N Engl J Med, 2008. 359(5): p. 492-507.
5. Oike, T., et al., Radiotherapy plus concomitant adjuvant temozolomide for glioblastoma: Japanese mono-institutional results. PLoS One, 2013. 8(11): p. e78943.
6. Silantyev, A.S., et al., Proteomic dataset: Profiling of glioma C6 and astrocytes rat cell lines before and after co-cultivation. Data Brief, 2021. 39: p. 107658.
7. Benda, P., et al., Differentiated rat glial cell strain in tissue culture. Science, 1968. 161(3839): p. 370-1.
8. Le, T.N.T., et al., Characterization of an Orthotopic Rat Model of Glioblastoma Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Bioluminescence Imaging. Tomography, 2018. 4(2): p. 55-65.
9. Auguste, P., et al., Inhibition of fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor activity in glioma cells impedes tumor growth by both angiogenesis-dependent and -independent mechanisms. Cancer Res, 2001. 61(4): p. 1717-26.
10. Lukyanov, K.A., Fluorescent proteins for a brighter science. Biochem Biophys Res Commun, 2022. 633: p. 29-32.
11. С.А. Лукьянов, Флуоресцентные белки: природное разнообразие и применение в биомедицинских исследованиях. Открытая лекция, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2015.
12. Bevis, B.J. and B.S. Glick, Rapidly maturing variants of the Discosoma red fluorescent protein (DsRed). Nat Biotechnol, 2002. 20(1): p. 83-7.
13. В.В. Гринев, Д.В.П., И.Н. Северин, М.П. Потапнев, Генетическая модификация клеток человека с помощью лентивирусной трансдукции in vitro и ex vivo Методическое пособие для студентов, магистрантов и аспирантов биологического факультета, 2010.

НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ВЫСОКОКОНТРАСТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КАПИЛЛЯРНОЙ СЕТИ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ НА ОСНОВЕ ВИДЕОКАПИЛЛЯРОСКОПИИ

Организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-технологический центр уникального приборостроения Российской академии наук; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет); Институт персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Проектная команда: Гурылева А.В.[1], Мачихин А.С., Орлова Е.В., Куликова Е.Д., Габриелян Г.А., Волков М.В., Букова В.И., Смирнова Л.М., Секачева М.И., Олисова О.Ю, Лысова К.А., Орлова Л.О., Гаева М.С.

1. Научный сотрудник лаборатории акустооптической спектроскопии.

ВВЕДЕНИЕ

По данным отчета «Мировая статистика здравоохранения», опубликованного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2023 году, неинфекционные заболевания (НИЗ) остаются основной причиной смертности населения, и число случаев преждевременной смерти и инвалидности от НИЗ по всему миру неуклонно растет в течении последних 20 лет [1]. В задачу 3.4 Целей устойчивого развития Организации Объединенных Наций [2], заключающуюся в сокращении преждевременной смертности на треть к 2030 году по сравнению с уровнем 2015 года, включены четыре основных НИЗ: сердечно-сосудистые заболевания, раковые и хронические респираторные заболевания и диабет [3], и второй по распространенности группой НИЗ являются онкологические заболевания. Бремя онкологических заболеваний может быть снижено за счет раннего выявления рака и оказания пациентам надлежащего лечения и ухода. Многие виды рака поддаются излечению с высокой вероятностью успеха при условии их выявления на ранних стадиях и проведения надлежащей терапии [4]. По различным данным от 13 до 25% от общего количества онкологических заболеваний составляют злокачественные новообразования кожного покрова, являясь одними из наиболее распространенных и быстро растущих видов рака [5]. Исследования ряда ведущих мировых научных групп направлены на изучение патогенеза, разработку лекарств и мер профилактики раковых заболеваний кожи [6-8].

Классическая диагностика рака кожи включает гистологический метод, являющийся «золотым стандартом» анализа, и цитологию мазков, позволяющую верифицировать диагноз. Основными недостатками этих методов являются отсроченность получения результатов, появление ятрогенной травмы при диагностической или лечебно-диагностической тотальной биопсии с последующим формированием рубцовой деформации кожи, что осо-

бенно нежелательно, учитывая наиболее частую локализацию на открытых участках кожи с преобладанием на таких социально значимых областях как нос, лобно-височная область и др.

Неинвазивные методы диагностики позволяют в кратчайшие сроки и без оперативных вмешательств верифицировать диагноз и определить дальнейшую тактику лечебно-диагностических мероприятий [9]. Ведущее место в неинвазивной диагностике широкого спектра патологических состояний кожного покрова, в том числе дифференцировании злокачественных и доброкачественных новообразований кожи, занимает дерматоскопия [10, 11]. Однако несмотря на то, что специфические дерматоскопические критерии четко определены для различных типов раков кожи [12, 13] и широко применяются в клинической практике, интерпретация дерматоскопических данных все еще оказывается неоднозначной.

Малая контрастность сосудов на дерматологических изображениях особенно на ранних стадия развития опухоли и, как следствие, сложность распознавания и интерпретации дерматоскопических признаков приводят к тому, что правильность постановки диагноза во многом зависит от навыков врача и наличия значительного опыта работы в дерматоонкологии. Дифференциация злокачественных и доброкачественных образований кожи бывает затруднительна даже для специалистов по раку кожи. Частота ошибок в диагностике достигает 26% [14], что повышает интерес к более объективным методам и средствам диагностики. Усовершенствование именно неинвазивных методов диагностики опухолей кожи, повышение их чувствительности и специфичности позволит более точно и на ранних этапах диагностировать новообразования, сократить количество неоправданных оперативных вмешательств.

Сосудистые структуры, анализ которых, в том числе, используется в дерматоскопии, играют существенную роль в патогенезе злокачественных опухолей кожи. Значение сосудистых структур в онкогенезе объясняется патогенетическими характеристиками опухолей. Скорость роста и непосредственный размер опухоли определяет способность опухоли доставлять количество крови, необходимое для обеспечения метаболических потребностей ее клеток, поэтому опухоль может иметь признаки неоваскуляризации и усиления кровотока. Это явление часто обнаруживают в базальноклеточных карциномах кожи, клиническое строение которых часто характеризуется телеангиэктазиями. Другие опухоли клинически могут не иметь признаков повышения кровоснабжения, однако сосуды небольшого диаметра в более глубоких слоях кожи в них также присутствуют [15, 16].

Существуют различные методы для неинвазивной визуализации сосудистой сети, в том числе высокочастотная ультразвуковая [17] и фотоакустическая визуализация [18], оптическая когерентная томография [19], видеокапилляроскопия [20], методы, основанные на адаптивной фильтрации светлопольных изображений тканей [21] и т.д. Недостатками существующих методов являются необходимость использования подкрашивающих веществ, высокая чувствительность к движениям пациента, и как следствие, сложность реализации метода на рельефных участках тела, таких как крылья носа, скулы, ключицы и т.д. Видеокапилляроскопия [22] свободна от перечисленных недостатков и отличается простотой реализации программно-аппаратной части метода и информативностью представляемых данных, однако не применялась для диагностики новообразований кожи. Настоящая работа посвящена разработке метода и аппаратно-программного обеспечения высококонтрастной визуализацией сосудов новообразований кожи с помощью видеокапилляроскопии.

Методическое и аппаратно-программное обеспечение предлагаемого метода диагностики новообразований кожи.

1.1. Видеокапилляроскопия для диагностики новообразований кожи.

Архитектоника микроциркуляторного русла имеет большое значение в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований кожи. Кровоснабжение кожи обеспечивают глубокие сосудистые сплетения вокруг кожных желез и поверхностные сосудистые сплетения в сосочковой дерме. Рост кожных сосудов происходит во время эмбриогенеза и регулируется несколькими растворимыми ангиогенными и антиангиогенными факторами [23]. Размер и форма сосудов остаются неизменными при наличии баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами. Ангиогенез, стимулируемый гипоксией и воспалением, неизбежно сопровождает рост опухоли. Расширение сосудистой сети раковой ткани обеспечивает рост опухоли и непрерывное кровообращение между опухолью и сосудистой системой хозяина, без ангиогенеза раковые образования не метастазируют и их размеры не превышают 1-2 мм [24].

Микрососуды сердечно-сосудистой системы мгновенно реагируют на внешние воздействия и внутренние изменения в организме, поэтому их характеристики являются значимыми диагностическими параметрами для ряда практических медицинских задач в онкологии, аллергологии, эндокринологии и др. [25–28]. Состояние микрососудов характеризуется морфологическими и динамическими параметрами, в том числе формой, толщиной, плотностью сосудов, их взаимным расположение, скоростью кровотока и т.д. [29,30]. Существуют различные методы количественного и качественного анализа указанных параметров в том числе оптическая микроскопия, лазерная спекл-контрастная визуализация, лазерная допплеровская визуализация перфузии и оптическая когерентная томография, видеокапилляроскопия и пр. [31–33]. Ввиду простоты реализации и значительного объема получаемой информации все большее распространение получают видеокапиляроскопические исследования.

Видеокапилляроскопия представляет собой неинвазивный оптический метод визуализации сосудов и капилляров. Метод заключается в регистрации изображений кожи с высокой частотой кадров и пространственным разрешением [22] и последующей цифровой обработке, отображающей временные изменения интенсивности отраженного от кожи излучения, вызванные кровообращением, и позволяющей получить карты сосудов, рассчитать скорость кровотока в сосудах, а также определить гемодинамические параметры. Карты сосудов содержат в себя данные о пространственном распределении сосудистых структур в исследуемой области и представляются собой черно-белые контрастные изображения сосудистых рисунков. Гемодинамические параметры рассчитываются при анализе сигнала фотоплетизмограммы, представляющего собой изменение наполненности кровью тканей исследуемой области, или перфузии, во времени [34].

Наиболее развита видеокапилляроскопия ногтевого ложа из-за близости расположения сосудов этой области к поверхности кожи, что обеспечивает высокий контраст получаемых карт сосудов, а также удобства технической реализации съемки [35]. При этом для диагностики новообразований представляют интерес методы измерений, позволяющие исследовать микроциркуляцию кожи произвольных частей тела, однако контрастность получаемых карт и, как следствие, точность измерения параметров вне ногтевого ложа зачастую ниже ввиду другого расположения сосудов, пигментных образований, наличия волос и пр.[36]. Для преодоления этого ограничения в рамках проекта была разработана экспериментальная установка и методика съемки и обработки данных, позволяющая получать карты сосудов практические любых частей тела. При этом вопрос широкого распространения видеокапилляроскопии в клинической практике в значительной степени зависит от возможности использовать метод с минимальной зависимостью от опыта опе-

ратора, поэтому регистрация и обработка данных осуществляется посредством программного обеспечения с интерфейсом пользователя.

1.2. Аппаратное обеспечение метода диагностики новообразований кожи.

Разработанная установка включает в себя изображающую и осветительную систему. Осветительная система состоит из монохроматического диодного источника излучения мощностью 5 Вт и с длиной волны 532 нм, обеспечивающего равномерную подсветку исследуемого участка кожи и оснащенного конденсорной линзой и источником питания для плавной регулировки интенсивности. Изображающая система включает микроскоп с большим рабочим расстоянием, составляющим 76 мм при увеличении 1.5×, и скоростную цифровую RGB-камерой с КМОП-матрицей, подключаемой к компьютеру через Ethernet порт. Принципиальная схема установки представлена на рисунке 1.

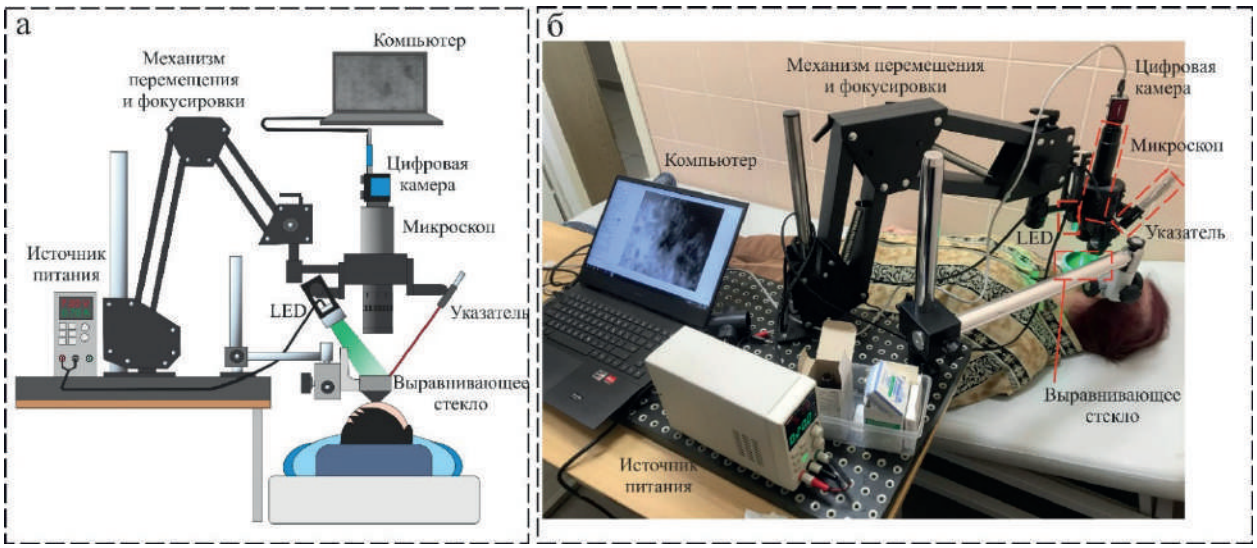


Рисунок 1 — Схема стенда (а) и его экспериментальная апробация (б).

Тубус микроскопа для удобства трехмерного позиционирования и фокусировки устанавливался на штатив с пятью степенями свободы. Для обеспечения равномерного качества карты сосудов по всему кадру поверхность кожи выравнивалась при помощи стеклянной пластины толщиной 2,5 мм. Размер линейного поля зрения в пространстве предметов составлял 2×1.5 мм. Съемка проводилась в течение 20 секунд с частотой кадров 60 Гц. Последующая цифровая обработка полученных данных осуществлялась в разработанном программном обеспечении на платформе MATLAB.

Программное обеспечение метода диагностики новообразований кожи.

1.3.1. Алгоритм цифровой обработки изображений.

Разработанный алгоритм цифровой обработки, основные этапы которой приведены на рисунке 2, зарегистрированных монохромных серий изображений $I_0(x, y, n)$, $x = \overline{1, X}$, $y = \overline{1, Y}$, $n = \overline{1, N}$, включает в себя предварительную обработку, пространственно-временной анализ изображений для построения карт сосудов, а также расчет гемодинамических параметров микроциркуляции [37].

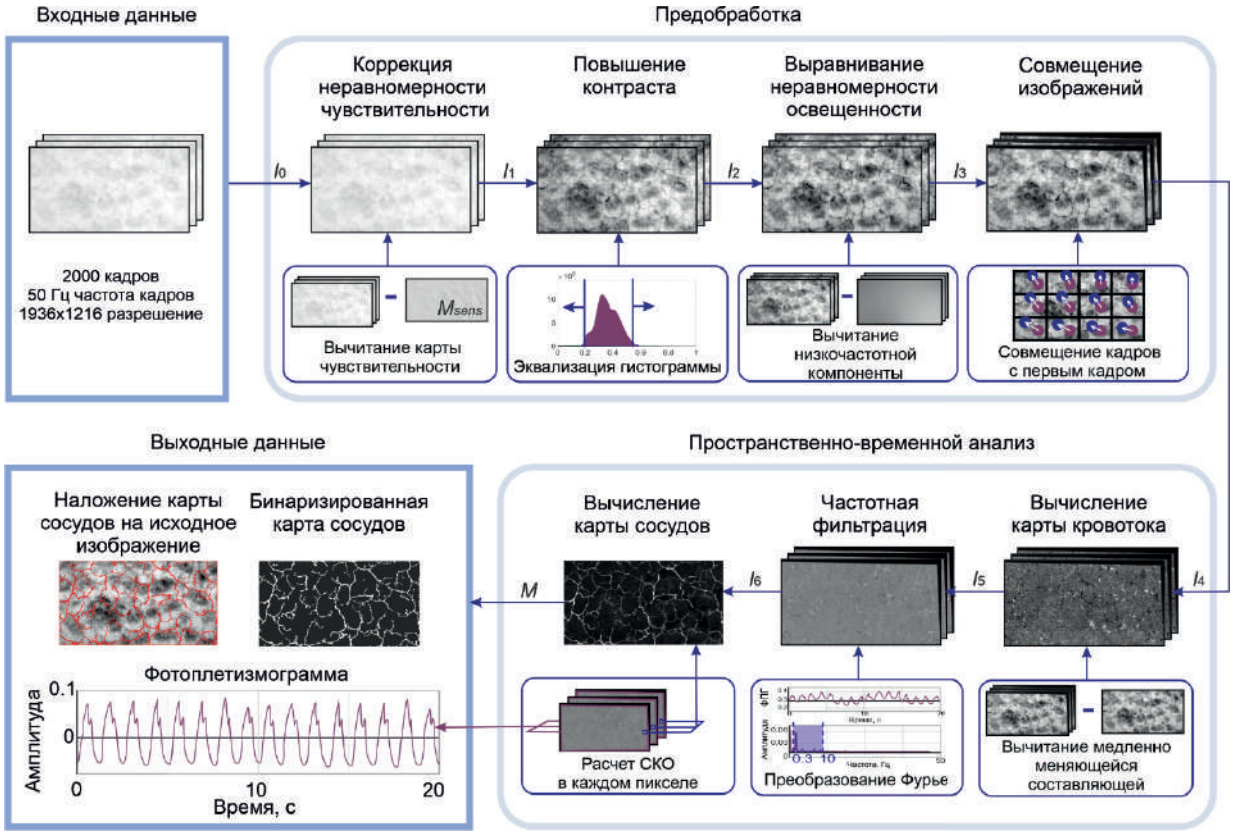


Рисунок 2 — Алгоритм цифровой обработки изображений для задач видеокапилляроскопии.

Первым этапом предварительной обработки является коррекция неравномерности чувствительности приемника излучения. Чувствительность отдельных элементов приемника излучения отличается пространственной неравномерностью, ведущей к искажениям регистрируемого изображения. Для коррекции чувствительности проводится съемка белой равномерной диффузно отражающей размещенной вне фокуса пластины, смещаемой во время регистрации в перпендикулярной оптической оси микроскопа плоскости. Полученная последовательность из N_{ref}=1000 изображений $I_{ref,\ raw}(x,y,n)$ усредняется согласно:

$$I_{mean,\ sens}(x,y) = \frac{1}{N_{ref}-1} \cdot \sum_{n=1}^{N_{ref}} I_{ref,\ raw,n}(x,y). \quad (1)$$

Далее определяется низкочастотная компонента $I_{mean,\ sens}(x,y)$ с помощью сглаживания изображения двумерным фильтром Гаусса со стандартным отклонением σ_{sens}=20. Вычисленное изображение $I_{Gauss,\ mean,\ sens}(x,y)$ вычитается из $I_{mean,\ sens}(x,y)$ для получения карты чувствительности $M_{sens}(x,y)$:

$$M_{sens}(x,y) = \frac{I_{mean,\ sens}(x,y) - I_{Gauss,\ mean,\ sens}(x,y)}{I_{mean,\ sens}(x,y)}. \quad (2)$$

Карта чувствительности используется для устранения влияния пространственной неравномерности квантовой эффективности приемника излучения на исходные изображения $I_0(x, y, n)$ в соответствии с выражением:

$$I_1(x, y, n) = \left(1 - M_{sens}(x, y)\right) \cdot I_0(x, y, n). \quad (3)$$

В рамках предобработки проводится повышение контрастности кадров приведением значений интенсивности пикселей изображений из $I_1(x, y, n)$ к диапазону от 0 до 1 с исключением шумовой составляющей и засвеченных пикселей. При этом границы значений интенсивности пикселей, определяющие исключаемые пиксели, вычисляются по общей для всех последовательности изображений гистограмме.

Коррекция неравномерности чувствительности обеспечивается вычитанием низкочастотной компоненты $I_{2,\ Gauss}(x, y, n)$ каждого из изображений, получаемой с помощью двумерной гауссовой фильтрацией со стандартным отклонением σ. При выражении σ через размер стороны изображения следует выбирать значения σ от 2 до 10 % от количества пикселей наибольшей стороны изображения для стандартных форматов.

$$I_3(x, y, n) = I_2(x, y, n) - I_{2,\ Gauss}(x, y, n) + 0{,}5. \quad (4)$$

Слагаемое 0,5 используется для смещения после вычитания низкочастотной компоненты значений интенсивности пикселей в $I_3(x, y, n)$ к исходному диапазону в $I_2(x, y, n)$.

После предобработки должен проводиться пространственно-временной анализ последовательности изображений, заключающийся в выделении на изображениях пикселей, относящихся к кровеносной системе, по периодическому изменению их интенсивности. Неизбежные микросмещения исследуемого участка относительно изображающей системы от кадра к кадру из-за дыхания, пульсации крупных сосудов, непроизвольных мышечных сокращений и вибраций стола вследствие движений оператора снижают качество восстановления карты сосудов и определения динамических параметров кровотока. Для устранения указанного недостатка проводится один из ключевых этапов предобработки – совмещение кадров последовательности. Для каждого кадра с помощью алгоритма *GeFolki* [38], реализующего на основе определения оптического потока поиск матрицы попиксельной трансформации текущего изображения к эталонному, в качестве которого используется первый кадр последовательности. Скорректированные согласно найденной матрице кадры представляются собой последовательность улучшенных и пространственно совмещенных изображений $I_4(x, y, n)$.

Области изображений $I_4(x, y, n)$ относящиеся к кровеносной системе, характеризуются периодическим изменением интенсивности пикселей от кадра к кадру. Амплитуда таких изменений пропорциональна количеству артериальной крови, достигающей визуализируемой зоны. Изменение интенсивности пикселей остальных областей вызвано только шумовой составляющей и незначительно. Для разделения полезного сигнала и шума определяется мало изменяющаяся во времени низкочастотная составляющая фона, не связанного с деятельностью сердечно-сосудистой системы, путем усреднения изображений за время *t*, значительно превышающее период сердечных сокращений:

$$I_{background,n}(x,y) = \frac{1}{N-1} \cdot \sum_{n-(f\cdot t/2)}^{n+(f\cdot t/2)} I_{4,n}(x,y). \quad (5)$$

Фоновые изображения $I_{noise,n}(x,y)$ затем вычитаются из $I_4(x,y,n)$, что позволяет получить последовательность изображений кровотока $I_5(x,y,n)$:

$$I_5(x,y,n) = I_4(x,y,n) - I_{background,,n}(x,y) + 0{,}5. \quad (6)$$

Полученная последовательность изображений $I_5(x,y,n)$содержит компоненту, отвечающую за неравномерно изменяющуюся во времени освещенность, шумовую составляющую, а также полезный сигнал $I_6(x,y,n)$, связанный с кровотоком. Отделение последней компоненты от остальных проводится с помощью пространственно-временного анализа. Временной сигнал в каждом пикселе подвергается преобразованию Фурье и фильтрации полученного спектра в диапазоне частот 0,3-10 Гц, относящихся к деятельности кровеносной системы [39].

С помощью определения стандартного отклонения значений интенсивности пикселей в $I_6(x,y,n)$, вычисляется карта сосудов :

$$M(x,y) = \sqrt{\left(\frac{1}{N-1} \cdot \sum_{n=1}^{N} (I_{6,n}(x,y) - \frac{1}{N} \cdot \sum_{\mathrm{n}=1}^{N} I_{6,n}(x,y))^2\right)}. \quad (7)$$

Неизменные во времени свободные от крови ткани изображаются черным фоном, а области потока крови с периодическим изменением во времени визуализируются ярким белым рисунком. Для последующей морфологической обработки карта $M(x,y)$ может быть подвергнута бинаризации с помощью метода Оцу [40].

1.3.2. Приложение с пользовательским интерфейсом.

На основе разработанных алгоритмов было создано программное обеспечение обеспечивающее удобное взаимодействие оператора с разработанной установкой и проведение анализа зарегистрированных данных.

Левая панель приложения включает элементы для осуществления настроек для различных блоков программного обеспечения: блока для управления аппаратными средствами, блока для обеспечения обработки данных, блока общих настроек, индикаторов прогресса выполнения операции и просмотра событий. Правая панель система служит для предварительного просмотра и отображения данных регистрируемых изображений, а также для демонстрации результатов обработки изображений, т.е. визуализации пространственного распределения капиллярной сети исследуемого участка кожи, а также гемодинамических параметров (фотоплетизмограммы, скорости кровотока и т.д.).

Алгоритм проведения записи изображений позволяет использовать предустановленные настройки камеры, и для получения удовлетворительного качества снимков осуществлять только программную регулировку яркости подсветки. Интерфейс модуля регистрации изображения приведен на рисунке 3.

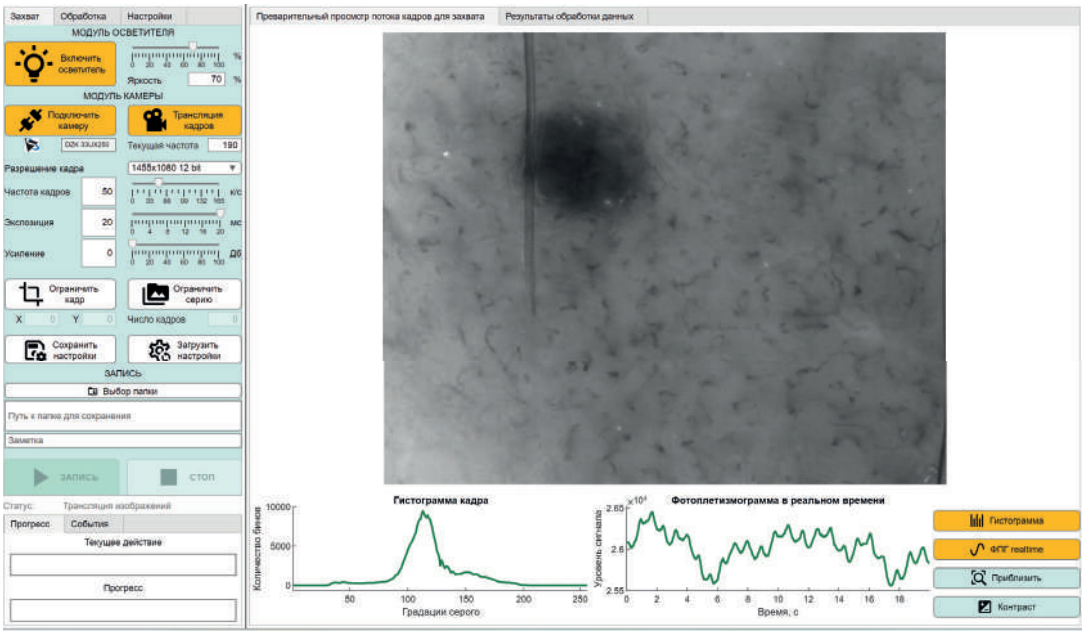


Рисунок 3 — Демонстрация работы модуля регистрации изображений.

Обработка зарегистрированных изображений осуществляет согласно алгоритму, описанному в пункте 1.3.1, при этом в ходе отладки системы были определены параметры, обеспечивающие одновременно высокую скорость вычислений, контрастность и информативность карт сосудов, а также минимальное количество артефактов на изображениях, и далее закреплены в качестве настроек обработки «по умолчанию», которые могут быть изменены оператором при необходимости. Результатом обработки последовательности кадров являются карты сосудов, фотоплетизмограммы, описывающие изменение наполненности кровью исследуемой области во времени, а также статистические величины, характеризующие гемодинамические параметры ткани и карты сосудов. Пример результаты работы алгоритма приведен на рисунке 4.

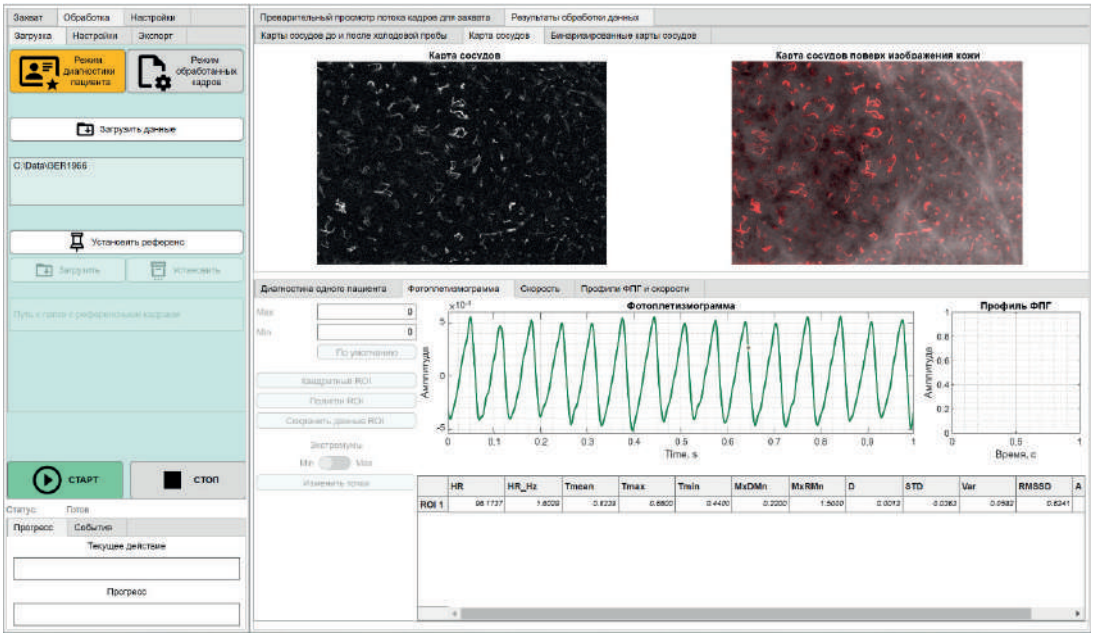


Рисунок 4 — Внешний вид интерфейса разработанного программного обеспечения после завершения цикла обработки данных.

Дальнейшее развитие проекта предполагает пополнение баз данных капиллярных сетей для различных типов новообразований кожи, привлечение нейросетевых технологий для их анализа и доработку аппаратного обеспечения до портативного устройства

Несмотря на то, что было предложено значительное количество работ, посвященное использованию нейросетей и глубокого обучения для распознавания типов новообразований кожи по цветным, спектральным, тепловизионным и другим типам изображений, все еще существует предел улучшения производительности как для сегментации, так и для классификации поражений кожи. При этом карты сосудов, получаемые с помощью метода капилляроскопии, с одной стороны несут уникальные, ценные диагностические данные, с другой стороны, не рассматривались с точки зрения материала для применения технологий искусственного интеллекта. Обучение по размеченным снимкам и идентификация характерных сосудистых рисунков с применение таких технологий представляет крайне перспективным направлением развития проекта.

В настоящее время ведется работа по доработке системы и обеспечения ее компактности и мобильности при сохранении высокого качества регистрируемых карт сосудов и доступности устройства. Следующая реализация системы планируется в виде портативного устройства с возможностью проведения видеокапилляроскопического исследования, соответствующего массогабаритным характеристикам дерматоскопа. Разработка соответствующих оптико-механических и электронных узлов в настоящее время ведется в НТЦ УП РАН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проекта впервые в отечественной и мировой научно-технической медицинской практике предложен метод высококонтрастной визуализации сосудистых структур новообразований кожи на основе видеокапилляроскопии для последующего анализа их патогенеза по морфологии капиллярных сетей. Разработана экспериментальная установка регистрации, а также алгоритмы цифровой обработки изображений и созданное на их основе программное обеспечение с пользовательским интерфейсом. Для апробации в реальных условиях предложенного аппаратно-программного и методического комплекса проведено клиническое исследование. Экспериментальная апробация показала возможность выявления характерных сосудистых морфологических признаков новообразований кожи по полученным с помощью разработанного метода картам сосудов.

Предложенный подход обладает следующими преимуществами для изучения патогенеза новообразований и их лечения:

- высокая информативность и удобство интерпретации получаемых данных обеспечивают повышение качества и объективности проведения дифференциальной диагностики подозрительных новообразований кожи и, как следствие, позволяют избежать неоправданных биопсий, а в случае оперативного вмешательства определять поля резекции и глубину инвазии, что гарантирует проведение щадящего иссечения, особенно в социально значимых областях лица таких как нос, лобно-височная область и др.;
- возможность высококонтрастной визуализации сосудистых структур не только в области новообразования, но и в окружающих мягких тканях, обеспечивает дополнительные диагностические данные и повышает надежность и точность проводимой диагностики;
- возможность высококонтрастной визуализации даже мелких сосудистых структур расширяет возможности для раннего выявления злокачественных новообразований,

значительно повышающего качество жизни пациентов, позволяющего использовать более дешевые методы лечения и увеличивающего шансы пациента на выживание;
- неинвазивный характер и скорость проведения анализа позволяют проводить многократные исследования в ходе наблюдения пациентов после удаления опухоли для выявления рецидивов на ранних стадиях;
- оригинальная конструкция и алгоритмы обработки обеспечивают проведение измерений в произвольной части тела с одинаковым качеством получаемых данных.

Созданная установка, как и разрабатываемая портативная ее версия, отличается простотой и доступностью технической реализации, а разработанное программное обеспечение удобством использования.

Предложенный комплекс методов и средств диагностики новообразований может дополнить широко используемые в клинической практике дерматоскопические методы и повысить точность диагностических процедур. Кроме того, комплекс пригоден для мониторинга многих заболеваний кожи, показателем наличия и степени тяжести которых являются морфологические изменения сосудистых структур и гемодинамических параметров кожи.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323 (accessed: 20.05.2023).
2. Health - United Nations Sustainable Development [Electronic resource]. URL: https://www.un.org/sustainabledevelopment/health/ (accessed: 20.05.2023).
3. Bennett J.E. et al. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4 // The Lancet. Elsevier, 2018. Vol. 392, № 10152. P. 1072–1088.
4. Рак [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer (accessed: 31.10.2023).
5. Nasir M. et al. An improved strategy for skin lesion detection and classification using uniform segmentation and feature selection based approach // Microsc Res Tech. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. Vol. 81, № 6. P. 528–543.
6. Gessert N. et al. Skin lesion classification using ensembles of multi-resolution EfficientNets with meta data // MethodsX. Elsevier, 2020. Vol. 7. P. 100864.
7. Javed R. et al. A comparative study of features selection for skin lesion detection from dermoscopic images // Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics. Springer, 2020. Vol. 9, № 1. P. 1–13.
8. Fania L. et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches // Biomedicines 2020, Vol. 8, Page 449. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2020. Vol. 8, № 11. P. 449.
9. Ильгизаровна И.Н. et al. Неинвазивные методы диагностики базальноклеточного рака кожи // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2010. Vol. 5, № 1.
10. Argenziano G., Soyer H.P. Dermoscopy of pigmented skin lesions--a valuable tool for early diagnosis of melanoma // Lancet Oncol. Lancet Oncol, 2001. Vol. 2, № 7. P. 443–449.

11. Zalaudek I. et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors // J Am Acad Dermatol. J Am Acad Dermatol, 2010. Vol. 63, № 3. P. 361–374.
12. Lallas A. et al. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma // Dermatol Pract Concept. Dermatol Pract Concept, 2014. Vol. 4, № 3.
13. Reiter O. et al. Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review // J Am Acad Dermatol. J Am Acad Dermatol, 2021. Vol. 85, № 3. P. 653–664.
14. Rocha L.K.F.L. et al. Confocal microscopy, dermoscopy, and histopathology features of atypical intraepidermal melanocytic proliferations associated with evolution to melanoma in situ // Int J Dermatol. Int J Dermatol, 2022. Vol. 61, № 2. P. 167–174.
15. Argenziano G. et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study // Arch Dermatol. Arch Dermatol, 2004. Vol. 140, № 12. P. 1485–1489.
16. Lupu M. et al. Vascular patterns in basal cell carcinoma: Dermoscopic, confocal and histopathological perspectives // Oncol Lett. Spandidos Publications, 2019. Vol. 17, № 5. P. 4112.
17. Schuetzenberger K. et al. Comparison of optical coherence tomography and high frequency ultrasound imaging in mice for the assessment of skin morphology and intradermal volumes // Scientific Reports 2019 9:1. Nature Publishing Group, 2019. Vol. 9, № 1. P. 1–7.
18. Toi M. et al. Visualization of tumor-related blood vessels in human breast by photoacoustic imaging system with a hemispherical detector array // Scientific Reports 2017 7:1. Nature Publishing Group, 2017. Vol. 7, № 1. P. 1–11.
19. Schuh S. et al. Imaging Blood Vessel Morphology in Skin: Dynamic Optical Coherence Tomography as a Novel Potential Diagnostic Tool in Dermatology // Dermatol Ther (Heidelb). Springer Healthcare, 2017. Vol. 7, № 2. P. 187–202.
20. Volkov M. V. et al. Blood Vessel Visualization Method in Human Skin Based on Video Recording of Blood Flow Using a Laparoscope // Journal of Communications Technology and Electronics. Pleiades Publishing, 2020. Vol. 65, № 7. P. 806–814.
21. Kurochkin M.A., Fedosov I. V., Postnov D.E. Toward label-free imaging of brain vasculature: frame-by-frame spatial adaptive filtration and adaptive PIV approaches // The European Physical Journal Plus 2021 136:7. Springer, 2021. Vol. 136, № 7. P. 1–11.
22. Guryleva A.V. et al. Feasibility of videocapillaroscopy for characterization of microvascular patterns in skin lesions // Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering. 2022. Vol. 12147.
23. Roudnicky F. et al. Alternative transcription of a shorter, non-anti-angiogenic thrombospondin-2 variant in cancer-associated blood vessels // Oncogene 2018 37:19. Nature Publishing Group, 2018. Vol. 37, № 19. P. 2573–2585.
24. Johnson K.E., Wilgus T.A. Multiple Roles for VEGF in Non-Melanoma Skin Cancer: Angiogenesis and Beyond // J Skin Cancer. Hindawi Limited, 2012. Vol. 2012. P. 1–6.
25. Ivanov K.P. Modern medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome // Vestn Ross Akad Med Nauk. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2014. № 1–2. P. 57–63.
26. Gallucci F. et al. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice // Adv Med Sci. Adv Med Sci, 2008. Vol. 53, № 2. P. 149–157.
27. den Uil C.A. et al. The Microcirculation in Health and Critical Disease // Prog Cardiovasc Dis. W.B. Saunders, 2008. Vol. 51, № 2. P. 161–170.
28. Volkov M. V et al. Study of The Cold Test Effect on Microcirculation by Video Capillaroscopy. 2021. Vol. 13. P. 58–65.
29. Nico B. et al. Evaluation of microvascular density in tumors: pro and contra // Histol Histopathol. Histol Histopathol, 2008. Vol. 23, № 5. P. 601–607.

30. Guven G., Hilty M.P., Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application // Blood Purif. Karger Publishers, 2020. Vol. 49, № 1–2. P. 143.
31. Scardina G.A., Ruggieri A., Messina P. Oral microcirculation observed in vivo by videocapillaroscopy: a review // J Oral Sci. J Oral Sci, 2009. Vol. 51, № 1. P. 1–10.
32. Mennes O.A. et al. Novel Optical Techniques for Imaging Microcirculation in the Diabetic Foot.
33. Enfield J., Jonathan E., Leahy M. In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT) // Biomed Opt Express. Optical Society of America, 2011. Vol. 2, № 5. P. 1184.
34. Park J. et al. Photoplethysmogram Analysis and Applications: An Integrative Review // Front Physiol. Frontiers Media SA, 2021. Vol. 12.
35. Natalello G. et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement // Microvasc Res. Academic Press, 2021. Vol. 133. P. 104071.
36. Machikhin A.S. et al. Exoscope-based videocapillaroscopy system for in vivo skin microcirculation imaging of various body areas // Biomedical Optics Express, Vol. 12, Issue 8, pp. 4627-4636. Optica Publishing Group, 2021. Vol. 12, № 8. P. 4627–4636.
37. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611705 Российская Федерация. Программа для визуализации капиллярной сети кожи : № 2022610863 : заявл. 25.01.2022 : опубл. 31.01.2022 / А. В. Гурылева, А. С. Мачихин ; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-технологический центр уникального приборостроения Российской академии наук.
38. Plyer A., Colin-Koeniguer E., Weissgerber F. A New Coregistration Algorithm for Recent Applications on Urban SAR Images // IEEE Geoscience and Remote Sensing Letters. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 2015. Vol. 12, № 11. P. 2198–2202.
39. Kamshilin A.A. et al. Imaging photoplethysmography as an easy-to-use tool for monitoring changes in tissue blood perfusion during abdominal surgery // Scientific Reports 2022 12:1. Nature Publishing Group, 2022. Vol. 12, № 1. P. 1–9.
40. Otsu N. Threshols selection methos from gray-level histograms. // IEEE Trans Syst Man Cybern. 1979. Vol. SMC-9, № 1. P. 62–66.
41. Неинвазивный метод высококонтрастной визуализации капиллярной сети опухолей кожи на основе видеокапилляроскопии / Габриелян Г. А., Гурылева А. В., Куликова Е.Д., Волков М. В., Орлова Е. В., Смирнова Л. М., Секачева М. И. // Оптические методы исследования потоков – Optical Methods of Flow Investigation : Материалы XVII Международной научно-технической конференции, Москва, 26–30 июня 2023 года. – Москва: Московский энергетический институт, 2023.

СОЗДАНИЕ WEB-ПРОГРАММЫ ДЛЯ ПОМОЩИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛИЦ НАРКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) СГМУ.Минздрава России)

Проектная команда: Гусейнова У. Г.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из причин высокого уровня смертности населения России является злоупотребление алкоголем, ассоциированное с коморбидной соматической патологией, нередко связанной с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и другими нарушениями (ССС).

Данные о распространенности алкоголь-ассоциированной кардиологической патологии до настоящего времени полностью не систематизированы. Получить объективные сведения от больных о связи ухудшения патологии ССС после употребления алкоголя является сложным.

У лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), как правило, имеет место атерогенная дислипидемия, выражающаяся в повышении общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), но снижении липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

На фоне развития хронической алкогольной интоксикации при наличии у больных заболеваний ССС отмечаются другие изменения липидного обмена: имеет место высокое содержание ЛПВП, но низкое ЛПНП и ТГ по сравнению с практически здоровыми лицами, что создает картину мнимого благополучия. Это стимулирует поиск новых методов исследования, с помощью которых можно выявить скрытые изменения липидного обмена и влиять на механизмы развития ССЗ на разных этапах их развития.

Более глубокое изучение липидного обмена у лиц соматического профиля может помочь выделить группы риска развития заболеваний ССС, включая алкоголь-ассоциированные, и поможет обосновать алгоритм скрининга нарушений алкоголь-атрибутивного липидного профиля у пациентов соматического профиля.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В настоящее время при обследовании в рамках изучения особенностей соматического статуса пациента используется стандартный набор исследований липидного обмена, включающий определение общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Это дает возможность диагностики явных нарушений липидного обмена, которые, например, встречаются при развитии атеросклероза.

Однако с помощью данного комплекса исследований не всегда представляется возможным выявить скрытые изменения липидного обмена, которые, в частности, могут присутствовать у пациентов с алкогольной интоксикацией.

В настоящее время могут быть использованы другие параметры – аполипопротеины А и В, входящие в состав ЛПВП и ЛПНП.

У лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы атерогенная дислипидемия выражается в повышении ОХ, ЛПНП, ТГ, но снижении ЛПВП. Кроме того, наблюдается высокий уровень апо-В в составе ЛПНП и низкий уровень апо-А в составе ЛПВП.

После алкогольного абузуса при высоком содержании ЛПВП и низком уровне коэффициента атерогенности (КА) часто обнаруживается сниженное содержание липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП по сравнению со здоровыми лицами. Однако низкий уровень апо-А в составе ЛПВП и высокий уровень апо-В в составе ЛПНП указывают на наличие истинных нарушений липидного обмена.

План работы.

1. Систематизация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявление группы пациентов, злоупотребляющих алкоголем.
2. Проведение анкетирования с использованием тестов «AUDIT» и «CAGE».
3. Определение содержания традиционных (ОХ, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)) и расширенных (аполипопротеинов - апо-А, апо-В, насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот) параметров липидного обмена и параметров «паралипидного» спектра (активность ферментов-трансаминаз (АСТ, АЛТ, ГГТ)) .
4. Выявление особенностей липидного обмена у наркологических больных.
5. Разработка на основе полученных данных Алгоритма раннего выявления алкоголь-обусловленных нарушений липидного обмена.
6. Разработка методических рекомендаций по обнаружению и профилактике имеющихся нарушений.
7. Включение Алгоритма обследования наркологических больных в компьютерную программу, мобильное приложение, что будет одним из средств помощи в диагностике данной патологии, для врачей общей практики и терапевтов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованы данные обследования амбулаторных кардиологических больных, которые добровольно согласились заполнить тесты по употреблению ими спиртных напитков. С помощью опросников (тест АУДИТ-С и CAGE) было выявлено, что примерно каждый третий из мужчин и каждая десятая из женщин систематически употребляют алкоголь на рискованном уровне, что может свидетельствовать об уже сформировавшейся алкогольной зависимости или позволяет включить их в группы наркологического риска. Однако эти данные являются недостаточно объективными и достоверными.

Это стимулирует поиск новых методов исследования, с помощью которых можно выявить скрытые изменения липидного обмена и влиять на механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний на разных этапах их развития.

Эти пациенты нуждаются в проведении углубленного исследования параметров липидного обмена и параметров «паралипидного спектра».

Внедрение данных методик в общеврачебную практику позволит более дифференцированно и индивидуально подойти к диагностике и профилактике нарушений липидного обмена у пациентов наркологического риска.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Арабидзе Г.Г. Аполипопротеин В 100 как фактор риска развития острого коронарного синдрома и влияние на выраженность данного фактора артериальной гипертонии у больных ишемической болезнью сердца / Г.Г. Арабидзе, С.Н. Покровский, М.И. Афанасьева, К.И. Теблоев, К.А. Меметов // Терапевтический архив. - 2005. - № 9.- С. 35-39.
2. Алкоголь-ассоциированные нарушения липидного обмена / Н.В. Соловьева, С.Н. Лейхтер, В.А. Соловьева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 12. – С. 705-709.
3. Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза / Г.А. Фадеев, Р.Г. Фатыхов, Н.А. Цибулькин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, № 6. – С. 62-67.
4. Кайгородова, Т. В. Влияние злоупотребления алкоголем на развитие неинфекционных заболеваний (аналитический обзор) / Т.В. Кайгородова, И.А. Крюкова // Общественное здоровье. – 2021. – Т. 1, № 2. – С. 48-61.
5. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8-158.
6. Мордовский, Э. А. Алкогольный анамнез и фактор места наступления смерти: роль в смертности от ведущих заболеваний сердечно-сосудистой системы / Э.А. Мордовский, А.Г. Соловьев, А.Л. Санников // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 9. – С. 26-33.
7. Мордовский Э.А., Вязьмин А.М., Соловьев А.Г. Алкоголь-атрибутивная смертность и организационные подходы к её учету в России и за рубежом // Наркология. - 2012. - Т.11.- №11 (131). - С. 60-69.
8. Руководство по проведению интервью в рамках валидационного исследования RUS-AUDIT. Адаптация и валидация теста AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя, в Российской Федерации. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2022.
9. Соловьева В.А., Бичкаева Ф.А., Соловьева Н. В., Удовенкова Л.П. Нарушения липидного обмена при хронической алкогольной интоксикации // Вестник Северного (Арктического) федерального университета.- 2016.-№4.С.67-71
10. Соловьева В.А., Лейхтер С.Н., Соловьева Н.В., Бичкаева Ф.А., Ишеков Н.С., Соловьев А.Г Роль насыщенных жирных кислот в нарушениях липидного обмена у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.2020.-№9.- С.93-97
11. Таратухин Е.О. Атеросклероз и жирные кислоты: важная взаимосвязь и новое направление терапии / Е.О. Таратухин // Российский кардиологический журнал. - 2011 - .№5.- С.77-80.
12. Титов В. Н. Пальмитиновая, олеиновая кислота и их роль в патогенезе атеросклероза / В.Н. Титов, А.М. Дыгай, М.Ю. Котловский, А.В. Якименко, И.Ю. Якимович, Н.Ю. Аксютина // Бюллетень Сибирской медицины. - 2014. - Том 13, № 5. - С. 149-159
13. Шаханова Т. А. Роль дислипидемии, избыточной массы тела и характера питания в формировании сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии / Т.А.

Шаханова, Д.К. Кожхметова, А.У. Нуртазина // Наука и здравоохранение. - 2017. - №2. - С. 144-158

14. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Circulation. 2019. N 140. P.596–646.
15. Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Somovilla-Crespo B, Gonzalez-Granado JM. Immunobiology of Atherosclerosis: A Complex Net of Interactions // International Journal of Molecular Sciences. 2019. N 20. P. 52-93.
16. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease // Circ Res. 2016. N 118. P.535-546.
17. Iakunchykova O, Averina M, Kudryavtsev AV, Wilsgaard T, Soloviev A, Schirmer H, Cook S, Leon DA. Evidence for a Direct Harmful Effect of Alcohol on Myocardial Health: A Large Cross-Sectional Study of Consumption Patterns and Cardiovascular Disease Risk Biomarkers From Northwest Russia, 2015 to 2017. J Am Heart Assoc. 2020 Jan 7;9(1):e014491. doi: 10.1161/JAHA.119.014491.
18. Pattarabanjird T, Li C, McNamara C, et al. B Cells in Atherosclerosis: Mechanisms and Potential Clinical Applications // J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2021. N 6. P. 546–563.

ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ПОВЯЗОК И КРЕМОВ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ПЕПТИДОВ ИЗ ШЕЛКА ПАУКОВ И ШЕЛКОПРЯДОВ ДЛЯ УСКОРЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ОЖОГОВ

Организация: Стартап «SilkInS»

Проектная команда: Дауди Д.И., Гринь Н.А., Кошкин Д.О., Панюта А.С., Филиппов И.А., Дмитриева М.А., Коляденко И.А., Горевич Г.И., Печенкин Е.В.

ВВЕДЕНИЕ

Во многих случаях лечение различных повреждений или ожогов кожи, воспалительных заболеваний кожи, хронических ран, а также профилактика инфекционных заболеваний при повреждениях кожи остаются сложной и трудноразрешимой проблемой из-за рез различных видов микроорганизмов к имеющимся антимикробным препаратам. Растущая потребность в новых материалах для этих целей, неэффективность ватно-марлевых повязок для лечения экссудативных ран, высокая стоимость повязок зарубежного производства, что существенно ограничивает их применение в отечественном здравоохранении, поставили новую задачу: создание таких средств, которые ускоряли бы регенерацию тканей без дальнейшего образования рубцовой ткани [1].

Регенеративная медицина – это область, занимающаяся восстановлением поврежденных тканей и органов с помощью различных методов и технологий. Это одна из наиболее быстро развивающихся областей медицины, представляющая собой огромный потенциал для лечения многих заболеваний и травм, включая сердечно-сосудистые заболевания, болезни нервной системы и травмы спинного мозга.

Важность развития рынка регенеративной медицины подтверждается не только с точки зрения научных исследований, но и с экономических аспектов. По данным отчета компании MarketsandMarkets, рынок регенеративной медицины оценивается в 13,3 млрд. долл. в 2021 году и, как ожидается, вырастет до 38,7 млрд. долл. к 2026 году, что является огромным ростом [1, 2]. Кроме того, развитие регенеративной медицины помогает решить проблемы, связанные с нехваткой доноров, что является серьезной проблемой для многих стран. Как отмечается в статье в Nature Biotechnology, в 2020 году в США более 108 тыс. человек ожидали трансплантации органов, а всего было проведено около 39 тыс. операций [3,4]. Таким образом, развитие регенеративной медицины имеет большой потенциал для лечения различных заболеваний, решения проблемы нехватки доноров и экономического роста.

Однако существует проблема сертификации медицинской регенеративной продукции, которая заключается в том, что процесс сертификации может быть сложным, длительным и дорогостоящим, особенно для новых технологий и методов. Кроме того, к медицинским изделиям предъявляются жесткие требования по качеству и безопасности, что может привести к задержкам в процессе сертификации. В целом процесс сертификации может занимать от нескольких месяцев до нескольких лет, в зависимости от типа и сложности медицинского изделия [5].

Косметический рынок менее зарегулирован, а процесс получения сертификата на косметическую продукцию может быть менее сложным. Это может сделать косметический рынок более доступным для новых технологий и методов [6]. Стартапы в этой отрасли могут применять инновационные подходы, новые ингредиенты и технологии, а также не сталки-

ваются с такими жесткими нормативными требованиями, как в других отраслях. Это может привести к более быстрому и гибкому внедрению новых идей и продуктов.

Снижение уровня регулирования также может привести к усилению конкуренции на рынке косметики. Это может быть положительным моментом для стартапов, так как более гибкая и динамичная среда способствует росту и развитию молодых компаний. Стартапы могут быстро реагировать на потребности рынка и создавать продукты, отвечающие запросам современных потребителей.

Стартап SilkInS подаваемый на премию использует природные белки, полученные экстракцией тутового шелкопряда и шелка тарантула, для инновационной косметологии и тканевой инженерии. Эти белки были протестированы на клеточных и животных линиях и подтвердили свои превосходные регенеративные свойства. Основными продуктами стартапа SilkInS являются регенерирующие биоразлагаемые повязки и кремы со стабилизированными белками, которые могут быть использованы для комплексного лечения кожных заболеваний.

Следует отметить, что основная цель – это выход на рынок медицинских изделий. Выбор косметического рынка в качестве основного является временной стратегией для первых продаж и доказательства эффективности.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Регенеративная медицина: рынок и существующие методы. По данным отчета компании Markets and Markets, объем рынка регенеративной медицины в 2020 году составил 17,9 млрд. долл. и, как ожидается, вырастет до 38,7 млрд. долл. к 2025 году [1]. Регенеративная медицина обладает большим потенциалом для лечения различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, болезни нервной системы, кожные заболевания и др.

В области регенеративной медицины можно выделить несколько основных направлений [7]:

1. Трансплантация органов и тканей. Этот метод предполагает пересадку органов и тканей от донора к реципиенту. Этот метод имеет множество ограничений, в том числе недостаток донорских органов и проблемы совместимости тканей, что приводит к необходимости применения иммуноподавляющих препаратов.

2. Клеточная заместительная терапия. Этот метод предполагает использование стволовых и других типов клеток для замещения поврежденных тканей. Этот метод обладает большим потенциалом для лечения различных заболеваний, но имеет и ряд проблем, в том числе этических и связанных с безопасностью.

3. Генная заместительная терапия. Этот метод предполагает замену поврежденных или отсутствующих генов с помощью генной терапии. Этот метод имеет потенциал для лечения генетических заболеваний, но может приводить к нежелательным побочным эффектам и вызывать этические проблемы.

4. Использование биоматериалов. Этот метод предполагает использование материалов, способствующих регенерации тканей. Эти материалы могут быть как биологическими (например, белки различных видов), так и синтетическими (например, полимеры). Эти материалы могут быть использованы для создания искусственных тканей или в качестве поддержки естественной регенерации тканей.

Биоматериалы играют важную роль в создании медицинских скаффолдов для регенеративной медицины. Скаффолды представляют собой матрицы, обеспечивающие поддержку и структуру для роста тканей (рис. 1).

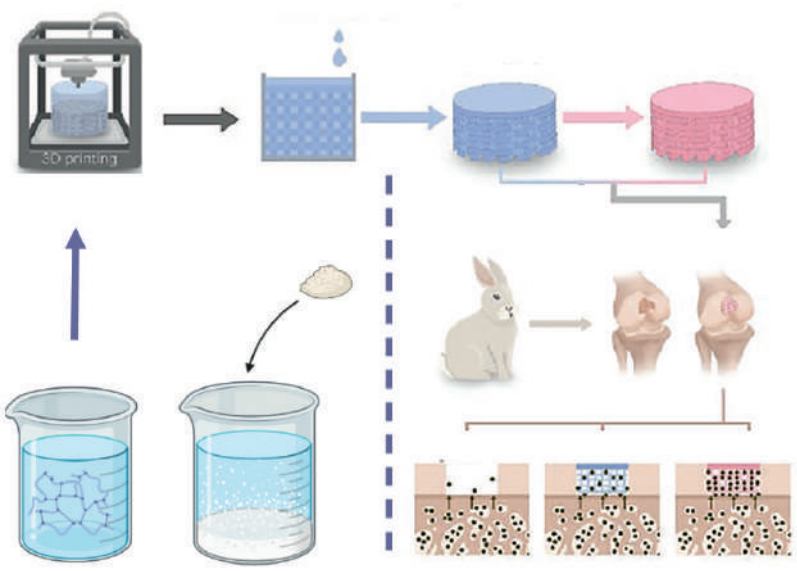


Рисунок 1 — Механизм подготовки и заживления скаффолдов [8].

Существует множество различных типов биоматериалов, используемых для создания медицинских скаффолдов: природные полимеры (например, коллаген или гиалуроновая кислота), синтетические полимеры (например, полиэтиленгликоль или поликапролактон), керамика. Использование биоматериалов в медицинских скаффолдах позволяет регенерировать поврежденные ткани и органы, а также создавать искусственные ткани и органы. Это открывает новые перспективы в лечении различных заболеваний и травм.

Однако использование этих материалов сопряжено и с рядом трудностей.

Во-первых, скаффолды требуют точного проектирования и изготовления, чтобы обеспечить оптимальные условия для регенерации тканей [11].

Во-вторых, скаффолды должны обеспечивать подходящий механический и физико-химический стимул для регенерации тканей. Например, скаффолды для костной ткани должны обладать определенной жесткостью и пористой структурой, чтобы обеспечить проникновение кровеносных сосудов и стимулировать рост новых клеток [11,12].

Скаффолды являются перспективными материалами для получения определенного, специфического типа ткани, но когда речь идет о регенерации поврежденных мягких тканей, эти ограничения сказываются на их неконкурентоспособности по сравнению с другими существующими технологиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе сделан акцент на перспективном рынке регенеративной медицины и инновационной косметологии. Исследования и разработки в этих областях позволяют создавать продукты, способные улучшить процесс заживления тканей. Среди различных продуктов этой сферы наиболее перспективными и быстро продаваемыми являются регенерирующие кремы с протеинами. Этому факту способствуют и менее жесткие требования по сертификации, предъявляемые к последнему виду косметической продукции.

Протеиновые кремы демонстрируют значительный эффект в ускорении заживления различных повреждений кожи, включая раны, рубцы, ожоги и пигментные пятна. Они также помогают лечить распространенные акне и пост-акне, снимая воспаление и выравнивая тон кожи.

Анализ рынка подтверждает значительный спрос на подобные регенерирующие кремы, поскольку многие люди не удовлетворены текущим состоянием своей кожи. Это открывает широкие возможности для разработки и маркетинга таких продуктов как для конечных потребителей (B2C), так и для бизнес-потребителей (B2B). Однако необходимо учитывать наличие конкуренции на косметологическом рынке и преодолевать риски, связанные с давлением со стороны конкурентов и качеством химического сырья. Это требует разработки эффективных маркетинговых стратегий, контроля качества и, возможно, создания лаборатории для обеспечения стабильного и высокого уровня продукции.

В целом рынок регенеративной медицины и косметологии предлагает значительные возможности для разработки и успешного внедрения кремов с белковой регенерацией. Понимание перспектив этого сегмента позволяет нам сосредоточиться на разработке и продвижении инновационных продуктов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. MarketsandMarkets. (2021). Regenerative Medicine Market by Therapy (Cell Therapy, Tissue Engineering, Immunotherapy, Gene Therapy), Product (Cell-Based, Acellular), Application (Orthopedic & Musculoskeletal Disorders, Dermatology, Cardiology, Oncology), Geography - Global Forecast to 2026. - URL: https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/regenerative-medicine-market-65442579.html (дата обращения 01.05.2023).
2. Rao PS, Ojo A. Organ retransplantation in the United States: trends and implications. Clin Transpl. 2008:57-67. PMID: 19708446.
3. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science. 1993 May 14;260(5110):920-6. doi: 10.1126/science.8493529. PMID: 8493529.
4. Atala, A. (2019). Regenerative medicine: advances from the laboratory to clinic. Nature Biotechnology, 37(4), 383-393. https://www.nature.com/articles/s41587-019-0073-y
5. “The Complexities of Medical Device Certification”, The Balance Small Business, 2021. [https://www.thebalancesmb.com/the-complexities-of-medical-device-certification-4172165]
6. “Why regulatory scrutiny of the cosmetic industry is increasing”, GlobalData, 2020. [https://www.cosmetics-technology.com/comment/cosmetic-industry-regulatory-scrutiny/]
7. Parker, A. M., Katz, A. J. (2012). Regenerative medicine: what is it and what can it do? Expert Review of Molecular Medicine, 14, e1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3483058/
8. Mu X, Fitzpatrick V, Kaplan DL. From Silk Spinning to 3D Printing: Polymer Manufacturing using Directed Hierarchical Molecular Assembly. Adv Healthc Mater. 2020 Aug;9(15):e1901552. doi: 10.1002/adhm.201901552. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109007; PMCID: PMC7415583.
9. M. Radisic, L. E. Fast, F. I. Sharif, R. Vunjak-Novakovic, “Biomaterials for tissue engineering”, Biomedical Materials, vol. 2, no. 4, pp. 203-210, Dec. 2007. doi: 10.1088/1748-6041/2/4/010
10. Lee EJ, Kasper FK, Mikos AG. Biomaterials for tissue engineering. Ann Biomed Eng. 2014 Feb;42(2):323-37. doi: 10.1007/s10439-013-0859-6. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23820768; PMCID: PMC3844045.
11. R. Langer and D. A. Tirrell, “Designing materials for biology and medicine,” Nature, vol. 428, no. 6982, pp. 487–492, 2004.

12. M. E. W. Vandenburgh et al., "Tissue engineering skeletal muscle using isolated myoblasts on synthetic biodegradable polymers: preliminary studies," Tissue Eng., vol. 3, no. 4, pp. 359–367, 1997.
13. T.G. Sahana, P.D. Rekha, Biopolymers: applications in wound healing and skin tissue engineering, Mol. Biol. Rep. 45 (6) (2018) 2857–2867, https://doi.org/10.1007/s11033-018-4296-3.
14. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HN, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. J Pharm Sci. 2008 Aug;97(8):2892-923. doi: 10.1002/jps.21210. PMID: 17963217.
15. Miao Zhang, Xia Zhao, Alginate hydrogel dressings for advanced wound management, International Journal of Biological Macromolecules, Volume 162, 2020, Pages 1414-1428, ISSN 0141-8130, https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.311.
16. Wang Y, Wang Z, Dong Y. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering. ACS Biomater Sci Eng. 2023 Mar 13;9(3):1132-1150. doi: 10.1021/acsbiomaterials.2c00730. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36800415.
17. Singh O, Gupta SS, Soni M, Moses S, Shukla S, Mathur RK. Collagen dressing versus conventional dressings in burn and chronic wounds: a retrospective study. J Cutan Aesthet Surg. 2011 Jan;4(1):12-6. doi: 10.4103/0974-2077.79180. PMID: 21572675; PMCID: PMC3081477.
18. Khor E, Lim LY. Implantable applications of chitin and chitosan. Biomaterials. 2003 Jun;24(13):2339-49. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00026-7. PMID: 12699672.
19. Kong M, Chen XG, Xing K, Park HJ. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review. Int J Food Microbiol. 2010 Nov 15;144(1):51-63. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.09.012. Epub 2010 Oct 15. PMID: 20951455.
20. Nayak TR, Andersen H, Makam VS, Khaw C, Bae S, Xu X, Ee PL, Ahn JH, Hong BH, Pastorin G, Özyilmaz B. Graphene for controlled and accelerated osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. ACS Nano. 2011 Jun 28;5(6):4670-8. doi: 10.1021/nn200500h. Epub 2011 May 11. PMID: 21528849.
21. Novoselov, K., Fal′ko, V., Colombo, L. et al. A roadmap for graphene. Nature 490, 192–200 (2012). https://doi.org/10.1038/nature11458
22. Lansdown AB. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. Curr Probl Dermatol. 2006;33:17-34. doi: 10.1159/000093928. PMID: 16766878.
23. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. Burns. 2007 Mar;33(2):139-48. doi: 10.1016/j.burns.2006.06.010. Epub 2006 Nov 29. PMID: 17137719.
24. Rakhshaei R, Namazi H. A potential bioactive wound dressing based on carboxymethyl cellulose/ZnO impregnated MCM-41 nanocomposite hydrogel. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2017 Apr 1;73:456-464. doi: 10.1016/j.msec.2016.12.097. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28183632.
25. Withanage, S.; Savin, A.; Nikolaeva, V.; Kiseleva, A.; Dukhinova, M.; Krivoshapkin, P.; Krivoshapkina, E. Native Spider Silk-Based Antimicrobial Hydrogels for Biomedical Applications. Polymers 2021, 13, 1796. https://doi.org/10.3390/polym13111796
26. Silva GL, Luft C, Lunardelli A, Amaral RH, Melo DA, Donadio MV, Nunes FB, de Azambuja MS, Santana JC, Moraes CM, Mello RO, Cassel E, Pereira MA, de Oliveira JR. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. An Acad Bras Cienc. 2015 Aug;87(2 Suppl):1397-408. doi: 10.1590/0001-3765201520150056. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26247152.

27. Pazyar N, Yaghoobi R, Ghassemi MR, Kazerouni A, Rafeie E, Jamshydian N. Jojoba in dermatology: a succinct review. G Ital Dermatol Venereol. 2013 Dec;148(6):687-91. PMID: 24442052.
28. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. Int J Mol Sci. 2017 Dec 27;19(1):70. doi: 10.3390/ijms19010070. PMID: 29280987; PMCID: PMC5796020.
29. Chapter 11. Semi-solid dosage forms. In: Alekha Dash, Somnath Singh, Justin Tolman. Pharmaceutics: Basic Principles and Application to Pharmacy Practice, published by Academic Press, 2013 ISBN 0123868912, 9780123868916. [Crossref]
30. Swarbrick J, Rubino JT, Rubino OP (2006) Chapter 22. Coarse Dispersions. In: Remington: The Science and Practice of Pharmacy Volume 1, edited by David B. Troy, Paul Beringer, published by Lippincott Williams & Wilkins, 2006 ISBN 0781746736, 9780781746731. [Crossref]
31. Draelos ZD. Active agents in common skin care products. Plast Reconstr Surg. 2010 Feb;125(2):719-724. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181c83192. PMID: 20124857.
32. Mazurek, Łukasz, Mateusz Szudzik, Mateusz Rybka, and Marek Konop. 2022. "Silk Fibroin Biomaterials and Their Beneficial Role in Skin Wound Healing" Biomolecules 12, no. 12: 1852. https://doi.org/10.3390/biom12121852
33. Ye Ri Park, Md. Tipu Sultan, Hyun Jung Park, Jung Min Lee, Hyung Woo Ju, Ok Joo Lee, Dong Jin Lee, David L. Kaplan, Chan Hum Park, NF-κB signaling is key in the wound healing processes of silk fibroin, Acta Biomaterialia, Volume 67,2018, Pages 183-195, ISSN 1742-7061, https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.12.006.
34. Martínez-Mora C, Mrowiec A, García-Vizcaíno EM, Alcaraz A, Cenis JL, Nicolás FJ. Fibroin and sericin from Bombyx mori silk stimulate cell migration through upregulation and phosphorylation of c-Jun. PLoS One. 2012;7(7):e42271. doi: 10.1371/journal.pone.0042271. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22860103; PMCID: PMC3409175.
35. Xia Q, Zhou Z, Lu C, Cheng D, Dai F, Li B, Zhao P, Zha X, Cheng T, Chai C, Pan G, Xu J, Liu C, Lin Y, Qian J, Hou Y, Wu Z, Li G, Pan M, Li C, Shen Y, Lan X, Yuan L, Li T, Xu H, Yang G, Wan Y, Zhu Y, Yu M, Shen W, Wu D, Xiang Z, Yu J, Wang J, Li R, Shi J, Li H, Li G, Su J, Wang X, Li G, Zhang Z, Wu Q, Li J, Zhang Q, Wei N, Xu J, Sun H, Dong L, Liu D, Zhao S, Zhao X, Meng Q, Lan F, Huang X, Li Y, Fang L, Li C, Li D, Sun Y, Zhang Z, Yang Z, Huang Y, Xi Y, Qi Q, He D, Huang H, Zhang X, Wang Z, Li W, Cao Y, Yu Y, Yu H, Li J, Ye J, Chen H, Zhou Y, Liu B, Wang J, Ye J, Ji H, Li S, Ni P, Zhang J, Zhang Y, Zheng H, Mao B, Wang W, Ye C, Li S, Wang J, Wong GK, Yang H; Biology Analysis Group. A draft sequence for the genome of the domesticated silkworm (Bombyx mori). Science. 2004 Dec 10;306(5703):1937-40. doi: 10.1126/science.1102210. PMID: 15591204.
36. Yamada H, Igarashi Y, Takasu Y, Saito H, Tsubouchi K. Identification of fibroin-derived peptides enhancing the proliferation of cultured human skin fibroblasts. Biomaterials. 2004 Feb;25(3):467-72. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00540-4. PMID: 14585695.
37. Zhang Y , Lu L , Chen Y , Wang J , Chen Y , Mao C , Yang M . Polydopamine modification of silk fibroin membranes significantly promotes their wound healing effect. Biomater Sci. 2019 Nov 19;7(12):5232-5237. doi: 10.1039/c9bm00974d. PMID: 31596279.
38. Aramwit, P., Luplertlop, N., Kanjanapruthipong, T. et al. Effect of urea-extracted sericin on melanogenesis: potential applications in post-inflammatory hyperpigmentation. Biol Res 51, 54 (2018). https://doi.org/10.1186/s40659-018-0204-5
39. P. Aramwit, S. Kanokpanont, W. De-Eknamkul, and T. Srichana, "Monitoring of inflammatory mediators induced by silk sericin," Journal of Bioscience and Bioengineering, vol. 107, no. 5, pp. 556–561, 2009

40. Barlian A, Judawisastra H, Ridwan A, Wahyuni AR, Lingga ME. Chondrogenic differentiation of Wharton's Jelly mesenchymal stem cells on silk spidroin-fibroin mix scaffold supplemented with L-ascorbic acid and platelet rich plasma. Sci Rep. 2020 Nov 10;10(1):19449. doi: 10.1038/s41598-020-76466-8. PMID: 33173146; PMCID: PMC7656266.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ ОККЛЮЗИОННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Дьяченко Д.Ю.[1]

1. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования.

ВВЕДЕНИЕ

В современной стоматологии остро стоит проблема диагностики и лечения окклюзионной дисгармонии, а также дисфункциональных состояний челюстно-лицевой области. У 80% лиц старше 18 лет присутствуют различные мышечные расстройства челюстно-лицевой области, что связано с анатомическими особенностями строения организма, функционированием системы, патологическими состояниями органов и систем и другими факторами. Поэтому ранние диагностика и лечение нарушений окклюзионных взаимоотношений имеют критическое значение для сохранения стоматологического здоровья и комфорта пациентов. Чрезвычайно важным является возможность осуществления прогноза течения заболевания и развития осложнений, что актуально не только с лечебной точки зрения, но также имеет социальную значимость и предполагает высокую экономическую эффективность.

В современной стоматологической практике существует множество диагностических возможностей и решений для анализа клинической картины стоматологического статуса пациента (Рогачев К.О. 2022; Ossowska A, Kusiak A, Świetlik D. 2022). Однако, схожие результаты показателей диагностического оборудования не всегда могут быть патогномоничными симптомами патологии окклюзионных взаимоотношений. Кроме того, патологии челюстно-лицевой области характеризуются множеством различных сопутствующих факторов риска развития окклюзионной дисгармонии у пациентов (Liu J, Chen Y, Li S, Zhao Z, Wu Z. 2021). Это делает крайне затруднительным процесс диагностики заболеваний челюстно-лицевой области.

Развитие современных технологий позволяет производить оперативный сбор данных анамнеза пациента и его клинических объективных показателей не только челюстно-лицевой области, но и общего состояния здоровья. Практически все данные могут быть подвергнуты переводу в цифровой формат и переносу в виртуальную среду для хранения и возможности анализа на современных компьютерных средах.

Последние несколько лет активно развивается направление искусственного интеллекта на основе нейронных сетей и алгоритмов анализа данных. В современной литературе искусственный интеллект начал свое активное развитие в последние 5 лет (Saghiri M.A., Saghiri A.M., Samadi E., Nath D., Vakhnovetsky J., Morgano S.M. 2023; Liedtke W, Ji R.R., Abraham S.N. 2023; Сергеев Ю.А., Стерлева Е.А., Ниазян Д.А. 2021). Однако множество статей имеет обзорный характер, направленный на освещение возможностей нейросетевых алгоритмов и их потенциал развития, но не несущих прямого научного развития технологии в стоматологической практике (Мураев А.А., Гусейнов Н.А., Цай П.А., и др. 2020;

Agata Ossowska, Aida Kusiak, Dariusz Świetlik 2022; Liedtke W., Ji R.R., Abraham S.N. 2023). Часть других статей сосредоточено на анализе кариозного процесса в полости рта или фрагментации рентгенологических исследований, что является важными задачами в развитии стоматологической науки, но имеет локальное влияние на стоматологическую диагностику в челюстно-лицевой области (Akay G., Akcayol M.A., Özdem K., Güngör K. 2023; Ahmed N., Abbasi M.S., Zuberi F., Qamar W., Halim M.S.B., Maqsood A., Alam M.K. 2021; Currie G., Hawk K.E., Rohren E. 2023). Данные разработки позволяют выявлять даже самые скрытые взаимосвязи в сложных системах и определять их траекторию развития. Также отличительной особенностью нейросетевого анализа является возможность прогнозирования исходов патологии и рисков возникновения осложнений в случае отклонения от нормального вектора развития, что является особенно актуальным в настоящее время.

Все вышесказанное диктует необходимость разработки искусственного интеллекта в качестве практического «помощника» при ведении пациентов с нарушениями окклюзионных взаимоотношений. Кроме того, при необходимом обучении система нейросетевого анализа может с высокой точностью прогнозировать риск развития окклюзионной дисгармонии у пациентов на стоматологическом приеме.

Цель: разработать методику нейросетевого анализа и прогнозирования риска развития нарушений окклюзионных взаимоотношений.

Научная новизна. Впервые будет выявлена взаимосвязь факторов риска развития нарушений окклюзионных взаимоотношений, разработана структура нейросетевого анализа риска развития нарушений окклюзионных взаимоотношений, сформирована база данных и обучен нейросетевой алгоритм анализа риска развития нарушений окклюзионных взаимоотношений, создана экспертная система прогнозирования риска развития нарушений окклюзионных взаимоотношений на основе обученного нейросетевого алгоритма.

Результаты проекта в будущем могут быть использованы стоматологическими учреждениями Российской Федерации, в том числе Волгоградской области, при диагностике и лечении пациентов с патологиями твердых тканей зубов. Результаты планируемого исследования позволят повысить эффективность диагностики и лечения пациентов с нарушениями окклюзионных взаимоотношений, а также качество оказываемой стоматологической помощи.

Кроме того, конструктивная модель использования конечного продукта реализации проекта предполагает возможность дистанционного применения, что особенно актуально в Волгоградской области, для которой характерна отдаленная структура расположения стоматологических медицинских организаций с наличием у одного учреждения нескольких обособленных структурных подразделений.

Все это будет способствовать лечебно-консультативной преемственности и, как следствие, повышению качества оказания стоматологической помощи пациентам, максимальный рост ожидается в стоматологических медицинских организациях 1 и 2 уровня, расположенных в сельской местности и городах Волгоградской области, соответственно.

Реализация проекта позволит сформировать научный и технологический задел по вопросам окклюзионных взаимоотношений в норме и при патологии, который будет обеспечивать экономический рост и социальное развитие Российской Федерации (повышение качества диагностики и лечение, цифровизация здравоохранения, снижение количества посещений врача-стоматолога с лечебно-диагностической целью) путем внедрения конечного продукта в стоматологические медицинские организации Волгоградской области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В процессе реализации проекта будет разработана структура нейросетевого анализа риска развития нарушений окклюзионных взаимоотношений на основе математической компьютерной системы, содержащей нейросетевой алгоритм. Благодаря этому появится возможность проанализировать челюстно-лицевую область, как единую взаимосвязанную среду и организовать полученные данные в систематизированном цифровом виде.

2. На основе вышесказанного будет сформирована база данных для обучения нейросетевого анализа и прогнозирования риска развития нарушений окклюзионных взаимоотношений. Благодаря полученным данным представится возможным правильное формирование программных весов нейронных взаимосвязей на всех уровнях устройства искусственного интеллекта, что является неотъемлемой частью системы обучения нейросетевого алгоритма.

3. Благодаря полученному нейросетевому алгоритму будет создана экспертная система прогнозирования риска развития нарушений окклюзионных взаимоотношений.

4. Полученные результаты будут обобщены в отечественных и зарубежных публикациях, выступлениях на конференциях и средствах массовой информации.

Результаты проекта в будущем могут быть использованы стоматологическими учреждениями Российской Федерации, в том числе Волгоградской области, при диагностике и лечении пациентов с патологиями твердых тканей зубов. Данная тематика является особенно актуальной в настоящее время при наличии сопутствующих факторов нарушений окклюзионных взаимоотношений.

В стоматологических медицинских организациях различных уровней Волгоградской области в результате применения планируемого к разработке нейросетевого алгоритма, будут усовершенствованы дополнительные методы диагностики окклюзионных взаимоотношений пациентов. Кроме того, конструктивная модель использования конечного продукта реализации проекта предполагает возможность дистанционного применения, что особенно актуально в Волгоградской области, для которой характерна отдаленная структура расположения стоматологических медицинских организаций с наличием у одного учреждения нескольких обособленных структурных подразделений.

Все это будет способствовать лечебно-консультативной преемственности и, как следствие, повышению качества оказания стоматологической помощи пациентам, максимальный рост ожидается в стоматологических медицинских организациях 1 и 2 уровня, расположенных в сельской местности и городах Волгоградской области, соответственно.

Реализация проекта позволит сформировать научный и технологический задел по вопросам окклюзионных взаимоотношений в норме и при патологии, который будет обеспечивать экономический рост и социальное развитие Российской Федерации (повышение качества диагностики и лечение, цифровизация здравоохранения, снижение количества посещений врача-стоматолога с лечебно-диагностической целью).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Artificial intelligence in endodontics: Current applications and future directions. Aminoshariae A, Kulild J, Nagendrababu V. J Endod. 2021;47:1352–1357.
2. Rajaraman V. 2014. John McCarthy Father of artificial intelligence. Reson; pp. 198–207.
3. Bellman Richard. Thomson Course Technology; 1978. Artificial intelligence: can computers think? p. 146.

4. Jef Akst. The Scientist Exploring Life; Inspiring Innovation: 2019. A primer: artificial intelligence versus neural networks; p. 65802.
5. Brodie ML. Springer International Publishing; 2019. What Is Data Science?
6. Big data and big data analytics: Concepts, types and technologies. Riahi Y, Riahi S. Int J Res Eng. 2018;5:524–528.
7. Application and performance of artificial intelligence technology in oral cancer diagnosis and prediction of prognosis: A systematic review. Khanagar SB, Naik S, Al Kheraif AA, et al. Diagnostics (Basel) 2021
8. Application of artificial intelligence in dentistry. Shan T, Tay FR, Gu L. J Dent Res. 2021;100:232–244
9. Shortliffe E.H. Testing reality: the introduction of decision-support technologies for physicians. Methods Inf Med. 1989;28:1–5.
10. Chae Y.M., Yoo K.B., Kim E.S., Chae H. The adoption of electronic medical records and decision support systems in Korea. Healthc Inform Res. 2011;17:172–177.
11. Schleyer T.K., Thyvalikakath T.P., Spallek H., Torres-Urquidy M.H., Hernandez P., Yuhaniak J. Clinical computing in general dentistry. J Am Med Inf Assoc. 2006;13:344–352.
12. Zhang K, Wu J, Chen H, Lyu P. An effective teeth recognition method using label tree with cascade network structure. Comput Med Imaging Graph. 2018 Sep;68:61-70. doi: 10.1016/j.compmedimag.2018.07.001. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30056291.
13. Tuzoff DV, Tuzova LN, Bornstein MM, Krasnov AS, Kharchenko MA, Nikolenko SI, Sveshnikov MM, Bednenko GB. Tooth detection and numbering in panoramic radiographs using convolutional neural networks. Dentomaxillofac Radiol. 2019 May;48(4):20180051. doi: 10.1259/dmfr.20180051. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30835551; PMCID: PMC6592580.
14. Lee JH, Kim DH, Jeong SN, Choi SH. Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. J Dent. 2018 Oct;77:106-111. doi: 10.1016/j.jdent.2018.07.015. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30056118.
15. Casalegno F, Newton T, Daher R, Abdelaziz M, Lodi-Rizzini A, Schürmann F, Krejci I, Markram H. Caries Detection with Near-Infrared Transillumination Using Deep Learning. J Dent Res. 2019 Oct;98(11):1227-1233. doi: 10.1177/0022034519871884. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31449759; PMCID: PMC6761787.
16. Schwendicke F, Elhennawy K, Paris S, Friebertshäuser P, Krois J. Deep learning for caries lesion detection in near-infrared light transillumination images: A pilot study. J Dent. 2020 Jan;92:103260. doi: 10.1016/j.jdent.2019.103260. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31821853.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации

Проектная команда: Ефремов Д.О.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В декабре 2019 года в г. Ухань (Китайская Народная Республика) возникла, а затем и глобально распространилась новая коронавирусная инфекция (COVID-19), возбудителем которой является коронавирус 2 типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) и имеющий предположительно зоонозное происхождение. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года объявила о начале пандемии COVID-19 [19, 35, 44].

У большинства инфицированных лиц заболевание протекало в инаппарантной (без клинических признаков) форме, у значительной части пациентов – в виде нетяжелой острой респираторной инфекции. Однако, около 15% пациентов с манифестной инфекцией нуждались в госпитализации, а 5% имели высокий риск развития неблагоприятных исходов: острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), шока, летального исхода [17, 19].

У лиц с бессимптомным или легким течением заболевания благодаря эффективному иммунному ответу происходила быстрая элиминация вируса и процесс воспаления не принимал генерализованного характера. Однако в случае неэффективного или чрезмерного иммунного ответа возникало генерализованное воспаление и опасность повреждения легких (ОРДС) с последующим развитием полиорганной недостаточности. Генерализованное воспаление характеризуется лихорадкой, повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6) и других маркеров острой фазы воспаления. При неблагоприятном течении инфекции развивается так называемый синдром цитокинового шторма [27, 36].

Несмотря на внедрение доступных и успешно применяемых вакцин против SARS-CoV-2, часть пациентов нуждается в госпитализации и, согласно актуальным клиническим рекомендациям, требует применения противовирусных препаратов [5]. Для реализации этой задачи применяются перепрофилированные препараты, созданные ранее для лечения других вирусных инфекций. Однако клиническая оценка их эффективности и безопасности имеет противоречивый характер, а противовирусных препаратов, разработанных специально против SARS-CoV-2 и способных достоверно снизить летальность, пока нет [8, 9, 12, 35].

Важным компонентом лечения COVID-19 является снижение активности генерализованного воспаления [10]. Доказано, что применение глюкокортикоидов с целью контроля генерализованного воспаления является эффективным и одним из основных методов лечения пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 [14, 26, 29]. Однако доказательств эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, не нуждающихся в респираторной поддержке, в настоящее время недостаточно [20, 26, 41].

Необходимо отметить, что госпитализация пациентов происходит в ранний период заболевания на фоне негативной динамики клинических симптомов и ухудшения состояния в целом, когда исход заболевания не поддается точному прогнозированию [13]. Поэтому раннее выявление пациентов с наличием риска неблагоприятного течения и разработка подходов, позволяющих на раннем этапе лечения прогнозировать эффективность глюкокортикоидов является чрезвычайно актуальной задачей.

Научная новизна. Результаты исследований, посвященных применению глюкокортикоидов при лечении пациентов с инфекциями, вызванными генетически близкими коронавирусами (SARS, MERS) или высокопатогенным вирусом гриппа А (H1N1), показали отсутствие влияния на летальность и вероятность возникновения побочных эффектов [15, 21, 23, 33, 42].

Поэтому в начале пандемии системное применение глюкокортикоидов не рекомендовалось [38].

Однако, несмотря на отсутствие данных исследований в период начала пандемии, допускалась возможность применения глюкокортикоидов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (сепсисом и септическим шоком) [1, 21, 40]. Рекомендация была основана на данных метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных применению глюкокортикоидов у больных с сепсисом и септическим шоком любой этиологии [32].

Кардинальное изменение точки зрения на применение глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19 произошло после публикации предварительных результатов крупного рандомизированного клинического исследования в июне 2020 года [25]. Авторы изучали только госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 и доказали, что применение дексаметазона являлось единственным эффективным способом снижения 28-суточной летальности у пациентов, получавших респираторную поддержку. Однако мощность исследования не могла быть достаточной для оценки эффекта глюкокортикоидов у пациентов без респираторной поддержки, летальность которых существенно ниже. Впоследствии результаты этого исследования подверглись критике с точки зрения прозрачности и представления результатов в виде пресс-релиза, а не научной публикации [43]. Тем не менее результаты этого исследования были учтены в рекомендациях ВОЗ «Кортикостероиды при COVID-19» (ВОЗ, 2020) и обновлена редакция отечественных Временных методических рекомендаций [22, 2].

В дальнейшем применение глюкокортикоидов при COVID-19 в основном изучалось у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания [16, 24, 26, 37, 41]. Доказано, что применение глюкокортикоидов у данной группы пациентов снижает показатель летальности, риск перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и нуждаемость в инвазивной вентиляции легких. Исследования по применению глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19 вне критических состояний немногочисленны, а их результаты противоречивы [28, 34, 39].

Несмотря на то, что в Российской Федерации допускается применение глюкокортикоидов при среднетяжелой форме COVID-19, систематические исследования по оценке эффективности глюкокортикоидов не проводились [4].

Таким образом, вопрос целесообразности и эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 остается недостаточно изученным и требует дополнительных исследований.

Установлена связь между применением глюкокортикоидов и динамикой лабораторных показателей генерализованного воспаления у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Доказано снижение выраженности генерализованного воспаления после приме-

нения короткого курса глюкокортикоидов в рекомендуемых дозах, достигнута стабилизация состояния пациентов без необходимости дальнейшей эскалации лечения.

Впервые у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 выявлены факторы риска низкой эффективности применения глюкокортикоидов: количество лимфоцитов менее 1,3х109/л, количество тромбоцитов менее 150х1012/л, наличие температуры тела выше 38,5 0С. Установлена необходимость их оценки непосредственно перед началом терапии с целью прогноза эффективности лечения.

Впервые разработана прогностическая модель для оценки эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 с использованием показателей количества лимфоцитов, количества тромбоцитов и температуры тела. Доказано, что данная модель обладает высокой прогностической ценностью положительного результата – 81,1% и отрицательного результата – 72,2%, прогностической точностью 77,5%.

Цель исследования. Прогнозирование эффективности и оптимизация применения глюкокортикоидов у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Задачи исследования.

1. Изучить и сравнить демографические показатели, сопутствующую патологию, клинические показатели, результаты лабораторных исследований и компьютерной томографии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, получавших и не получавших глюкокортикоиды.
2. Выявить влияние короткого курса глюкокортикоидов на клинико-лабораторные показатели генерализованного воспаления у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.
3. Определить факторы риска низкой эффективности терапии глюкокортикоидами у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.
4. Разработать прогностическую модель для оценки эффективности применения глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время уже получены убедительные доказательства эффективности терапии глюкокортикоидами у госпитализированных пациентов с COVID-19 с крайне тяжелым течением, нуждающихся в респираторной поддержке. Однако неоднозначным остается вопрос применения глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19 вне критических состояний.

Патофизиологическим обоснованием при развитии тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 является процесс воспаления, который приобретает генерализованный характер в случае неэффективного или чрезмерного иммунного ответа на провоспалительные цитокины. Противовоспалительные свойства глюкокортикоидов позволяют снижать выраженность воспаления. Предполагается, что ранняя терапия глюкокортикоидами может предотвратить генерализацию воспаления и этим остановить переход заболевания в тяжелое и крайне тяжелое течения.

Проведенное исследование было направлено на получение доказательств позитивного влияния ранней терапии коротким курсом глюкокортикоидов на стагнацию воспаления у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, выявление пациентов с наилучшим ответом на проводимую терапию. В исследовании терапию глюкокортикоидами получали пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, не нуждающиеся в респираторной поддержке, с умеренно выраженными маркерами воспаления с целью стабилизации состояния и предотвращения развития генерализованного воспаления. Именно эта категория пациен-

тов является наиболее подходящей для эффективного применения глюкокортикоидов с точки зрения получения наиболее выраженного эффекта на течение заболевания.

На основании ретроспективного сравнительного анализа клинических и лабораторных данных госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 получены достоверные данные по снижению активности генерализованного воспаления после применения короткого курса глюкокортикоидов. При оценке эффективности глюкокортикоидов нами выявлены достоверные различия прогностически значимых показателей между больными, которым проведение стандартного курса глюкокортикоидов было достаточным для достижения клинического и лабораторного улучшения, и больными, кому терапия только глюкокортикоидами оказалась недостаточно неэффективной и потребовалось дополнительное назначение ингибиторов интерлейкина. По результатам проведенного исследования, можно сказать, что у больных со среднетяжелым течение COVID-19:

1. прогностическую оценку эффективности противовоспалительной терапии глюкокортикоидами целесообразно проводить непосредственно перед их назначением;
2. фебрильная лихорадка, абсолютная лимфопения, и тромбоцитопения в клиническом анализе крови являются предикторами низкой эффективности применения противовоспалительной терапии только глюкокортикоидов в виде короткого курса;
3. оценку эффективности терапии глюкокортикоидами следует проводить в среднем на 5 сутки от начала терапии.
4. Оценку прогноза эффективности противовоспалительной терапии глюкокортикоидами следует проводить с помощью разработанной математической модели, реализованной в виде приложения и номограммы.

ВЫВОДЫ

1. Изученная популяция госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 характеризовалась средним возрастом (53,1 ± 13,3), преобладали лица мужского пола (76,1%); хроническая патология выявлена у 60,3%; все пациенты имели характерные симптомы инфекции в момент госпитализации (7,1 ± 3,0 день болезни), признаки воспаления и поражения легочной ткани (КТ-1). Пациенты, получившие глюкокортикоиды, достоверно отличалась от группы не получавших по показателям: клеточного состава крови (лимфопения, тромбоцитопения), уровню СРБ (превышение в 6 раз), оценке по шкале NEWS2 (выше в 2 раза), объему поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (выше в 2 раза), температуре тела (выше на 1,2 0С), были старше (на 16 лет), имели более высокий индекс коморбидности Charlson (выше в 2 раза).
2. После завершения короткого курса глюкокортикоидов наблюдалась позитивная динамика, которая характеризовалась нормализацией количества лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов СРБ, температуры тела ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении интенсивности воспалительной реакции, активации ростков костного мозга и позитивной клинической и лабораторной динамике COVID-19.
3. Сниженное количество лимфоцитов (≤1,3х109/л) и тромбоцитов (≤150х1012/л) в анализе крови, фебрильная лихорадка (≥38,5 0С) у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 на момент госпитализации являются предикторами низкой эффективности применения глюкокортикоидов в стандартной дозе коротким курсом и свидетельствуют о необходимости на раннем этапе лечения проводить комбинированную противовоспалительную терапию с использованием ингибиторов интерлейкина.

4. Разработанная прогностическая модель для оценки эффективности терапии глюкокортикоидами на основе показателей количества лимфоцитов, тромбоцитов и уровня температуры тела, характеризуется «очень хорошим» качеством и при оптимальной точке отсечения (0,697) обладает высокими показателями чувствительности (81,1%) и специфичности (72,2%).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 1 (29.01.2020)» Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/302/original/Временные_MP_2019-nCov_%2829.01.2020_-_9%291-3.pdf?1580370334. (дата обращения: 06.04.2023).
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020) // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf (дата обращения 05.04.2023).
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020) // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения 05.04.2023).
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021)» Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf (дата обращения: 06.04.2023).
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022)» Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (дата обращения: 06.04.2023).
6. Григорьев С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-45.
7. Корнеенков, А.А. Создание номограмм для оценки риска неблагоприятного клинического исхода / А. А. Корнеенков, С. Г. Кузьмин, В.Б. Дергачев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 21, №2. – С. 114-121.
8. Кузнецова, О. Ю. Этиотропная терапия новой коронавирусной инфекции. Ожидания и реалии. Часть 2 / О. Ю. Кузнецова // Российский семейный врач. – 2022. – Т. 26, № 2. – С. 7-12.
9. Кузнецова, О. Ю. Этиотропная терапия новой коронавирусной инфекции: ожидания и реалии в начале 2022 года. Часть 1 / О. Ю. Кузнецова // Российский семейный врач. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 7-14.
10. Селицкая, О. П. Современные представления о клинической и лабораторной характеристике цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 и возможности его интен-

сивной терапии / О. П. Селицкая, М. Л. Доценко, С. С. Грачев // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 6. – С. 821-834.
11. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
12. Харченко, Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ / Е. П. Харченко //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 4-19.
13. Alsharif, W. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review / W. Alsharif, A. Qurashi // Radiography. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 682-687.
14. Annane D. Corticosteroids for COVID-19 / D. Annane // Journal of Intensive Medicine. – 2021. – Vol. 1, № 01. – P. 14-25.
15. Arabi, Y. M. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome / Y. M. Arabi, Y. Mandourah, F. Al-Hameed [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2018. – Vol. 197, № 6. – P. 757-767.
16. Ardern-Jones, M. R. A hyperinflammation clinical risk tool, HI5-NEWS2, stratifies hospitalised COVID-19 patients to associate risk of death and effect of early dexamethasone in an observational cohort / M. R. Ardern-Jones, H. T. Phan, F. Borca [et al.] // PloS one. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 1-16.
17. Cao, J. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China /J. Cao, W. J. Tu, W. Cheng [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 748-755.
18. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales [et al.] // Journal of chronic diseases. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
19. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507-513.
20. Chen, Z. Effectiveness of systemic corticosteroids therapy for nonsevere patients with COVID-19: a multicenter, retrospective, longitudinal cohort study / Z. Chen, X. Yin, X. Tan [et al.] // Value in Health. – 2022. – Vol. 25, № 5. – P. 709-716.
21. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection issuspected // World Health Organization; Geneva: Jan 12, 2020: Официальный сайт. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299 (дата обращения 05.04.2023).
22. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020 // World Health Organization Официальный сайт. – URL: https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1299344/retrieve (дата обращения 06.05.2023).
23. Delaney, J. W. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A (H1N1pdm09)-related critical illness / J. W. Delaney, R. Pinto, J. Long [et al.] // Critical Care. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 1-11.
24. Fadel, R. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19 / R. Fadel, A. R. Morrison, A. Vahia [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71, № 16. – P. 2114-2120.
25. Horby P. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19–preliminary report / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020.

26. Horby. P. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384, № 8. – P. 693-704.
27. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li //The lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506.
28. Issak, E. R.Timing of corticosteroids in non-severe nonhospitalized COVID-19 patients: open-label, two-center, randomized controlled study (TICS-COV19 study) / E. R. Issak, M. M. Amin // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2023. – Vol. 38. – P. 207-217.
29. Johns, M. A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19 / M. Johns, S. George, M. Taburyanskaya [et al.] // Journal of pharmacy practice. – 2022. – Vol. 35, № 4. – P. 626-637.
30. Knight, S. R. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score / S. R. Knight, A. Ho, R. Pius [et al.] // bmj. – 2020. – Vol. 370. – P. 1-13.
31. Kostakis, I. The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / I. Kostakis, G. B. Smith, D. Prytherch [et al.] // Resuscitation. – 2021. – Vol. 159. – P. 150-157.
32. Lamontagne, F. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline / F. Lamontagne, B. Rochwerg, L. Lytvyn [et al.] // bmj. – 2018. – Vol. 362. – P. 1-8.
33. Lansbury L. et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza / L. Lansbury, C. Rodrigo, J. O. Leonardi-Bee [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – №. 2.
34. Li, Y. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study / Y. Li, X. Zhou, T. Li [et al.] // Emerging Microbes and Infections. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1869-1877.
35. Mirtaleb, M. S. Potential therapeutic agents to COVID-19: An update review on antiviral therapy, immunotherapy, and cell therapy / M. S. Mirtaleb, A. H. Mirtaleb, H. Nosrati [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 138. – P. 1-15.
36. Moore, J. B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / J. B. Moore, C. H. June // Science. – 2020. – Vol. 368, № 6490. – P. 473-474.
37. Papamanoli, A. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia / A. Papamanoli, J. Yoo, P. Grewal [et al.] // European journal of clinical investigation. – 2021. – Vol. 51, № 2. – P. e13458.
38. Russell, C. D. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury / C. D. Russell, J. E. Millar, J. K. Baillie // The lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 473-475.
39. Salvarani, C. Intravenous methylprednisolone pulses in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial / C. Salvarani, M. Massari, M. Costantini [et al.] // European Respiratory Journal. – 2022. – T. 60, №. 4. – P. 1-10.
40. Shang, L. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia / L. Shang, J. Zhao, Y. Hu [et al.] //The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10225. – P. 683-684.
41. Sterne, J. A. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis / J. A. Sterne, S. Murthy, J. V. Diaz // Jama. – 2020. – Vol. 324, № 13. – P. 1-7.
42. Stockman, L. J. SARS: systematic review of treatment effects / L. J. Stockman, R. Bellamy, P. Garner // PLoS medicine. – 2006. – Vol. 3, № 9. – P. 1525-1531.

43. Wise, J. Covid-19: The inside story of the RECOVERY trial / J. Wise, R. Coombes // bmj. – 2020. – Vol. 370. – P. 1-4.
44. Xu, P. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients / P. Xu, Q. Zhou, J. Xu // Annals of hematology. – 2020. – Vol. 99, № 6. – P. 1205-1208.

РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗА С ВНУТРЕННИМ СТЕРЖНЕМ РАЗВЕТВЛЕННО-ЛЕПЕСТКОВОГО СТРОЕНИЯ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Жмакин И.А.[1], Андреев А.А.[2]

1. Кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности;

2. Студент 5 курса стоматологического факультета.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время среди острой хирургической патологии, с которой граждане поступают в медицинские учреждения Российской Федерации, количество переломов только костей конечностей достигает 2,5 миллионов в год. По данным ГИБДД, в последние годы в России ежегодно общее число пострадавших в ДТП составляет более 200 тыс. человек (только за 2021 год число пострадавших составило 210 тыс. человек), причем у большинства из них диагностируются переломы костей скелета, при лечении которых необходимо точно и наиболее прочно зафиксировать положение костных отломков на длительный период времени (как правило, до 1 года). Следует отметить, что одним из самых частых переломов костей конечностей в результате ДТП является перелом шейки бедра.

На февраль 2023 года число онкобольных в России превысило 4 млн человек, при этом ежегодно число новых случаев составляет порядка 600 тыс. человек, причем у многих пациентов диагностируются костные метастазы, при лечении которых необходимо точно и наиболее прочно зафиксировать участки костей с метастазами для предотвращения патологических переломов костей и при лечении патологических переломов, возникших вследствие наличия метастазов в костях.

В настоящее время в военно-полевых условиях ввиду использования боеприпасов с большой кинетической энергией (в том числе пуль со смещенным центром тяжести) у значительной части раненых (35-40%) диагностируются многооскольчатые переломы костей скелета, при лечении которых необходимо точно и наиболее прочно зафиксировать положение костных отломков на длительный период времени (как правило, до 1 года). Это позволило бы использовать предлагаемое устройство в условиях ведения специальной военной операции Российской Федерации на Украине.

Необходимостью разработки устройства для проведения остеосинтеза является то, что в общей хирургии, ортопедии и травматологии остается открытым вопрос создания оптимальных, наименее инвазивных и наиболее атравматичных условий для проведения остеосинтеза, в том числе создания конструкций, позволяющих прочно зафиксировать и сопоставить отломки костей между собой.

В стоматологии одной из проблем является отторжение имплантатов у части пациентов в относительно небольшие сроки с момента их фиксации в полости рта. Одной из причин этого отторжения является низкая прочность фиксации имплантатов в полости рта. По статистическим данным, в последние годы срок функционирования имплантата в полости рта

у части пациентов составляет в среднем не более 10 лет. В настоящее время вероятность приживаемости имплантата в момент установки в полости рта у пациентов составляет в среднем 90-95%. Наша работа направлена на то, чтобы повысить процент приживаемости имплантатов до 98-99% и увеличить время их выживаемости до 25-35 лет.

Целью выполнения нашей работы является разработка особого устройства, предназначенного для фиксации отломков костей скелета при лечении переломов, а также для предотвращения возникновения переломов из-за костных метастазов и при лечении патологических переломов, возникших вследствие наличия метастазов в костях. Эта работа будет иметь большое значение в общей хирургии, ортопедии, травматологии, краниопластике, хирургической стоматологии, дентальной имплантации, челюстно-лицевой хирургии и в других областях хирургии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Таким образом, предлагаемое устройство будет иметь большое значение в общей хирургии, ортопедии, травматологии, краниопластике, хирургической стоматологии, дентальной имплантации, челюстно-лицевой хирургии и в других областях хирургии.
2. Предлагаемый дополнительный внутренний выдвижной элемент усиленной фиксации винта позволяет точно и наиболее прочно сопоставить и фиксировать костные отломки одним устройством даже при многооскольчатых переломах, не прибегая к использованию пластин, винтов и прочих дополнительных крепежных многосоставных конструкций, что значительно облегчит работу врачей-хирургов, травматологов.
3. Наличие дополнительной формы опоры, невозможность выпадения, отсутствие колебательных движений делают предлагаемое устройство универсальным в применении.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Хорак К. И., Коган П. Г., Лях А. Р., Стафеев Д. В. История и перспективы развития методов остеосинтеза и реостеосинтеза диафиза плечевой кости // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. — 2023. — Том 13, № 4. — С. 69-75.
2. Ипполитов И.Ю., Кисткин А.И., Широков И.И. и др. Клинико-функциональное обоснование использования аппаратов внешней фиксации у больных с политравмой. Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. — 2023. — № 4. — С. 18-21.
3. Arlettaz Y. Augmented osteosynthesis in fragility fracture. Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2023. Vol. 109, Issue 1. Doi: 10.1016/j.otsr.2022. 103461.
4. Quadlbauer S., Pezzei Ch., Jurkowitsch J. Rehabilitation after distal radius fractures: is there a need for immobilization and physiotherapy? Arch. Orthop. Trauma Surg. 2020 May; 140(5): 651-663.

ИНТЕРВАЛЬНАЯ НОРМОБАРИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ХЕМОРЕФЛЕКСА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Заболотских И.Б.[1], Федунец Д.Э.

1. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертоническая болезнь является самым распространенным заболеванием среди взрослого населения России и составляет 30-45% [1]. В национальном наблюдательном многоцентровом исследовании STOPRISK наиболее частым сопутствующим заболеванием в когорте пациентов, подвергшихся некардиальным хирургическим операциям также является гипертоническая болезнь с частотой 41,6% [2].

Послеоперационные осложнения влияют на продолжительность и стоимость лечения, увеличивают длительность госпитализации и снижают качество жизни пациента. После абдоминальных операциях частота осложнения остается все еще высокой и составляет 24,4% [3]. Среди всех причин послеоперационная летальность занимает третье место и составляет 7,7%: ежегодно несколько миллионов пациентов умирают после оперативного вмешательства [4]. В большинстве случаев, почти каждому осложнению, и впоследствии возможному летальному исходу, предшествует возникновение критического инцидента [5]. Одно из определений критического инцидента (КИ) – это «…происшествие, возникающее при проведении анестезиологического обеспечения, которое при отсутствии вмешательства может привести к неблагоприятным последствиям…» [6]. Так, частота КИ в работе К.А. Цыганкова составила 13%, из которых гемодинамическими оказалось 90% [7].

Интраоперационная артериальная гипотензия является наиболее частым критическим инцидентом, сопровождающая некардиальные оперативные вмешательства. Частота артериальной гипотензии во время некардиальных вмешательств составляет примерно 25% [8]. Артериальная гипотензия во время анестезии коррелирует с повышенным риском кардиальных осложнений, включая остановку сердечной деятельности [9,10,11].

Причинами интраоперационной артериальной гипертензии могут быть:

- сопутствующая патология,
- исходный физический статус пациента,
- выбранный метод анестезии,
- патофизиологические нарушения (сниженная преднагрузка вследствие относительной гиповолемии, сниженная постнагрузка из-за уменьшения общего периферического сопротивления сосудов; нарушение чувствительности периферического хеморефлекса и артериального барорефлекса).

Клинические исследования подтвердили ключевую роль оценки рефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы в прогнозировании послеоперационных осложнений и критических инцидентов [12,13,14].

Артериальный барорефлекс и периферический хеморефлекс, отражающие состояние рефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы, играют важную роль в патогенезе развития послеоперационных осложнений и критических инцидентов во время анестезии при разных вмешательствах. Артериальный барорефлекс является одним из ключевых механизмов поддержания артериального давления и его функция значительно нарушена у пациентов с гипертонической болезнью [15,16]. Низкая чувствительность артериального барорефлекса (менее 3 мс/мм. рт. ст) имеет прогностическую ценность неблагоприятного исхода у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [17], также возрастает риск интраоперационных критических инцидентов, негативного влияния ИВЛ на гемодинамику, выраженность болевого синдрома и гнойно-септических осложнений [13].

Периферический хеморефлекс активирует дыхательную систему при изменении газового состава артериальной крови [18], также активирует симпатическую систему, которая является пусковым механизмом активации артериального барорефлекса через респираторно индуцированные изменения в венозном возврате, ударном объеме и артериальном давлении [19].

Существующие традиционные методы оценки регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем сложные и редко применяются в рутинной клинической практике. В связи с чем, перспективным направлением является изучение прогностической роли неинвазивных функциональных проб для оценки чувствительности периферического хеморефлекса и артериального барорефлекса.

Актуальность. Периферический хеморефлекс активирует дыхательную систему при изменении газового состава артериальной крови [18], также активирует симпатическую систему, которая является пусковым механизмом активации артериального барорефлекса через респираторно индуцированные изменения в венозном возврате, ударном объеме и артериальном давлении [19].

Существующие традиционные методы оценки регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем сложные и редко применяются в рутинной клинической практике. В связи с чем, перспективным направлением является изучение прогностической роли неинвазивных функциональных проб и нагрузочных тестов для оценки чувствительности периферического хеморефлекса и артериального барорефлекса.

Научная новизна: будет проанализирована связь критических гемодинамических инцидентов во время анестезии при абдоминальных операциях с чувствительностью периферического хеморефлекса и артериального барорефлекса, определенной в предоперационном периоде

Главная идея проекта заключается в определении чувствительности периферического хеморефлекса при помощи неинвазивного метода – нормобарической гипоксии, и впоследствии снижении частоты осложнений после абдоминальных операций у пациентов с гипертонической болезнью в результате активизации пациента.

Этапы:

1. Сбор и анализ литературы.
2. Проспективный анализ группы пациентов.
3. Подготовка к публикации тезисов и журнальных статей.
4. Написание обзора литературы.
5. Интегрирование полученных результатов в федеральные рекомендации по периоперационному ведению пациентов с гипертонической болезнью.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты помогут снизить частоту критических инцидентов и послеоперационных осложнений у пациентов с гипертонической болезнью в абдоминальной хирургии. Ожидаемые результаты позволят снизить экономические затраты на дорогостоящие и трудоемкие методы исследования и улучшить качество анестезиологического обеспечения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Муромцева Г. А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – №. 6. – С. 4-11.
2. Заболотских И. Б. и др. Структура и частота сопутствующих заболеваний и связанных с ними послеоперационных осложнений: национальное наблюдательное многоцентровое исследование STOPRISK //Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. – 2023. – №. 3. – С. 43-57.
3. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle-and high-income countries //BJA: British Journal of Anaesthesia. – 2016. – Т. 117. – №. 5. – С. 601-609.
4. Nepogodiev D. et al. Global burden of postoperative death //The Lancet. – 2019. – Т. 393. – №. 10170. – С. 401.
5. Терехова Н. Н. Зависимость частоты регистрации критических инцидентов от объема интраоперационного мониторинга при проведении анестезиологического пособия в многопрофильной клинике : дис. – Институт хирургии им. АВ Вишневского Российской академии медицинских наук, 2010.
6. Казакова Е. А. Внутренний медицинский аудит на основе регистрации критических инцидентов в отделении анестезиологии многопрофильной клиники. – 2007.
7. Цыганков К. А., Щеголев А. В., Лахин Р. Е. Предоперационная оценка функционального статуса пациента. Современное состояние проблемы //Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. – 2017. – №. 3. – С. 35-41.
8. Roshanov P. S. et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort // Anesthesiology. – 2017. – Т. 126. – №. 1. – С. 16-27.
9. Venkatesan S. et al. Cohort study of preoperative blood pressure and risk of 30-day mortality after elective non-cardiac surgery //BJA: British Journal of Anaesthesia. – 2017. – Т. 119. – №. 1. – С. 65-77.
10. Salmasi V. et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis //Anesthesiology. – 2017. – Т. 126. – №. 1. – С. 47-65.
11. Mascha E. J. et al. Intraoperative mean arterial pressure variability and 30-day mortality in patients having noncardiac surgery //Anesthesiology. – 2015. – Т. 123. – №. 1. – С. 79-91.
12. Трембач Н. В., Заболотских И. Б. Модель прогнозирования критических инцидентов при обширных абдоминальных операциях //Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2021. – №. 2. – С. 98-104.

13. Toner A. et al. Baroreflex impairment and morbidity after major surgery //BJA: British Journal of Anaesthesia. – 2016. – Т. 117. – №. 3. – С. 324-331.
14. Trembach N., Zabolotskikh I. The pathophysiology of complications after laparoscopic colorectal surgery: Role of baroreflex and chemoreflex impairment //Pathophysiology. – 2019. – Т. 26. – №. 2. – С. 115-120.
15. Keir D. A. et al. Simultaneous assessment of central and peripheral chemoreflex regulation of muscle sympathetic nerve activity and ventilation in healthy young men //The Journal of physiology. – 2019. – Т. 597. – №. 13. – С. 3281-3296.
16. Fernandez G. et al. The baroreflex in hypertension //Current hypertension reports. – 2015. – Т. 17. – С. 1-8.
17. Ranucci M. et al. Baroreflex sensitivity and outcomes following coronary surgery //PLoS One. – 2017. – Т. 12. – №. 4. – С. e0175008.
18. Guluzade N. et al. Effect of Central Chemoreceptors on the Peripheral Chemoreflex Response to Hypoxia //Physiology. – 2023. – Т. 38. – №. S1. – С. 5731199.
19. Prasad B. et al. The need for specificity in quantifying neurocirculatory vs. respiratory effects of eucapnic hypoxia and transient hyperoxia //The Journal of physiology. – 2020. – Т. 598. – №. 21. – С. 4803-4819.

ВЫЯВЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ БАКТЕРИЙ ВИДА STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проектная команда: Зайцева Е.А.[1], Марияш С.С.[2], Коменкова Т.С.[3], Маркина П.С.[4], Матушинец А.О.[5]

1. Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, дерматовенерологии и косметологии;

2. Студент 6 курс;

3. Кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры микробиологии, дерматовенерологии и косметологии;

4. Студент 6 курс;

5. Студент 6 курс.

ВВЕДЕНИЕ

Stenotrophomonas maltophilia – неспорообразующая подвижная грамотрицательная палочка. Бактерия широко распространена в различных географических регионах, является комменсалом, легко выделяемым из воды и почвы. Данный микроорганизм обнаруживается на пищевых продуктах, контурах аппаратов искусственной вентиляции, руках персонала, аппаратах диализа, небулайзерах, устройствах для ингаляционной терапии и даже растворах дезинфектантов [1, 2, 3].

*S. maltophili*a часто встречается в составе микробиоты верхних дыхательных путей здоровых людей и может вызывать внутрибольничные инфекции, особенно у пациентов в иммуносупрессивных состояниях [4]. В настоящее время, *S. maltophilia* – третья по распространенности причина внутрибольничных инфекций, вызываемых неферментирующими грамотрицательными бактериями [5].

В результате размножения данного микроорганизма могут возникать такие заболевания, как пневмония, инфекция мочевых путей, раневая инфекция, перитонит, холангит, менингит, сепсис, эндокардит и другие патологии [3, 6, 7, 8]. В том числе, в последние годы были обнаружены коинфекции *S. maltophilia* при пневмониях, вызванных SARS-CoV-2 [9, 10].

Несмотря на это, чувствительность данных микроорганизмов к различным антимикробным препаратам до конца не изучена. По данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (от 01.2023): чувствительность штаммов *S. maltophilia* установлена только к триметоприму–сульфометаксозолу [11].

Вопрос о неоднозначности участия бактерии в инициации инфекционного процесса поднимался неоднократно. Анализ литературных источников показал, что далеко не все признают *S. maltophilia* как истинную причину развития инфекционного процесса при различных патологиях [5, 12]. В отечественных источниках литературы роль и свойства бактерий вида *S. maltophilia* только начинают изучаться [1, 2, 6, 13].

Учитывая возрастающую этиологическую роль *S. maltophilia* как возбудителей инфекционного процесса, представляется актуальным изучение биологических свойств этих микроорганизмов для выявления их значения и участия в развитии инфекционного процесса.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

S. maltophilia – единственный представитель рода Stenotrophomonas, который является нозокомиальным патогеном, вызывающим многие виды инфекционных осложнений [2, 3, 15].

S. maltophilia обычно повсеместно распространена в мире и может быть обнаружена в природных средах, таких как вода и почва. Бактерия считается типичным обитателем этих экосистем и легко изолируется из них. Этот микроорганизм регулярно присутствует в микробиоте верхних дыхательных путей у здоровых людей [1, 3, 15].

Данный микроорганизм вызывает внутрибольничные инфекции, особенно у пациентов, находящихся в отделениях реанимации – пневмонию, инфекции мочевых путей, раневую инфекцию, перитонит и т.д. [3, 6, 7, 8, 15].

Известно, что культуры *S. maltophilia* обладают разнообразными факторами патогенности, с помощью которых реализуют свой инфекционный потенциал: ДНКазная активность, наличие фибринолизина, протеазы, желатиназы, гемолизина, липазы, лецитиназы и др. [14, 15].

Из-за сложности дифференциации колонизации и истинной инфекции сложилось представление об ограниченной патогенности *S. maltophilia*. На данный момент нет четкого понимания о том, какова клиническая значимость бактерии в инициации инфекции и для каких категорий пациентов наличие данного микроорганизма является решающим в развитии осложнений.

Данный вид бактерий устойчив к β-лактамам, тетрациклинам, аминогликозидам, бензилпенициллинам, цефалоспоринам первого и второго поколений, гликопептидам, липогликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину и оксазолидинонам [4, 11, 16, 17, 18, 19, 20]. При этом в настоящее время EUCAST установил в отношении бактерии *S. maltophilia* пограничные значения оценки чувствительности только для триметоприма-сульфаметоксазола [4, 11].

Поэтому определение у *S. maltophilia* чувствительности к антимикробным препаратам является актуальной задачей для эффективного подбора лечения и коррекции антибактериальной терапии.

Основная идея проекта – оценить фено- и генотипическое разнообразие *Stenotrophomonas maltophilia*, выделенных от людей с различной инфекционной патологией, для выявления диагностических микробиологических маркеров, характерных для этиологически значимых штаммов *S. maltophilia*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты, полученные на первом этапе исследования, показали вариабельность в ферментативной активности, связанной с биохимической активностью и факторами патогенности среди бактерий рода *Stenotrophomonas*. При этом выраженность дегидрогеназной, протеолитической и желатиназной активностей отличалась среди разных видов *Stenotrophomonas*. Наиболее ферментативно активным были изоляты *S. maltophilia*, полученные из клинического материала (особенно, изолированные из желудочного содержимого, и только у него выявлялась выраженная липазная активность).

В ходе дальнейших исследований будут выявлены микробиологические диагностические маркеры, позволяющие идентифицировать клинически значимые бактерии *S. maltophilia*. В перспективе будет разработана и запатентована база данных биологических особенностей бактерий *S. maltophilia*.

Предполагается, что результаты, полученные в работе, могут быть использованы в бактериологических лабораториях медицинских организаций, лабораториях Роспотребнадзора, научно-исследовательских учреждениях для микробиологического и эпидемиологического мониторинга за возбудителем, в практическом здравоохранении – для персонифицированного подхода к диагностике микроорганизма, назначению и коррекции антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе // Национальный консенсус: Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. – 2 выпуск. – М., 2019. – С. 66–67.
2. Петренко Е.А., Зайцева Е.А., Марияш С.С. Оценка встречаемости и антибиотикорезистентности Stenotrophomonas maltophilia у детей // Бактериология. – 2022. – Т. 7. – № 3. – 53 с.
3. Kullar R. Overcoming Stenotrophomonas maltophilia resistance for a more rational therapeutic approach / R. Kullar, E. Wenzler, J. Alexander, E.J.C. Goldstein // Open Forum Infect Dis. – 2022. – Vol. 9, No. 5. – 95 pp.
4. Национальный консенсус (2–е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / Под редакцией Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2019. – С. 66–67.
5. Санс–Гарсия Ф. Пришедшие из дикой природы: оппортунистические патогены с множественной лекарственной устойчивостью, представляющие первичную, не связанную с человеком среду обитания / Ф. Санс–Гарсия, Т. Гил–Гил, П. Лаборда, Л.Е. Очоа-Санчес, [и др.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Т. 22. – № 15. – С. 9–12.
6. Бадамшина Г.Г., Зиатдинов В.Б., Фатхутдинова Л.М., Кириллова М.А. Микробиота воздушной среды медицинской организации / Г.Г. Бадамшина, В.Б. Зиатдинов, Л.М. Фатхутдинова, М.А. Кириллова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2019. – Т. 63. – № 6. – С. 308–312.
7. Медведева Е.Д. Структура микроорганизмов, выделенных из бронхоальвеолярного лаважа от пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии / Е.Д. Медведева, Ю.Л. Кецко, Д.Д. Исматуллин, А.В. Лямин, [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика – 2020. – Т. 65. – № 7. – С. 454–457.
8. Trifonova A., Strateva T. Stenotrophomonas maltophilia – a low-grade pathogen with numerous virulence factors // Infect Dis (Lond). – 2019. – Vol. 51, No. 3. – P. 168–178.
9. Лавриненко А.В. Пневмонии, ассоциированные с SARS–CoV–2 / А.В. Лавриненко, С.И. Колесниченко, А.А. Турмухамбетова, И.А. Кадырова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2020. – № 4. – С. 301–307.
10. Бычинин М.В. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID–19 / М.В. Бычинин, И.О. Антонов, Т.В. Клыпа, И.А. Мандель, [и др.] // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18. – № 1. – С. 4–10.

11. МАКМАХ: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [Электронный ресурс]. – 2023. – URL: https://www.antibiotic.ru/eucast/ (дата обращения: 21.10.2023).
12. Lira F., Berg G., Martínez J.L. Double-face meets the bacterial world: the opportunistic pathogen Stenotrophomonas maltophilia // Front. Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1-15.
13. Тедиков В.М. Клетки Stenotrophomonas maltophilia, формирующие мелкие колонии, могут восстанавливать фенотипические характеристики дикого типа // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения» / Под ред. д.м.н., проф. Е.И. Ефимова. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье». – 2019. – С. 245-248.
14. Brooke J.S. Advances in the Microbiology of Stenotrophomonas maltophilia // Clin Microbiol Rev. – 2021. – Vol. 34, No. 3. – P. 16–18.
15. Brooke J.S. Stenotrophomonas maltophilia: an Emerging Global Opportunistic Pathogen // Clinical Microbiology Reviews. – 2012. – Vol. 25, No. 1. – P. 2–41.
16. Бондаренко А.П. Характеристика и уровни выявления бактериальных патогенов у больных внебольничной пневмонией в зависимости от сроков их пребывания в стационаре (ноябрь-декабрь 2020 г.) / А.П. Бондаренко, В.А. Шмыленко, О.Е. Троценко [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. – № 40. – С. 49–55.
17. Манкевич Р.Н. Антибиотикочувствительность внутрибольничных штаммов бактерий / Р.Н. Манкевич, А.О. Дмитрущенкова, А.В. Лазарев, Н.Л. Клюйко // Клиническая инфектология и паразитология. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 19–27.
18. Gajdács M., Urbán E. Prevalence and Antibiotic Resistance of Stenotrophomonas maltophilia in Respiratory Tract Samples: A 10–Year Epidemiological Snapshot // Health Serv Res Manag Epidemiol. – 2019. – Vol. 6. – P. 1–9.
19. Fraser T.A. Quantitative real–time PCR assay for the rapid identification of the intrinsically multidrug–resistant bacterial pathogen Stenotrophomonas maltophilia / T.A. Fraser, M.G. Bell, P.N.A. Harris, S.C. Bell, [et al.] // Microb Genom. – 2019. – Vol. 5, No. 10. – P. 1–11.
20. Yinsai O., Deeudom M., Duangsonk K. Genotypic Diversity, Antibiotic Resistance, and Virulence Phenotypes of Stenotrophomonas maltophilia // Clinical Isolates from a Thai University Hospital Setting. Antibiotics (Basel). – 2023. – Т. 12. – № 2. – 410 с.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ОКРАШИВАНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ ДНК-АПТАМЕРОВ, МЕЧЕННЫХ ИНФРАКРАСНОЙ МЕТКОЙ CY7.5

Организация: Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Замай Г.С.[1], Горбушин А.К., Воронковский И.И., Грек Д.С., Кошманова А.А.

1. Старший научный сотрудник

ВВЕДЕНИЕ

Мультиформная глиобластома (МГБ), или глиобластома (ГБ), принадлежит к группе опухолей головного мозга, известных как астроцитомы. ГБ – самая опасная и наиболее распространенная среди всех первичных опухолей мозга у взрослых. Данный тип опухоли характеризуется агрессивным течением заболевания и неконтролируемым поведением, выражающимся в неконтролируемой клеточной пролиферации, резистентности к апоптозу и повышенном ангиогенезе, а также прогрессирующей инвазией в нормальную паренхиму мозга и крайней нестабильностью генома. Кроме того, ГБ характеризуется значительной неоднородностью на цитопатологическом, транскрипционном и геномном уровнях. Особенностью ГБ является инфильтративный рост и отсутствие четких границ. Часто встречаются терапевтически резистентные опухоли.

Среди проблем интраоперационной визуализации глиальных опухолей выделяют сложность определения их истинных границ. Участки тканей, трактуемые как отек белого вещества головного мозга, зачастую представляют собой зону инфильтрации опухолевыми клетками. Контрастное усиление опухоли отражает только рентгенологически видимую (макроскопическую) распространенность поражения мозга, а не истинную величину опухолевой инвазии [1]. Для увеличения показателей выживаемости больного и предотвращения вторичного появления опухоли необходимо удалить все злокачественные клетки, отдаленные от основного очага новообразования, которые при интраоперационном осмотре располагаются в здоровой ткани.

Для точного определения локализации опухолевых клеток был предложен метод интраоперационной визуализации, который может обеспечить визуализацию новообразований в режиме реального времени с помощью специфических или неспецифических флуоресцентных красителей и хирургического флуоресцентного микроскопа.

Одним из наиболее распространенных веществ, способных пассивно накапливаться в опухолевой ткани, является индоцианин зеленый (760-820 нм), который применяется в нейрохирургии с 2003 года для интраоперационной оценки аневризм, артериовенозных мальформаций и кортикальной перфузии [2].

Несмотря на широкое применение и доказанную эффективность, препараты, пассивно накапливающиеся в тканях, имеют существенные недостатки, такие как [3]:

1) неспецифическое поглощение препарата клетками может привести к тому, что участки ткани с повышенным метаболизмом (например, очаги воспаления, зоны отека) будут испускать флуоресценцию так же, как и опухолевые ткани;

2) из-за ангиогенеза и васкуляризации солидных опухолей, которые приводят к разрастанию и "запутанности" сосудов, доступ препарата в раковые клетки может быть затруднен, и, как итог, они останутся неокрашенными;

Чтобы избежать перечисленных проблем, неспецифические люминоформы должны быть конъюгированы с опухолеспецифическими лигандами, такими как антитела, пептиды или аптамеры [3].

Анализ научной литературы, а также продуктов, проходящих доклинические и клинические испытания, показал, что к настоящему времени появилось большое количество препаратов для интраоперационной визуализации опухолей на основе инфракрасных (ИК) люминофоров, конъюгированных с моноклональными антителами. В частности, препарат Cetuximab-IRDye800CW (NCT02855086) на основе ИК красителя IRDye800CW, рекомендованного FDA (Food and Drug Administration), и антитела к человеческому эпидермальному фактору роста. Рецептор эпидермального фактора роста человека (EGFR/ErbB-1/HER1) – это трансмембранный белок, принадлежащий к семейству рецепторов ErbB, экспрессия которого повышена при многих типах рака, таких как глиобластома, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденокарцинома протоков поджелудочной железы, рак молочной железы и плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) [4]. Cetuximab-800CW был протестирован у 9 пациентов с ПРГШ, (NCT01987375) и находится на стадии I/II клинических испытаний аденокарциномы поджелудочной железы, злокачественной глиомы и ПРГШ (NCT02736578, NCT02855086, NCT03134846). Еще один ИК люминофор BLZ-100 на основе пептида хлоротоксина, специфичного к аннексину A2, находится на первой стадии клинических испытаний [5].

Ключевым достоинством моноклональных антител является их высокая специфичность в отношении клеток-мишеней. Это минимизирует вред для здоровых клеток, благодаря чему лекарства на основе антител оказывают меньше побочных эффектов, чем традиционные фармацевтические препараты. Тем не менее, антитела имеют и ряд недостатков [6]. Так, например, фрагмент кристаллизуемой области антител может взаимодействовать с Fc-рецепторами, экспрессированными на поверхности многих типов клеток, что увеличивает их перекрестную реактивность и способствует удержанию в кровотоке. Другие недостатки связаны со сложностью производства, поскольку получение терапевтических антител требует использования большого количества культур клеток млекопитающих с последующей тщательной очисткой в условиях надлежащей производственной практики. Более того, моноклональные антитела, разработанные на животных, перед использованием в клинических целях должны быть специальным образом подготовлены для введения в человеческий организм. Помимо этого, антитела имеют короткий срок хранения и не могут быть химически модифицированы.

Изложенные ограничения привели к разработке молекулярных конструкций, которые отличаются простотой получения, возможностями химического синтеза и модификации. Аптамеры – небольшие (5-30 кДа) одноцепочечные молекулы ДНК или РНК несут в своей первичной последовательности буквенный код нуклеотидов, поэтому их можно легко синтезировать и модифицировать. Они складываются в уникальные трехмерные структуры, за счет чего проявляют высокое сродство к мишеням и могут использоваться для ингибирования или активации заданных белков. Аптамеры часто рассматривают в качестве «синтетических антител», но во многих отношениях они все же превосходят последние в следующих аспектах [7]:

1) затраты на синтез аптамеров в 1000 раз ниже, чем на получение антител;
2) аптамеры легко синтезируются и модифицируются;
3) аптамеры являются низкоиммуногенными и малотоксичными;
4) маленькие размеры аптамеров обеспечивают более быстрое и глубокое проникновение в ткани.

В настоящее время появляются специфические ИК красители на основе антител и пептидов для интраоперационной диагностики глиобластомы. Тем не менее, на сегодняшний день, в мире до сих пор не существует препарата для интраоперационной визуализации глиобластомы на основе аптамеров.

В работе изучена принципиальная возможность использования аптамеров и аналога (по спектральным характеристикам) индоцианина зеленого: люминофора Cyanin 7.5 (Cy 7.5) на послеоперационных тканях и на животной модели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого 37/2012 от 31.01.2012 и Локальным этическим комитетом Красноярской межрайонной больницы скорой помощи им. Н.С. Карповича 20.11.2016.

Первичные культуры клеток были получены из послеоперационных тканей глиальных опухолей головного мозга. Культивирование первичных культур поддерживалось в 5-процентной атмосфере CO2 и 37 °C.

Окрашивание послеоперационной ткани глиобластомы осуществляли с помощью аптамеров Gli-233 и Gli-55, меченных Cy 7.5.

Ткань глиальных опухолей, полученную в результате оперативного удаления, промывали фосфатным буфером и наносили аптамеры Gli-233 и Gli-55, меченные Cy 7.5, в концентрациях 1 мкМ и 10 мкМ. После этого ткань инкубировали в течение пяти минут и анализировали с помощью флуоресцентного операционного микроскопа OPMI Pentero (Carl Zeiss).

Для подтверждение эффективности интраоперационного окрашивания глиальной опухоли мозга использовали модель глиобластомы, полученную путем трансплантации клеток глиобластомы иммуносупрессированным кроликам. Иммуносупрессию осуществляли введением циклоспорина (20 мг/кг подкожно), циклофосфамида (60 мг/кг подкожно) и кетоконазола (10 мг/кг перорально) за семь дней до и через два дня после трансплантации глиальной опухоли. Формирование модели глиобластомы человека осуществляли путем внутричерепной инъекции клеток первичных культур, полученных от больного глиобластомой с разрешения Этического комитета и информированного согласия пациента. Под наркозом кролику делали двухстороннюю резекционную трепанацию теменных областей черепа, в которые на глубину 5 мм трансплантировали опухоль. Пять нейросфер диаметром около 2 мм и 2×106 клеток адгезивной культуры глиальных клеток в 6 мкл гидрогелевой среды (GrowDex/DMEM, 2:1) помещали в шприц Hamilton между 2 мкл гидрогелевой среды. Опухолевые клетки инокулировали в мозг кроликов через трехмиллиметровые трепанационные отверстия, прокол покрывали 5 мкл гидрогелевой среды, разрез кожи зашивали.

Контроль роста глиобластомы осуществляли с помощью 11С-метионина методом ПЭТ/КТ. ПЭТ/КТ-сканирование проводили на сканере Discovery PET/CT 600 (General Electric, США) через 40 минут после инъекции. Данные анализировали с использованием программного обеспечения PET VV на рабочей станции AW Volume Share 5 и шкалы денситометрии Хаунсфилда.

Интраоперационное окрашивание глиальной опухоли осуществляли с помощью аптамеров Gli-233 и Gli-55, меченных Cy7.5, в концентрации 5 мкМ. Анестезию осуществляли с помощью золотила и ксилозина. После проведения операции и окрашивания животному вводили избыток золетила и удаляли мозг. Ткани фиксировали в 10-процентном формалине, а затем анализировали с помощью хирургического флуоресцентного микроскопа OPMI Pentero (Carl Zeiss).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование окрашивания послеоперационной ткани глиобластомы. Выявление возможности интраоперационной визуализации опухолевой ткани было смоделировано на послеоперационных морфологических препаратах больных глиобластомой с использованием хирургического флуоресцентного микроскопа OPMI Pentero. Вначале была изучена принципиальная возможность ИК-модуля хирургического микроскопа регистрировать флуоресценцию аптамеров, меченных Cy7.5. Для этого флуорсецентно-меченые аптамеры разводили в концентрациях 1 и 1,8 мкМ и анализировали с помощью ИК-модуля хирургического микроскопа. В качестве контроля был использован фосфатный буфер (Рисунок 1).

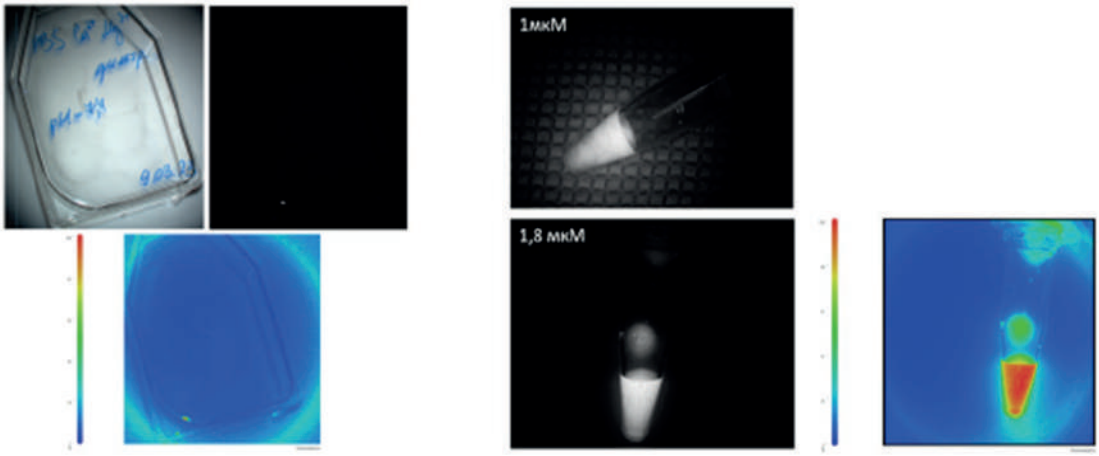


Рисунок 1 — Визуализация аптамеров, меченных меткой Cy 7.5, с помощью ИК-модуля хирургического микроскопа OPMI Pentero.

Для изучения возможности визуализации послеоперационных образцов целой глиальной опухоли был сделан препарат на основе аптамеров, меченных флуоресцентной меткой Cy7.5. Интактные опухоли глиобластомы, взятые во время операции, промывали фосфатным буфером. С помощью пипетки на ткань наносили 500 мкл аптамеров в концентрации 1 и 10 мкМ и инкубировали в течение пяти минут, затем снова промывали фосфатным буфером. Для измерения автофлуоресценции были сняты изображения опухолей до окрашивания аптамерами. Изображения флуоресцентно окрашенных опухолей регистрировали с помощью флуоресцентного операционного микроскопа OPMI Pentero (Carl Zeiss, Германия). Изображения были получены при использовании ИК-модуля. Результаты исследований показали отсутствие автофлуоресценции опухоли. При окрашивании препаратом на основе аптамеров постоянная флуоресценция появлялась через пять минут после обработки опухоли. Полученные изображения (Рисунок 2) демонстрируют наличие областей флуоресценции в целых послеоперационных тканях глиобластомы.

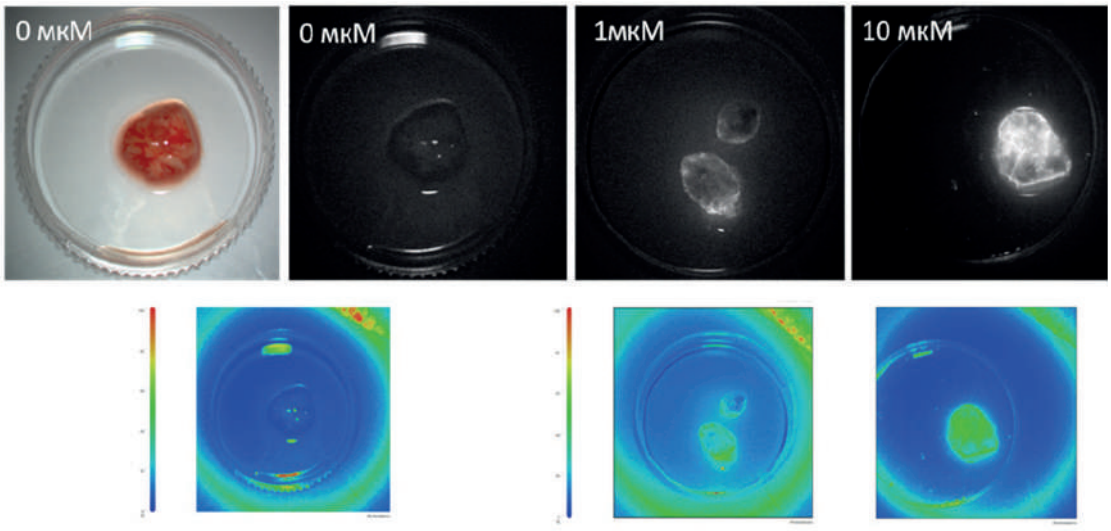


Рисунок 2 — Визуализация глиальной опухоли с помощью аптамеров, меченных Cy7.5, с помощью ИК-модуля хирургического микроскопа OPMI Pentero.

Модельный эксперимент по интраоперационной визуализации глиальной опухоли. Подтверждение возможности использования специфичных к тканям глиомы аптамеров с инфракрасной меткой в качестве интраоперационного красителя было проведено на модели глиальной опухоли человека, развивающейся у кроликов. Кроликам после лекарственной иммуносупрессии проводили трансплантацию первичной культуры глиальной опухоли человека.

Получение культур глиобластомы. Рост клеточной культуры глиальной опухоли контролировали в течение нескольких дней. За это время формировалась линия клеток, представляющая собой гетерогенную культуру с двумя типами клеток: небольшое количество округлых, хорошо распластанных клеток и преобладающая популяция клеток с морфологией, типичной для астроцитов (Рисунок 3).

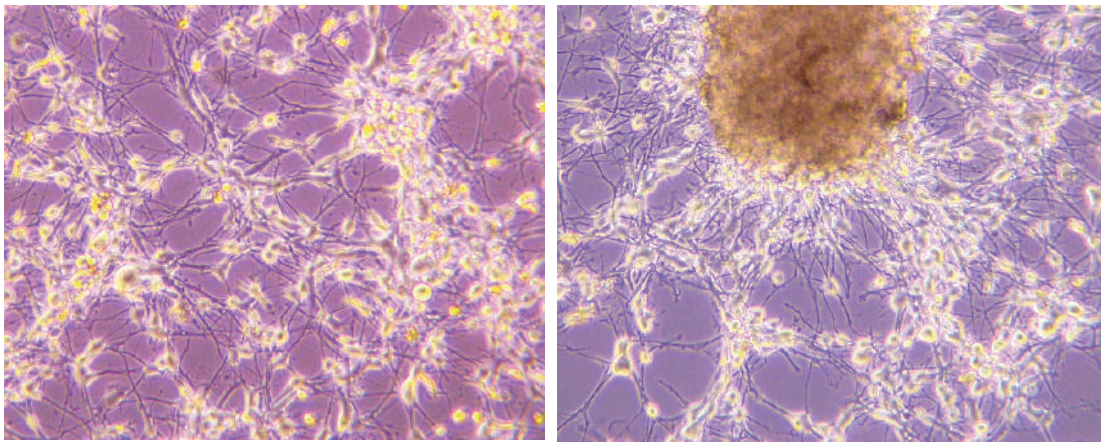


Рисунок 3 — Клетки глиобластомы на четвертый день культивирования.

ПЭТ/КТ визуализация глиобластомы кроликов. Развитие ксенотрансплантированной глиомы человека в мозге у кроликов контролировали с помощью ПЭТ/КТ. Для визуализации опухоли у кроликов in vivo использовали 11С-метионин. Накопление 11С-метионина было обнаружено в районе трепанационных отверстий в головном мозге кроликов, в месте трансплантированной глиомы (Рисунок 4).

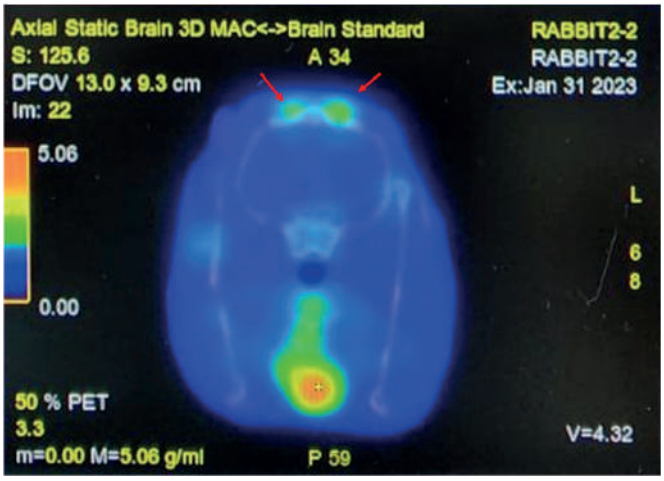


Рисунок 4 — ПЭТ/КТ визуализация мозга кролика на тридцатый день после трансплантации опухоли.

Исследование окрашивания глиобластомы на животной модели. Мозг, не пораженный глиобластомой, и участок мозга с выросшей опухолью сразу после извлечения при аутопсии кроликов окрашивали с помощью аптамеров, меченных Cy 7.5, и фиксировали в формалине, анализировали с помощью хирургического флуоресцентного микроскопа. Флуоресценцию связавшихся с глиобластомой Gli-233-Cy 7.5 и Gli-55-Cy 7.5 регистрировали с помощью ИК-модуля хирургического флуоресцентного микроскопа. Неокрашенный аптамерами мозг и здоровый мозг, окрашенный Gli-233-Cy 7.5 и Gli-55-Cy 7.5, не излучали в данном диапазоне длин волн. Мозг с глиальной опухолью, окрашенный аптамерами, показывал устойчивую флуоресценцию в инфракрасной области спектра (Рисунок 5).

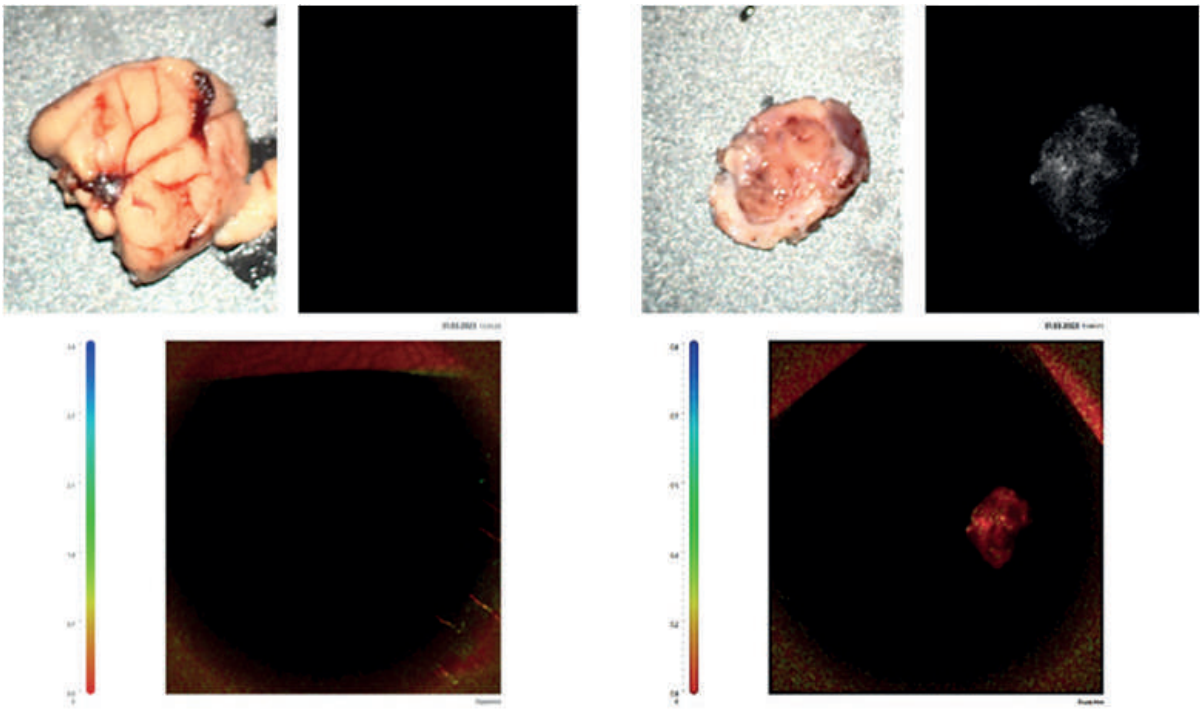


Рисунок 5 — Здоровый головной мозг и участок головного мозга с выросшей глиальной опухолью лабораторного кролика, окрашенные Gli-233-Cy 7.5 и Gli-55-Cy 7.5, визуализированные с помощью ИК-модуля хирургического микроскопа OPMI Pentero.

Полученные результаты доказывают возможность использования аптамеров Gli-233 и Gli-55, связанных с ИК-меткой Cy 7.5, для интраоперационной визуализации глиобластомы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Изучение аптамеров для глиобластомы поддержано грантом Российского научного фонда №. 22-64-00041, https://rscf.ru/ru/project/22-64-00041/. Визуализация ПЭТ/КТ финансировались Федеральным медико-биологическим агентством; пр.122041800132-2. Получение аптамеров, меченых Cy 7.5, и их исследование на послеоперационных тканях и животной модели глиобластомы финансировалось грантом Сколково № МГ 30/22 от 05.12.2022

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Журавлева М.А., Шершевер А.С., Бенцион Д.Л. Использование перфузионной КТ в динамическом наблюдении за результатами комбинированного и комплексного лечения глиом головного мозга Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 2: С. 58-64.
2. Teng C.W., Huang V., Arguelles G.R., Zhou C., Cho S.S., Harmsen S., Lee J.Y. K. Applications of indocyanine green in brain tumor surgery: review of clinical evidence and emerging technologies. Neurosurg Focus 2021. 50. №1:E4.
3. Jiao J., Zhang J., Yang F., Song W., Han D., Wen W., Qin W. Quicker, deeper and stronger imaging: A review of tumor-targeted, nearinfrared fluorescent dyes for fluorescence guided surgery in the preclinical and clinical stages. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2020. 152: 123-124.
4. Sepulveda J.M., Sanchez-Gomez P., Vaz Salgado M.A., Gargini R., Balana C. Dacomitinib: an investigational drug for the treatment of glioblastoma Expert Opin. Invest. Drugs. 2018. 27:823-829.
5. Yamada M., Miller D.M., Lowe M., Rowe C., Wood D.H., Soyer P., Byrnes-Blake, JuliaParrish-Novak, LauraIshak James, M.Olson, Gordon Brandt, Paul Griffin K., Spelman L., Prow T.W. Contemporary Clinical Trials Communications. 2021. 23. 100830.
6. Kennedy P. J., Oliveira C., Granja P.L., Sarmento B. Monoclonal antibodies: technologies for early discovery and engineering. Crit. Rev. Biotechnol. 2018. 38. №3:394-408.
7. Ni X., Castanares M., Mukherjee A., Lupold S.E. Nucleic acid aptamers: clinical applications and promising new horizons. Curr. Med. Chem. 2011. 18. №27: 4206-4214.

ПРЕДИКТИВНЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕНЕДЖМЕНТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Затворницкая А. В.[1]

1. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры Патологической анатомии и судебной медицины.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Проблема гиперплазии эндометрия (ГЭ) – сложная и многогранная как для теоретической, так и для клинической медицины. Сведения о распространенности гиперплазии слизистой оболочки матки в популяции немногочисленны и противоречивы и варьирует от 10% до 50% [1-3]. Заболеваемость ГЭ без атипии составляет 133-208 на 100 000 женщин-лет и 16,8 на 100 000 женщин-лет – для атипической ГЭ [4-5]. Специалисты прогнозируют, что заболеваемость ГЭ будет только увеличиваться вместе с улучшением диагностических возможностей современной медицины, ростом продолжительности жизни среди женщин и распространенности факторов риска: ожирения, гипертонической болезни, сахарного диабета в популяции [6-7].

ГЭ нередко предшествует развитию рака эндометрия (РЭ): от 25 до 80% случаев РЭ развивается на фоне гиперпластических процессов эндометрия [8]. Частота онкотрансформации ГЭ составляет менее 10% для ГЭ без атипии и до 59% – для атипической гиперплазии эндометрия [9-10].

Распространенность РЭ в РФ выросла с 128,6 на 100 000 в 2008 году до 175,5 на 100 000 в 2017 году, а прирост заболеваемости за этот же период времени составил 39,6% [11]. В структуре онкологической заболеваемости репродуктивной системы женщин аденокарцинома эндометрия занимает 3-е место. При этом в оказании медицинской помощи пациенткам с РЭ в РФ с 2006 года отмечается позитивная динамика: в 81% случаев заболевание выявляется на I-II стадиях; снижена летальность в первый год после верификации диагноза до 9,7%, а пятилетняя выживаемость больных составляет более 60% [11]. Обозначенное объясняет необходимость разработки программы канцеропревенции в рамках предиктивного подхода с включением квалифицированной морфологической оценки слизистой оболочки матки, обозначения групп высокого онкологического риска, усовершенствования подходов к терапии ГЭ. Особое внимание уделяется разработке программ, предусматривающих своевременную диагностику и адекватную терапию фоновых и предраковых поражений эндометрия.

ГЭ занимает ведущее место среди причин аномальных маточных кровотечений (АМК) и служит показанием для проведения большинства внутриматочных вмешательств [12]. Актуальность изучения ГЭ связана еще и с тем, что в некоторых случаях отсутствие эффекта от проводимой традиционной терапии способствует рецидивированию патологического процесса и проведению повторных внутриматочных вмешательств. Последние, в свою оче-

редь, связаны с повышенным риском повреждения слизистой оболочки матки, формированием внутриматочных синехий, развитием маточных форм бесплодия.

Актуальности исследования добавляет современная демографическая ситуация, которая сложилась после пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19: рост заболеваемости и смертности людей (особенно трудоспособного населения), снижение рождаемости и, как следствие, темпов естественного прироста населения, ожидаемой продолжительности жизни и изменения других демографических параметров. Потенциально вирус SARS-CoV-2 может повреждать эпителиальные клетки эндометрия, влиять на процесс его циклического ремоделирования, процессы пролиферации и апоптоза и, соответственно, на развитие гиперплазии слизистой оболочки матки. Повреждение вирусом SARS-CoV-2 рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту II (ACE2), по-видимому, может приводить к нарушению баланса между Ang II и Ang-(1-7) и тем самым способствовать нарушениям процессов фолликулогенеза, овуляции, повреждению желтого тела, приводить к развитию ГЭ [13-16].

Сегодня многие авторы указывают, что интенсивная экспрессия ACE2 и Ang II коррелирует с метастазированием и неблагоприятным прогнозом рака эндометрия [17-19]. Однако данных о сравнительном анализе экспрессии ACE2 и AngII при ГЭ и раке эндометрия в литературе нет, что является целесообразным для разработки модели прогнозирования онкотрансформации при ГЭ в условиях НКИ COVID-19.

В настоящее время ведутся исследования в отношении изучения взаимосвязи постковидного синдрома и гинекологической патологии. Так, группой американских ученых (2023) доказана ассоциация лапароскопически подтвержденного эндометриоза с постковидным синдромом [20]. Результаты этого исследования показали, что женщины с эндометриозом в анамнезе могут быть подвержены повышенному риску постковидного синдрома. Группа британских ученых также в ходе своей работы отнесла эндометриоз к факторам риска постковидного синдрома (2022) [21]. В то же время данных о взаимосвязи постковидного синдрома и ГЭ ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нет.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что традиционная гормональная терапия не гарантирует излечения, что требует поиска новых путей решения проблемы рецидивирования и малигнизации ГЭ, в том числе, прогнозирования риска рецидивирования ГЭ и трансформации гиперплазии слизистой оболочки матки в эндометриоидную аденокарциному.

До настоящего времени не выявлены универсальные молекулярно-генетические предикторы формирования гиперплазии эндометрия, несмотря на большое количество публикаций, посвященных данной проблеме. Среди всего многообразия обращает на себя внимание крайняя противоречивость большинства результатов и, что крайне актуально, не применимость их в практической деятельности и отсутствие каких-либо указаний по ИГХ исследованию в Клинических рекомендациях для акушеров-гинекологов в отношении тактики ведения ГЭ, что безусловно требует усовершенствования.

Стратегия прогнозирования в медицине, в том числе в акушерстве и гинекологии — ведущий принцип современного здравоохранения [38]. Разработка систем для прогнозирования риска различных состояний в акушерстве и гинекологии продолжается несколько десятилетий. Отечественный и мировой опыт использования данных систем доказал их эффективность, а перевод в цифровой формат открывает новые возможности для повышения точности расчета индивидуального риска, отвечая современной парадигме персонифицированной профилактической медицины.

Изучение указанных проблем поможет улучшить результаты лечения пациенток с ГЭ и раком эндометрия путем разработки и внедрения предиктивного подхода восстановления

репродуктивного здоровья этих женщин на основе изучения эпигенетических влияний на ключевые звенья патогенеза.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея проекта – разработка предиктивного подхода к менеджменту тактики ведения пациенток с гиперплазией эндометрия, являющейся предраковым состоянием, на основании эпигенетических особенностей эндометрия пациенток с данной патологией, с использованием клеточных технологий и цифровизации. Решение данной проблемы позволит прогнозировать течение гиперплазии слизистой оболочки матки, а именно, рецидивирование данного патологического процесса и развитие рака эндометрия, что повысит эффективность оказания медицинской помощи в Челябинской области и улучшит качество жизни пациенток с гиперплазией эндометрия и раком слизистой оболочки матки, что соответствует направлению стратегии научно-технологического развития РФ.

Задачи проекта:

1. Верифицировать эпигенетические особенности эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса при гиперплазии эндометрия без атипии и атипической гиперплазии эндометрия.

2. Изучить структурные особенности эпигенетически обусловленного нарушения репарации ДНК – микросателлитной нестабильности – в эндометрии при предопухолевых и опухолевых состояниях слизистой оболочки матки у пациенток разных возрастных групп.

3. Установить эпигенетические дифференциальные паттерны экспрессии гликолитических ферментов (PKM1/2) в условиях тканевой гипоксии (экспрессия HIF1/2) в образцах эндометрия при пролиферативных заболеваниях в сравнительном аспекте; их роль в прогрессировании заболевания в ряду от гиперплазии слизистой оболочки матки до рака эндометрия.

4. Изучить характеристики митохондриально-зависимого апоптоза в образцах слизистой оболочки матки у пациенток разных возрастов с гиперплазией эндометрия и раком эндометрия путем анализа экспрессии поликлональных антител к митохондриальному транскрипционному фактору А (TFAM).

5. Определить патогенетические особенности клеток слизистой оболочки матки (изучить экспрессию PR, ER, AR, Ki-67, каспаза 3+, ядрышковые организаторы ...) в результате эпигенетических влияний при гиперплазии эндометрия без атипии, атипической гиперплазии эндометрия, раке эндометрия в различных возрастных группах.

6. Изучить возможность использования метформина гидрохлорида в терапии пациенток разных возрастных групп с гиперплазией эндометрия без атипии и атипической гиперплазией эндометрия для нормализации нарушенного гликолиза и митохондриальной функции клеток.

7. Разработать и обосновать предиктивный подход восстановления репродуктивного здоровья пациенток с гиперплазией эндометрия с использованием модели прогнозирования течения пролиферативных заболеваний эндометрия в зависимости от эпигенетических особенностей, оценить их эффективность.

8. Изучить вклад вируса SARS-CoV-2 в развитие гиперплазии эндометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Образцы эндометрия при ГЭ с атипией отличаются статистически значимо более низкой экспрессией MLH-1, PMS-2, MSH-6 в железистых структурах эндометрия по отно-

шению к образцам эндометрия женщин с ГЭ без атипии и статистически значимым более высокой экспрессией MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 в железистом компоненте эндометрия по отношению к образцам эндометрия при эндометриоидной карциноме. Данные о возрасте пациенток и средней площади экспрессии в отношении антигенов MMR, а именно MSH-6 и MLH-1, легли в основу разработки модели расчета риска онкотрансформации с чувствительностью 92,9% и специфичностью 92,3%. Иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия при его гиперплазии с целью изучения MSI, ценность и степень информативности разработанной программы объясняют целесообразность использования данной модели при определении тактики ведения пациенток с ГЭ.

2. Эпигенетическое влияние приводит к изменению гликолиза в условиях оксидативного стресса и митохондриальному апоптозу в железистом и стромальном компонентах эндометрия при предраковых и раковых изменениях в слизистой оболочке матки

3. Разработка предиктивного подхода к менеджменту тактики ведения пациенток с предопухолевой и опухолевой патологией эндометрия позволяет проводить более эффективную терапию с целью профилактики рецидивирования ГЭ и развития рака эндометрия.

Направления использования результатов. Планируется внедрение результатов исследования в клиническую практику акушерско-гинекологической и патологоанатомической службы г. Челябинск.

На основании прогнозируемых результатов предполагается внедрение нового предиктивного подхода к менеджменту тактики ведения пациенток с гиперплазией эндометрия, который позволит прогнозировать малигнизацию процесса и рецидивирование гиперплазии слизистой оболочки матки, а значит улучшить качество оказания медицинской помощи, что является основополагающим в социальном развитии Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Чернуха, Г.Е. Структура и патология эндометрия в различные возрастные периоды / Г.Е. Чернуха, А.В. Асатурова, И.А. Иванов, М.Р. Думановская // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 8. - С. 129-135.
2. Inal, Z.O. Assessment of endometrial sampling and histopathological results: analysis of 4,247 cases / Z.O. Inal, Hasan Ali Inal, I. Kucukosmanoglu, H. Kucukkendirci // The Eurasian journal of medicine. - 2017. – Vol. 49, № 1. - P. 44-47.
3. Kimura, F. Chronic endometritis and its effect on reproduction. Review / F. Kimura, A. Takebayashi, M. Ishida [et al.] // The journal of obstetrics and gynaecology research. - 2019. – Vol. 45, № 5. - P. 951-960.
4. Auclair, M.H. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia / M.H. Auclair, P.J. Young, S. Salvador [et al.] // Journal of obstetrics and gynaecology Canada. - 2019. – Vol. 41, № 12. - P.1789-1800.
5. Фаткуллин, И.Ф. Ассоциация полиморфизма RS2414098 гена CYP19A1 с риском развития гиперплазии эндометрия / И.Ф. Фаткуллин, Р.И. Габидуллина, Г.А. Смирнова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2020. - №2. - С. 125-130.
6. Касян, В.Н. Простой подход к простой гиперплазии / В.Н. Касян, Ю.А. Бриль // Status praesens. - 2020. - №4. - С. 63–68.
7. Пашов, А.И. Комбинированное применение агонистов гонадотропин#рилизинг-гормона и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы в лечении атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста / А.И. Пашов, Е.Н., Сивова, Я.Ю. Метринский // Доктор.Ру. - 2020. - Т. 19, № 1. - С. 51-54.

8. Габидуллина, Р.И. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток / Р.И. Габидуллина, Г.А. Смирнова, Ф.Р. Нухбала [и др.] // Consilium Medicum. - 2019. – Т. 21, № 6. - С. 53-58
9. Erdem, B. Can concurrent high – risk endometrial carcinoma occurs with atypical endometrial hyperplasia? / B. Erdem, O. Niyazi, A. Seyhan [et al.] // International journal of surgery. -2018.-Vol. 53.-P. 350-353.
10. Iversen, M.L. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 914 years / M.L. Iversen, M. Dueholm // European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. – 2018. –Vol .222. - P. 171–175.
11. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. – 250
12. Чернуха, Г.Е. Структура и патология эндометрия в различные возрастные периоды / Г.Е. Чернуха, А.В. Асатурова, И.А. Иванов, М.Р. Думановская // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 8. - С. 129-135.
13. Vaz-Silva J. Tissue specific localization of angiotensin-(1-7) and its receptor Mas in the uterus of ovariectomized rats / J. Vaz-Silva, R. Tavares, M. Ferreira, K. Honorato-Sampaio et al. // J Mol Histol. - 2012. - 43. - P.597–602.
14. Ahmed A. Localization of the angiotensin II and its receptor subtype expression in human endometrium and identification of a novel high-affinity angiotensin II binding site / A. Ahmed, X. Li, M. Shams, J. Gregory et al. // J Clin Invest. - 1995. - 96. - P. 848–857.
15. Li X. Expression of angiotensin II and its receptor subtypes in endometrial hyperplasia: a possible role in dysfunctional menstruation // X. Li, A. Ahmed // Lab Invest. - 1996. - 75. - P. 137–145.
16. Deliu E. Intracellular angiotensin II activates rat myometrium / E. Deliu, A. Tica, D. Motoc, G. Brailoiu et al. // Am J Physiol Cell Physiol. - 2011. - 301. - P. C559–C565.
17. Delforce S. Expression of renin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer / S. Delforce, E. Lumbers, C. Corbisier de Meaultsart, Y. Wang et al. // Endocr Connect. - 2017. - 6. - P. 9–19.
18. Shibata K. Possible involvement of adipocyte-derived leucine aminopeptidase via angiotensin II in endometrial carcinoma / K. Shibata, F. Kikkawa, Y. Mizokami, H. Kajiyama et al. // Tumour Biol. - 2005. - 26. - P. 9–16.
19. Watanabe Y. Adipocyte-derived leucine aminopeptidase suppresses angiogenesis in human endometrial carcinoma via renin-angiotensin system / Y. Watanabe, K. Shibata, F. Kikkawa, H. Kajiyama // Clin Cancer Res. - 2003. - 9. - P. 6497–6503.
20. Wang S. Association of laparoscopically-confirmed endometriosis with long COVID-19: a prospective cohort study / S. Wang, L. Farland, A. Gaskins, J. Mortazavi // Am J Obstet Gynecol. - 2023. - 228(6). - P. 714.e1-714.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.03.030. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36972892; PMCID: PMC10101545.
21. Subramanian A. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults / A. Subramanian, K. Nirantharakumar, S. Hughes et al. // Nat Med. - 2022. - 28. - P. 1706–1714.
22. Пацюк, О.В. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Оптимизация диагностики и терапии: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология», 14.00.36 «Аллергология и иммунология»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Пацюк Олег Владимирович. - Челябинск, 2004. - 22 с.

23. Фэн, И. Гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита: особенности патогенеза, лечения и профилактики: 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: автореф. дис. … канд. мед. наук / Фэн Ин. - Москва, 2013. – 25 с.
24. Шакирова, Е.А. Факторы риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ожирением / Е.А. Шакирова, Н.В. Артымук // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2016. - №1. - С. 20-25.
25. Hu, K. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma / K. Hu, G. Zhong, F. He. // Int J Gynecol Cancer. – 2005. - №15 (3). – P. 537–41
26. Gibson, D.A. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues - a role for estrogen receptors and estrogen related receptors / D.A. Gibson, P.T. Saunders // Mol Cell Endocrinol. – 2012. - 348 (2). – P. 361–72.
27. Chakravarty, D. Estrogen receptor beta (ERbeta) in endometrial simple hyperplasia and endometrioid carcinoma. D. Chakravarty, R. Srinivasan, S. Ghosh
28. Иммуногистохимические методы: руководство. Пер. с англ. под ред. Г.А. Франка и П.Г. Малькова // М., 2011, – 224 с.
29. Daud, S. Endometrial hyperplasia — the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women / S. Daud, M. Jalil // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. - 2011. - Vol. 159, № 1. - P. 172-175.
30. Думановская, М.Р. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия / М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, О.В. Бурманская [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 8. - С. 56-62.
31. Ордиянц, И.И Ценность иммуногистохимического исследования рецепторного статуса эндометрия в идентификации ГПЭ в различные возрастные периоды жизни женщины / И.И. Ордиянц, Е.В. Дмитриева, А.А. Куулар [и др.] // Research Practical Medicine Journal. – 2016. - Спецвыпуск. – С. 129–130.
32. Идрисова, Э.А. Метилирование генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия / Э.А. Идрисова, Р.С. Власов, Е.А. Коган [и др.] // Проблемы репродукции. - 2010. - Специальный выпуск. - С. 285-286.
33. Думановская, М.Р. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды / М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, А.В. Асатурова, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 3. - С. 40-44.
34. Аникина, Т.А. Экспрессия маркеров клеточного цикла мезенхимными клетками нормального эндометрия и эндометрия при пролиферативных заболеваниях матки / Т.А. Аникина, В.Ю. Сысоева, К.А. Рубина, В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 9. - С. 79-86.
35. Кобляков, В.А. HIFα как объект воздействия различных онкобелков при канцерогенезе / В.А. Кобляков // Успехи молекулярной онкологии. - 2018. - № 5 (4). - С. 64–71.
36. Franasiak, J.M. Endometrial microbiome / J.M. Franasiak, R.T. Scott // Current opinion in obstetrics & gynecology. - 2017. – Vol. 29, № 3. - P. 146-152.
37. Трякин, М. Ю. Федянин, А. С. Цуканов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 59-69.Трякин, А.А. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии / А. А. Трякин, М. Ю. Федянин, А. С. Цуканов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 59-69.
38. Радзинский, В.Е. Предиктивное акушерство / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. - Медиабюро Статус Презенс, 2021. – 520 с.

39. Патоморфология предопухолевых процессов, опухолеподобных поражений и карцином эндометрия : Учебное пособие для слушателей системы дополнительного профессионального образования по специальностям «патологическая анатомия» и «акушерство и гинекология» / Е. Л. Казачков, Е. Е. Воропаева, Э. А. Казачкова [и др.]. – Челябинск : Издательский центр «Титул», 2019. – 127 с. – ISBN 978-5-6041824-2-0. – EDN VTMLDF.
40. Гиперплазия эндометрия / Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева, А. В. Затворницкая, Е. Л. Казачков. – Челябинск : Издательский центр «Титул», 2022. – 224 с. – ISBN 978-5-6047960-2-3. – EDN CLNMHE.
41. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019660901 Российская Федерация. Программа для определения повышенного риска рецидивирования гиперплазии эндометрия : заявл. 10.06.2019 : опубл. 15.08.2019 / А. В. Затворницкая, Е. Л. Казачков, Е. Е. Воропаева, Э. А. Казачкова ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России). – EDN DEYAHO.
42. Микросателлитная нестабильность и гиперпластические процессы слизистой оболочки матки / Е. Л. Казачков, А. В. Затворницкая, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2023. – Т. 7, № 2. – С. 62-76. – DOI 10.31549/2542-1174-2023-7-2-62-76. – EDN XWKWHI.
43. Хронический эндометрит и микросателлитная нестабильность эндометрия: есть ли связь? / Е. Л. Казачков, А. В. Затворницкая, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 16-23. – DOI 10.52420/2071-5943-2023-22-2-16-23. – EDN LPIEPC.
44. Микросателлитная нестабильность эндометрия при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков, А. В. Затворницкая, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева // Актуальные вопросы патологоанатомической практики : Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Челябинск, 07–08 апреля 2023 года. – Челябинск: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – С. 42-45. – EDN CGEHON.
45. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023615995 Российская Федерация. Модель прогнозирования риска опухолевой трансформации эндометрия при его гиперплазии на основе изучения микросателлитной нестабильности : № 2023612602 : заявл. 15.02.2023 : опубл. 21.03.2023 / А. В. Затворницкая, Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN VWPTOA.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОРАЗНООБРАЗИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Проектная команда: Зуйкова А.А.[1], Лагутина С.Н.[2], Чижков П.А.[3]

1. Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России

2. Ассистент кафедры поликлинической терапии, клинический ординатор 2 курса по специальности «Общая врачебная практика», соискатель ученой степени кандидата медицинских наук

3. Научный руководитель: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время среди заболеваний кишечника преобладают формы с аутоиммунным типом воспаления – язвенный колит (ЯК), болезнь Крона, осложненные формы которых занимают лидирующие позиции во всем мире. Этиология данных заболеваний до сих пор неизвестна, что определяет актуальность проведения диагностических и лечебных мероприятий. Характерной особенностью является и увеличение тяжелых форм среди пациентов молодого возраста, основной причиной которого является коморбидность, а именно, наличие нарушения обмена веществ. Ежегодно отмечается рост численности пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что заставляет обратить на себя внимание специалистов различных областей. Это влечет за собой увеличение осложненных форм основного заболевания, неэффективность стандартных схем лечения, а также значительные экономические потери при ведении данных групп пациентов. Основными причинами метаболических нарушений являются изменения в углеводном, жировом, белковом обменах. Нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа влекут за собой развитие выраженного воспаления во всех органах и системах, исключением не является и слизистая оболочка кишечника. Изменение в составе кишечной микробиоты может быть пусковым фактором в развитии данной патологии. «Метаболический кластер» кишечника является одной из барьерной составляющей у пациентов этих групп. Именно бактериальный состав толстого кишечника способен изменяться под воздействием различных факторов. Известны сведения о влиянии кишечной микробиоты на выраженность воспалительного процесса при ЯК у лиц с обменными нарушениями. Некоторые роды бактерий, производящие метаболиты, – глутамат, сукцинат, пропионат и др., тесно связаны с развитием ожирения и нарушением толерантности к глюкозе, что способствует стремительному развитию сахарного диабета 2 типа. Определенные кластеры бактерий коррелируют с повышением уровня глутамата и, следовательно, с формированием тучного телосложения. Изменения количественного соотношения как патогенных, так и непатогенных родов бактерий, выявленных в результате ге-

нетического секвенирования биоматериала, может способствовать появлению новых путей в диагностике и лечении на ранних этапах развития основного заболевания, что определяет индивидуальный подход к ведению пациентов данных групп. Стоит отметить, что активные метаболиты способны изменять фармакодинамику сахароснижающих препаратов, напрямую влияя на синтез инкретинов, определение родо-видового состава кишечной микробиоты может способствовать медикаментозной коррекции, избегая сложных схем и быстрого развития инсулинорезистентности.

Научная новизна. Определение и анализ уровней биомаркеров аутоиммунного воспаления у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит (ЯК), болезнь Крона) на фоне метаболических нарушений (сахарный диабет 2 типа) с помощью определения родо-видового состава микробиоты кишечника (16s-РНК секвенирование). Аналогов данной технологии, оценивающей состояние слизистой оболочки кишечника на латентной стадии с помощью диагностики микробиоты – неинвазивного метода исследования, нет. Данный метод способен определять тактику ведения каждого конкретного пациента, а также способствовать своевременной коррекции.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Практическая значимость. В настоящее время основным показателем функции кишечника в норме и при заболеваниях воспалительного генеза, а также основой диагностики и стадирования острого повреждения является определение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), фекального кальпротектина, а также оценка состояния слизистой оболочки (колоноскопия+биопсия). Согласно Клиническим практическим рекомендациям по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника в качестве первичной оценки функции рекомендуется использовать показатели СРБ, СОЭ, оценку слизистой оболочки (индекс Мейо), а в качестве подтверждающих тестов при необходимости использовать дополнительные исследования, которые подтверждают наличие воспаления на поздних стадиях. Известно, что определение биомаркеров кишечной микробиоты, их количественного состава и активных метаболитов способно показать воспалительные изменения уже на латентной стадии, что позволит своевременно начать терапию лекарственными средствами, при этом в зависимости от тяжести скорректировать схему и форму применяемых препаратов. Данный метод является неинвазивным (генетическое секвенирование кала), что показывает его преимущество по сравнению с другими. Помимо этого, пациенты с подтвержденным сахарным диабетом находятся на постоянной терапии (пероральные сахароснижающие препараты), прием которой в 60 % случаев не позволяет достичь целевых показателей. Это может быть связано с выработкой активных метаболитов и нарушением фармакодинамических показателей.

Новым механизмом в развитии сахарного диабета могут служить молекулы, напрямую взаимодействующие со специфическими связанными G-белком GPR 41 (FFAR3) и GPR 43 (FFAR2) рецепторами. Кишечная микробиота в процессе жизнедеятельности способна метаболизировать не перевариваемые углеводы до короткоцепочечных жирных кислот, основными представителями среди которых являются бутират, ацетат, пропионат, способные активировать FFAR2 рецепторы и связываться с FFAR2 и FFAR3 рецепторами. На фоне отсутствия экспрессии GPR41 и GPR43 может отмечаться повышение уровня инсулина в крови. Эффект GPR41 доминирует над GPR43, что способно привести к ингибированию секреции инсулина. Также данный механизм нарушает модуляцию секреции инкретинов (ГПП 1, ГИП), что способствует изменению метаболизма желчных кислот и аминокислот и влечет за собой более активное поглощение энергии из питательных субстратов, а также нарушение

энергетического обмена. Определение бактериального состава, участвующего в метаболизме глюкозы, процессе глюконеогенеза, способствует изменению на латентной стадии патологического процесса. Необходимо определение следующих кластеров бактерий, отражающих предрасположенность к метаболическим нарушениям: Akkermansia (уровень данной бактерии может снижаться ещё до начала метаболических нарушений и является ранним индикатором для оценки метаболического статуса организма, в том числе гомеостаза глюкозы, сывороточных липидов и распределения адипоцитов у человека), Dorea, Lachnospira, Blautia, Alistipes, высокие концентрации которых ассоциировались с повышенным уровнем артериального давления и нарушением метаболизма глюкозы, кроме того, наблюдалось значительное увеличение количества этих бактерий при нарушении углеводного обмена по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

Этиологическая причина развития ЯК остается неизвестной. В развитии аутоиммунного воспаления, лежащего в основе данной патологии, участвуют клетки Th2 и Th17, с участием ИЛ различных типов, ФНО-α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17), количественное значение которых определяет тяжесть течения основного заболевания, что влияет на тактику ведения пациентов. Ключевую роль во взаимодействии с кишечной микробиотой с целью обеспечения защитного барьера слизистой оболочки кишечника, а также регуляции адаптивного иммунитета способна играть сигнальная ось ИЛ-33/ST2, вовлеченная в патогенез ЯК. Изменение уровня ФНО-α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17), а также С - реактивного белка (СРБ), определяемых в рамках диагностических исследований, возможно уже на стадии образования язвенных дефектов, что затрудняет своевременное начало терапии. Определение изменений патогенного кластера бактерий (Fusobacterium, Klebsiella, Campylobacter, Enterobacter, E. Coli), снижение нормальной микрофлоры кишечника (Bifidobacterium, Lactobacilus), основных представителей бутират – производителей (Roseburia, Bacteroides, Faecalibacterium) позволяет диагностировать снижение проницаемости защитного барьера слизистой оболочки толстого кишечника, что способствует образованию язвенных дефектов и развитию ЯК. Определение сульфатредуцирующих бактерий (Bilophila, Desulfovibrio, Methanobrevibacter) может диагностировать степень тяжести аутоиммунного поражения и служить предиктором осложненных форм (тяжесть атак, развитие колоректального рака).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение микробиоты кишечника в результате секвенирования может быть новым диагностическим признаком у лиц с ЯК на фоне метаболических нарушений (сахарный диабет 2 типа). Персонализированный подход в диагностике с помощью исследования кишечной микробиоты может не только улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, но и снизить экономические затраты на лечение основной патологии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Ozato, N., Saito, S., Yamaguchi, T. et al. Blautia genus associated with visceral fat accumulation in adults 20–76 years of age. npj Biofilms Microbiomes 5, 28 (2019). https://doi.org/10.1038/s41522-019-0101-x
2. Monserrat Hernández-Luengo, Celia Álvarez-Bueno, José Alberto Martínez-Hortelano, Iván Cavero-Redondo, Vicente Martínez-Vizcaíno, Blanca Notario-Pacheco, The relationship between breastfeeding and motor development in children: a systematic

review and meta-analysis, Nutrition Reviews, 10.1093/nutrit/nuac013, (2022). https://doi.org/10.1111/jocn.13802
3. Zheng, Y., Ley, S. & Hu, F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol 14, 88–98 (2018). https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151
4. Zhang, Y., Lin, C., Chen, R. et al. Association analysis of SOCS3, JAK2 and STAT3 gene polymorphisms and genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Chinese population. Diabetol Metab Syndr 14, 4 (2022). https://doi.org/10.1186/s13098-021-00774-w
5. Berg G, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Microbiome. 2020; 8:103. https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0.
6. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. Microbes Environ. 2017; 32:300–313. https://doi.org/10.1264/jsme2.ME17017.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ С МИНИМАЛЬНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Иванова К.Н.[1], Бакулин И.Г.[2]

1. Аспирант 3 курса кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии;

2. Профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) является основной причиной смертности в классе «Болезни органов пищеварения» [1]. Отмечается значительное увеличение заболеваемости ЦП в последние десятилетия. Так, по данным Глобального исследования бремени болезней, травм и факторов риска от 2017 года, смертность от ЦП во всем мире с 1990 года возросла с 1,9% от общего числа смертей до 2,4% к 2017 году [2]. Пациентов с ЦП следует рассматривать как группу риска по развитию ряда осложнений. Так, частота бактериальных инфекций при ЦП в 4-5 раз выше, чем в общей популяции, что увеличивает смертность у пациентов с ЦП в 4 раза, 30% больных умирают в течение 1 месяца после заражения, еще 30% – в течение 1 года [3].

Одним из наиболее частых и серьезных осложнений ЦП является печеночная энцефалопатия (ПЭ), включающая широкий спектр психомоторных, когнитивных и нейропсихических нарушений, в основе развития которых лежат шунтирование портальной крови в системный кровоток и нарушение дезинтоксикационной функции печени. Появление ПЭ при ЦП является предиктором неблагоприятного прогноза в отношении качества жизни пациента, риска смертности, частоты госпитализаций, а также возникновения фатальных осложнений, вплоть до развития печеночной комы [4].

В последнее время большое внимание уделяется минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ), ранее называемой субклинической ПЭ и представляющей собой самую раннюю и легкую форму ПЭ [5]. Клиническая картина МПЭ характеризуется незначительным снижением концентрации внимания и памяти, поведенческими нарушениями, а также замедлением психомоторных функций, которые могут быть заметны лишь близким пациента и которые сложно обнаружить даже при объективном неврологическом осмотре. В связи с этим выявление МПЭ является сложной задачей и для ее диагностики используется ряд психометрических и нейрофизиологических методик [6].

По данным ряда исследований, пациенты с МПЭ — группа риска по развитию различных осложнений ЦП и госпитализации [7]. Развитие МПЭ связано со снижением выживаемости, повышением риска госпитализации, прогрессированием до явной ПЭ и увеличением показателей смертности у пациентов с ЦП [8]. МПЭ ухудшает повседневную деятельность, снижает качество жизни, производительность труда, способность к обучению, увеличивает риск падений, а также влияет на навыки вождения [9]. Несмотря на отсутствие очевидных

клинических симптомов, было доказано, что пациенты с МПЭ чаще попадают в дорожно-транспортные происшествия и создают аварийные ситуации на дорогах [10].

Все представленное указывает на необходимость ранних лечебно-профилактических мероприятий при МПЭ. Однако из-за отсутствия четких клинических рекомендаций и «золотого стандарта» в диагностике и лечении МПЭ этой проблеме уделяется недостаточно внимания [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие МПЭ связано со снижением выживаемости, повышением риска госпитализации, прогрессированием до явной ПЭ и увеличением показателей смертности у пациентов с ЦП, что указывает на необходимость ранних лечебно-профилактических мероприятий при МПЭ. Однако из-за отсутствия четких клинических рекомендаций и «золотого стандарта» в диагностике и лечении МПЭ этой проблеме уделяется недостаточно внимания.

Использование данного алгоритма, в дополнение к стандартным методам исследования, может стать удобным способом быстрой оценки степени выраженности печеночной энцефалопатии, который поможет сократить число осложнений и неэффективность терапии МПЭ у пациентов данной категории.

Предложенный алгоритм возможно внедрить в помощь врачам гастроэнтерологам, терапевтам, анестезиологам-реаниматологам, врачам общей практики на амбулаторных приемах и в условиях стационарного лечения, с целью быстрой оценки психического статуса и определения дальнейшей тактики лечения и ведения пациентов с циррозом печени и МПЭ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля / М. В. Маевская, И. Г. Бакулин, А. А. Чирков [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 24–35.
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. / Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 245–266.
3. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis / V. Arvaniti, G. D'Amico, G. Fede [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 39, № 4. P. 1246–1256.
4. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology / R.F. Butterworth / Drugs. – 2019. – Vol. 79, № 1. P. 7–21.
5. Predictive models of minimal hepatic encephalopathy for cirrhotic patients based on large-scale brain intrinsic connectivity networks / Y. Jiao, X. H. Wang, R. Chen [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. P. 11512.
6. Минимальная печеночная энцефалопатия: современные клинические и патогенетические аспекты / Дамулин И.В. // Тер. архив. – 2018. – Vol. 90, № 2. P. 89–93.
7. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression / J. Ampuero, C. Montoliú, M. Simón-Talero [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 33, № 3. P. 718–725.
8. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life / S. Agrawal, S. Umapathy, R. K. Dhiman / J Clin Exp Hepatol. – 2015. – Vol. 5, № 1. P. S42–S48.

9. In Patients With Cirrhosis, Driving Simulator Performance Is Associated With Real-life Driving / M. M. Lauridsen, L.R. Thacker, M. B. White [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2016. – Vol. 14, № 5. P. 747–752.
10. Minimal hepatic encephalopathy — diagnosis and treatment / W. Pisarek / Prz Gastroenterol. – 2021. – Vol. 16, № 4. P. 311–317.
11. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy — an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement / J. S. Bajaj, J. Cordoba, K.D. Mullen [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 33, № 7. P. 739–747.

РАЗРАБОТКА ПОЛИВАЛЕНТНОГО ГИБРИДНОГО БЕЛКОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЦИТОКИНА TRAIL С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ И АНТИАНГИОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ

Организация: ФГБУН Институт биоорганической химии имени Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.

Проектная команда: Исакова А.А.[1], Куковякина Е.В.[2], Яголович А.В. [3]

1. Младший научный сотрудник;
2. Студент 2-го курса магистратуры;
3. Кандидат биологических наук.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, рак занимает второе место среди основных причин смертности в Европе. Несмотря на значительные улучшения в лечении рака, большинство его форм, за исключением хронического лейкоза, до сих пор остаются невосприимчивыми к окончательному излечению. Статистические данные за 2020 год показывают, что по всему миру от рака умерло 10 миллионов человек, а количество новых случаев рака составило 19,3 миллиона [1]. Эти цифры указывают на то, что существующие методы лечения рака, несмотря на значительные усилия, все ещё недостаточно эффективны. Таким образом, по-прежнему остается актуальной задача разработки более эффективных и менее токсичных препаратов. Перспективные подходы к лечению рака включают в себя разработку новых стратегий противоопухолевой терапии, в том числе с использованием рекомбинантных белков и их модификаций, предназначенных для многокомпонентной борьбы с опухолевым процессом.

В свете сложности и многоаспектности опухолевого процесса, важным направлением исследования становится разработка стратегий, направленных на одновременное воздействие на несколько мишеней, включая подавление ангиогенеза и метастазирования опухолей. Это требует инновационных подходов к модификации противоопухолевых препаратов, в частности таргетных белков с целью обеспечения комплексного воздействия на различные аспекты опухолевого процесса.

Использование рекомбинантных белков в терапии рака предоставляет значительные преимущества по сравнению с традиционными методами, такими как терапия антителами или химиотерапия. Рекомбинантные белки обычно обладают высокой специфичностью к опухолевым мишеням, что снижает вероятность нежелательных побочных эффектов на здоровые ткани и органы. Кроме того, благодаря более точному нацеливанию на конкретные молекулярные мишени, рекомбинантные белки демонстрируют повышенную эффективность в уничтожении опухолевых клеток.

В настоящем проекте представлен новый подход к противоопухолевой терапии, основанный на модификации белка TRAIL с использованием двух пептидов, способных одновременно подавлять ангиогенез и увеличивать проницаемость в опухоль, что препятствует ее метастазированию. Этот инновационный мультифункциональный белок разработан с учетом сложности опухолевого процесса и предназначен обеспечить эффективное ком-

плексное воздействие на несколько ключевых механизмов, лежащих в основе опухолевой патологии.

TNFSF10, более известный как TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), является цитокином из семейства факторов некроза опухоли, способен индуцировать апоптоз раковых клеток, при этом не оказывая значительного токсического воздействия на здоровые ткани. TRAIL служит мишенью для вызывания гибели раковых клеток путем связывания с рецепторами смерти DR4 или DR5 и последующего активирования каспазы 8. Рецепторы смерти TRAIL экспрессируются почти всеми типами опухолевых клеток, делая его потенциально эффективным противоопухолевым средством с широким спектром действия.

Ранее были разработаны рекомбинантный внеклеточный домен TRAIL и различные другие агонисты рецепторов смерти DR4 и DR5 для лечения опухолевых заболеваний [2]. Клинические исследования этих препаратов первого поколения показали ограниченную противоопухолевую активность у пациентов [3]. За последние десятилетия были приложены значительные усилия для разработки новых высокоактивных агонистов рецепторов, чтобы обойти резистентность к TRAIL, присущее многим опухолевым клеткам [4]. В настоящее время растет интерес к агонистам рецепторов смерти TRAIL благодаря разработке различных модификаций, направленных на улучшение стабильности, агонистической активности и способности кластеризовать целевой рецептор, в основном DR5, основного посредника сигнализации смерти TRAIL. Несколько различных модификаций лекарств, нацеленных на путь клеточной смерти, посредством DR5, проходят различные фазы клинических испытаний для лечения различных типов рака [5]. Среди них бифункциональные молекулы на основе TRAIL или конструкции, обеспечивающие стабильные тримерные или гексамерные молекулы, которые вызывают олигомеризацию рецептора смерти, что приводит к усилению сигнализации апоптоза.

Например, SCB-313, гибридный белок TRAIL-тример, продемонстрировал повышенную биологическую активность и улучшенную фармакокинетику в доклинических исследованиях. В настоящее время в пяти клинических исследованиях I фазы изучается применение SCB-313 для лечения различных типов рака [6]. Другим многообещающим примером является ABBV-621 (эфтозанермин), шестивалентный слитый белок, который показал терапевтическую эффективность на моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациентов, как в виде монотерапии, так и в комбинированных схемах [7]. Кроме того, было разработано несколько других гибридных белков на основе TRAIL, например, в сочетании с IL-2 [8], ADI [9], антибактериальным пептидом CM4[10], пептидом, специфичным для рецептора Fn14 TWEAK [11], специфичным для PDGFRβ аффителом [12] и IgG-связывающим аффителом [13], все из которых нацелены на опухолевые клетки или микроокружение для усиления их противоопухолевого эффекта. Более того, слияние антитела против DR5 забтузумаба с высокотоксичным ингибитором тубулина монометилауристатином E (MMAE) продемонстрировало мощную противоопухолевую активность в DR5-положительных опухолях [14]. Также были разработаны варианты TRAIL с вариабельными одноцепочечными антителами (scFv) с целью воздействия на различные опухолеспецифические антигены, сверхэкспрессируемые при раке, и усиления иммунных реакций [15].

Фактор роста эндотелия сосудов VEGF и его рецепторы являются основными мишенями антиангиогенной терапии: все современные антиангиогенные препараты, одобренные FDA, нацелены на путь VEGF. Среди всех рецепторов VEGF VEGFR2 считается основным медиатором физиологических и патологических эффектов VEGF и ключевым рецептором опухолевого ангиогенеза [16]. Таким образом, ингибирование активности VEGFR2 является актуальной терапевтической стратегией: например, антагонистическое моноклональное антитело против VEGFR2 рамицирумаб одобрен FDA для лечения рака желудка [17] и дру-

гих солидных опухолей. Активация ангиогенеза различными проангиогенными факторами, включая VEGF, PDGF, FGF, TGF-β и EGF, имеет решающее значение для роста и распространения опухоли, при этом VEGF играет доминирующую роль в ангиогенезе опухоли. Его сверхэкспрессия как в сосудистом эндотелии, так и в клетках злокачественных опухолей подчеркивает значимость терапевтического вмешательства в сигнальный путь VEGF/VEGFR2. Тем не менее, монотерапия агентами, нацеленными на VEGF/VEGFR, часто дает низкую эффективность и значительные побочные эффекты, что требует изучения новых терапевтических стратегий. Одна из таких стратегий включает в себя сочетание селективного ингибирования ангиогенеза с опухолеспецифическими лигандами, такими как гибридный белок AD-O51.4, демонстрирующий мощную противоопухолевую активность на моделях ксенотрансплантатов [18]. Кроме того, набор противоопухолевых пептидов, слитых с проникающим в опухоль пептидом iRGD, продемонстрировал повышенную противоопухолевую активность за счет улучшения проникновения в опухолевые ткани и эффектом ингибирования ангиогенеза.

Все эти достижения дают представления о перспективности разработки и изучения терапии на основе TRAIL.

Опухолеспецифичные пептиды, такие как iRGD (CRGDKGPDC), обладают способностью эффективно взаимодействовать с интегринами αvβ3 и αvβ5, что позволяет им эффективно ингибировать миграцию и метастазирование раковых клеток, а также препятствовать их связыванию с фибронектином через воздействие на рецептор нейропилин-1 (NRP-1) [19]. Благодаря своей высокой специфичности и низкой токсичности для здоровых клеток, iRGD привлекает значительное внимание в качестве перспективного средства доставки лекарств. Механизм действия iRGD хорошо изучен; в настоящее время пептид iRGD прошел клинические испытания I фазы в сочетании с рядом химиопрепаратов.

Недавно разработанный биспецифический гибридный белок SRH-DR5-B блокировал рецептор VEGFR2 и одновременно активировал апоптоз опухолевых клеток через рецептор DR5 [20]. Чтобы усилить эффективность этого белка, в настоящем проекте на С-конец полипептидной последовательности белка SRH-DR5-B был добавлен эффекторный пептид iRGD. Эксперименты in vitro показали, что полученный гибридный белок SRH-DR5-B-iRGD обладает повышенной цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток. Также было показано, что SRH-DR5-B-iRGD на 85-90% ингибирует рост опухоли у ксенографтов глиобластомы человека in vivo в иммунодефицитных мышах, при этом усиление противоопухолевого эффекта обусловлено его антиангиогенными свойствами. Таким образом, разработанный гибридный белок SRH-DR5-B-iRGD является перспективным средством для таргетной терапии солидных опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В текущей работе представлен инновационный терапевтический подход для лечения солидных опухолей путем одновременного воздействия на злокачественные клетки и неоваскулярную систему опухоли с использованием мультивалентного гибридного белка SRH-DR5-B-iRGD с высоким сродством к VEGFR2, DR5 и αvβ3 интегрину. Мультивалентное связывание стимулировало DR5-опосредованную гибель опухолевых клеток посредством каспазо-зависимого механизма и одновременно ингибировало васкуляризацию опухоли посредством взаимозависимых специфических мишеней VEGFR2, NRP-1 и интегрина αvβ3.

Легкость в получении биологически-активного белка, а также его высокая эффективность: ингибирование роста опухоли у ксенотрансплантатов более чем на 80%, удвоение продолжительности жизни животных с ксенотрансплантатами и выраженный антианги-

огенный эффект свидетельствуют о высокой перспективности данной разработки для терапии солидных опухолей. Полученный препарат запатентован (Патент РФ №2801367 от 08.08.2023) и целесообразно провести доклинические и клинические исследование данного препарата.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Ferlay J. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview // Int J Cancer. 2021.
2. D. Deng, K. Shah, TRAIL of Hope Meeting Resistance in Cancer, Trends in Cancer. 6 (2020) 989–1001. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.06.006.
3. P.M. Holland, Death receptor agonist therapies for cancer, which is the right TRAIL?, Cytokine & Growth Factor Reviews. 25 (2014) 185–193. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.12.009.
4. A. Montinaro, H. Walczak, Harnessing TRAIL-induced cell death for cancer therapy: a long walk with thrilling discoveries, Cell Death Differ. 30 (2023) 237–249. https://doi.org/10.1038/s41418-022-01059-z.
5. F. Di Cristofano, A. George, V. Tajiknia, M. Ghandali, L. Wu, Y. Zhang, P. Srinivasan, J. Strandberg, M. Hahn, A. Sanchez Sevilla Uruchurtu, A.A. Seyhan, B.A. Carneiro, L. Zhou, K.E. Huntington, W.S. El-Deiry, Therapeutic targeting of TRAIL death receptors, Biochemical Society Transactions. 51 (2023) 57–70. https://doi.org/10.1042/BST20220098.
6. H. Liu, D. Su, J. Zhang, S. Ge, Y. Li, F. Wang, M. Gravel, A. Roulston, Q. Song, W. Xu, J.G. Liang, G. Shore, X. Wang, P. Liang, Improvement of Pharmacokinetic Profile of TRAIL via Trimer-Tag Enhances its Antitumor Activity in vivo, Sci Rep. 7 (2017) 8953. https://doi.org/10.1038/s41598-017-09518-1.
7. D.C. Phillips, F.G. Buchanan, D. Cheng, L.R. Solomon, Y. Xiao, J. Xue, S.K. Tahir, M.L. Smith, H. Zhang, D. Widomski, V.C. Abraham, N. Xu, Z. Liu, L. Zhou, E. DiGiammarino, X. Lu, N. Rudra-Ganguly, B. Trela, S.E. Morgan-Lappe, Hexavalent TRAIL Fusion Protein Eftozanermin Alfa Optimally Clusters Apoptosis-Inducing TRAIL Receptors to Induce On-Target Antitumor Activity in Solid Tumors, Cancer Research. 81 (2021) 3402–3414. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2178.
8. J. Madhumathi, S. Sridevi, R.S. Verma, Novel TNF-related Apoptotic-inducing Ligand-based Immunotoxin for Therapeutic Targeting of CD25 Positive Leukemia, Targ Oncol. 11 (2016) 535–547. https://doi.org/10.1007/s11523-016-0424-y.
9. E. Brin, K. Wu, E. Dagostino, M. Meng-Chiang Kuo, Y. He, W.-J. Shia, L.-C. Chen, M. Stempniak, R. Hickey, R. Almassy, R. Showalter, J. Thomson, TRAIL stabilization and cancer cell sensitization to its pro-apoptotic activity achieved through genetic fusion with arginine deiminase, Oncotarget. 9 (2018) 36914–36928. https://doi.org/10.18632/oncotarget.26398.
10. M. Sang, J. Zhang, B. Li, Y. Chen, TRAIL-CM4 fusion protein shows in vitro antibacterial activity and a stronger antitumor activity than solo TRAIL protein, Protein Expression and Purification. 122 (2016) 82–89. https://doi.org/10.1016/j.pep.2016.02.015.
11. T.B. Prigozhina, F. Szafer, A. Aronin, K. Tzdaka, S. Amsili, E. Makdasi, N. Shani, M. Dranitzki Elhalel, Fn14·TRAIL fusion protein is oligomerized by TWEAK into a superefficient TRAIL analog, Cancer Letters. 400 (2017) 99–109. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.04.026.
12. Z. Tao, H. Yang, Q. Shi, Q. Fan, L. Wan, X. Lu, Targeted Delivery to Tumor-associated Pericytes via an Affibody with High Affinity for PDGFRβ Enhances the in vivo Antitumor

Effects of Human TRAIL, Theranostics. 7 (2017) 2261–2276. https://doi.org/10.7150/thno.19091.
13. H. Yang, Y. Feng, H. Cai, D. Jia, H. Li, Z. Tao, Y. Zhong, Z. Li, Q. Shi, L. Wan, L. Li, X. Lu, Endogenous IgG-based affinity-controlled release of TRAIL exerts superior antitumor effects, Theranostics. 8 (2018) 2459–2476. https://doi.org/10.7150/thno.23880.
14. C. Zheng, D. Zhou, W. Li, Y. Duan, M. Xu, J. Liu, J. Cheng, Y. Xiao, H. Xiao, T. Gan, J. Liang, D. Zheng, L. Wang, S. Zhang, Therapeutic efficacy of a MMAE-based anti-DR5 drug conjugate Oba01 in preclinical models of pancreatic cancer, Cell Death Dis. 14 (2023) 295. https://doi.org/10.1038/s41419-023-05820-1.
15. S. Zhang, D. Zhou, C. Zheng, P. Xiong, W. Zhu, D. Zheng, Preclinical evaluation of a novel antibody-drug conjugate targeting DR5 for lymphoblastic leukemia therapy, Molecular Therapy - Oncolytics. 21 (2021) 329–339. https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.04.013.
16. L. Pérez-Gutiérrez, N. Ferrara, Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A, Nat Rev Mol Cell Biol. (2023). https://doi.org/10.1038/s41580-023-00631-w.
17. S.J. Casak, I. Fashoyin-Aje, S.J. Lemery, L. Zhang, R. Jin, H. Li, L. Zhao, H. Zhao, H. Zhang, H. Chen, K. He, M. Dougherty, R. Novak, S. Kennett, S. Khasar, W. Helms, P. Keegan, R. Pazdur, FDA Approval Summary: Ramucirumab for Gastric Cancer, Clinical Cancer Research. 21 (2015) 3372–3376. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0600.
18. P. Rozga, D. Kloska, S. Pawlak, M. Teska-Kaminska, M. Galazka, K. Bukato, A. Pieczykolan, A. Jaworski, A. Molga-Kaczmarska, A. Kopacz, B. Badyra, N. Kachamakova-Trojanowska, O. Zolnierkiewicz, M. Targosz-Korecka, K. Poleszak, M. Szymanik, B. Zerek, J. Pieczykolan, A. Jozkowicz, A. Grochot-Przeczek, Novel engineered TRAIL based chimeric protein strongly inhibits tumor growth and bypasses TRAIL resistance, Int. J. Cancer. 147 (2020) 1117–1130. https://doi.org/10.1002/ijc.32845.
19. Lee J., Shin J.-S., Choi I.-H. Human Brain Astrocytes Mediate TRAIL-mediated Apoptosis after Treatment with IFN-γ // Yonsei Med J. 2006. Vol. 47, № 3. P. 354–358.
20. A.V. Yagolovich, A.A. Artykov, A.A. Isakova, Y.V. Vorontsova, D.A. Dolgikh, M.P. Kirpichnikov, M.E. Gasparian, Optimized Heterologous Expression and Efficient Purification of a New TRAIL-Based Antitumor Fusion Protein SRH–DR5-B with Dual VEGFR2 and DR5 Receptor Specificity, IJMS. 23 (2022) 5860. https://doi.org/10.3390/ijms23115860.
21. M.E. Gasparian, B.V. Chernyak, D.A. Dolgikh, A.V. Yagolovich, E.N. Popova, A.M. Sycheva, S.A. Moshkovskii, M.P. Kirpichnikov, Generation of new TRAIL mutants DR5-A and DR5-B with improved selectivity to death receptor 5, Apoptosis. 14 (2009) 778–787. https://doi.org/10.1007/s10495-009-0349-3.
22. A.V. Yagolovich, A.A. Isakova, A.A. Artykov, Y.V. Vorontsova, D.V. Mazur, N.V. Antipova, M.S. Pavlyukov, M.I. Shakhparonov, A.M. Gileva, E.A. Markvicheva, E.A. Plotnikova, A.A. Pankratov, M.P. Kirpichnikov, M.E. Gasparian, D.A. Dolgikh, DR5-Selective TRAIL Variant DR5-B Functionalized with Tumor-Penetrating iRGD Peptide for Enhanced Antitumor Activity against Glioblastoma, IJMS. 23 (2022) 12687. https://doi.org/10.3390/ijms232012687.
23. C. Peach, V. Mignone, M. Arruda, D. Alcobia, S. Hill, L. Kilpatrick, J. Woolard, Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2, IJMS. 19 (2018) 1264. https://doi.org/10.3390/ijms19041264.
24. S.L. Kohlhaas, A. Craxton, X.-M. Sun, M.J. Pinkoski, G.M. Cohen, Receptor-mediated Endocytosis Is Not Required for Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing

Ligand (TRAIL)-induced Apoptosis, Journal of Biological Chemistry. 282 (2007) 12831–12841. https://doi.org/10.1074/jbc.M700438200.
25. Y. Akazawa, J.L. Mott, S.F. Bronk, N.W. Werneburg, A. Kahraman, M.E. Guicciardi, X.W. Meng, S. Kohno, V.H. Shah, S.H. Kaufmann, M.A. McNiven, G.J. Gores, Death Receptor 5 Internalization Is Required for Lysosomal Permeabilization by TRAIL in Malignant Liver Cell Lines, Gastroenterology. 136 (2009) 2365-2376.e7. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.071.
26. A.A. Artykov, A.V. Yagolovich, D.A. Dolgikh, M.P. Kirpichnikov, D.B. Trushina, M.E. Gasparian, Death Receptors DR4 and DR5 Undergo Spontaneous and Ligand-Mediated Endocytosis and Recycling Regardless of the Sensitivity of Cancer Cells to TRAIL, Front. Cell Dev. Biol. 9 (2021) 733688. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.733688.
27. D. Basagiannis, S. Christoforidis, Constitutive Endocytosis of VEGFR2 Protects the Receptor against Shedding, Journal of Biological Chemistry. 291 (2016) 16892–16903. https://doi.org/10.1074/jbc.M116.730309.
28. K.N. Sugahara, T. Teesalu, P.P. Karmali, V.R. Kotamraju, L. Agemy, O.M. Girard, D. Hanahan, R.F. Mattrey, E. Ruoslahti, Tissue-Penetrating Delivery of Compounds and Nanoparticles into Tumors, Cancer Cell. 16 (2009) 510–520. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.10.013.
29. D.V. Mazur, A.V. Mishanova, T.F. Kovalenko, M.I. Shakhparonov, N.V. Antipova, Influence of the Cultivation Conditions of the Glioblastoma Neurosphere on the Expression of MALAT1 and LINCROR Long Non-coding RNA Genes, Dokl Biochem Biophys. 508 (2023) 21–24. https://doi.org/10.1134/S1607672922700053.
30. A.V. Yagolovich, A.A. Artykov, T.A. Karmakova, M.S. Vorontsova, A.A. Pankratov, A.A. Andreev-Andrievsky, D.A. Dolgikh, M.P. Kirpichnikov, M.E. Gasparian, Genetically Modified DR5-Specific TRAIL Variant DR5-B Revealed Dual Antitumor and Protumoral Effect in Colon Cancer Xenografts and an Improved Pharmacokinetic Profile, Translational Oncology. 13 (2020) 100762. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100762.
31. Y. Zhang, B. He, K. Liu, L. Ning, D. Luo, K. Xu, W. Zhu, Z. Wu, J. Huang, X. Xu, A novel peptide specifically binding to VEGF receptor suppresses angiogenesis in vitro and in vivo, Sig Transduct Target Ther. 2 (2017) 17010. https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.10.

ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И COVID-19

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Испавский В.Е.[1], Кадников Л.И.[2]

1. Аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии;
2. Аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных медицинских проблем является лечение пациентов с COVID-19, вызванного вирусом SARS-COV-2, а также с последствиями данного заболевания. Многие аспекты патогенеза и патоморфологии вирусных инфекций нуждаются в комплексном изучении с использованием современных методов. Тромботические осложнения часторегистрируются у пациентов с COVID-19 и существенно влияют на течение болезни.

Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) при наличии COVID-19 представляют собой особую клиническую ситуацию, которая характеризуется

повышенной тромбогенностью, более тяжелым повреждением миокарда, более низким уровнем успешности процедуры первичного чрескожного коронарного вмешательства, более тяжелым течением постковидного синдрома.

Патогенез тромбозов при COVID-19 остается неясным, однако не вызывает сомнения, что нарушения в системе гемостаза вносят значительный вклад в повреждение органов и смертность. Такие нарушения связаны как с цитокинопосредованной воспалительной реакцией, так и с прямым вирусным воздействием на тромбоциты и каскад коагуляции. Постковидный синдром имеет непосредственную связь с пролонгированной тромботической микроангиопатией и сохраняющимся синдромом гиперкоагуляции.

Одним из мало изученных механизмов длительного сохранения тромбогенного статуса у пациентов, перенесших COVID-19, может быть наличие мутаций: T1565C(Leu59Pro), кодирующего интегрин бета 3 (ITGB3), C807T, кодирующего интегрин альфа 2 (ITGA2), 5G(-675)4G, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1 (SERPINE1). Мутация данных генов связана с изменением свойств тромбоцитарного рецептора фибриногена GP IIb/IIIa, рецепторов коллагена, расположенных на клеточной мембране тромбоцитов GPIa/IIa, ингибированием перехода плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов и изменением агрегации тромбоцитов. Носители мутантных аллелей имеют повышенную агрегацию тромбоцитов, что существенно увеличивает риск развития ОКС, низкой эффективности применения антиагрегантов.

Несмотря на важность тромбоцитов в тромботических событиях у пациентов с COVID-19, связь функциональной активности тромбоцитов с клиническими особенностями течения постковидного синдрома у пациентов с ОКС остается малоизученной. Идентификация путей, лежащих в основе активации и нарушения регуляции тромбоцитов у пациентов, перенесших COVID-19, может открыть новые возможности для оценки риска

тромбообразования больных с коронавирусной инфекцией, а также для персонифицированного терапевтического вмешательства и оптимизации лечебного процесса.

Для оценки эффективности терапии планируется использование методов агрегатометрии, отический метод по Борну (плазма крови), агрегатометрия, импедансный метод (цельная кровь), люминесцентный анализ (плазма и цельная кровь) на Агрегометре ChronoLog 700.

Немаловажным является тот факт, что начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента IIтипа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. Экспрессия АПФ2 была обнаружена в клетках: легочной ткани (альвеоциты II порядка), миокарда, эндотелия, почках, мочевого пузыря, эпителия кишечника. Это определяет вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов. Помимо прямого воздействия вируса на миокард, происходит повреждение ткани, за счет гипоксии, на фоне тяжелого поражения легких, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), на фоне микрососудистого поражения.

Научная проблемы, на решение которых направлен проект. Определение молекулярных и клеточных механизмов развития острого коронарного синдрома и дисфункции тромбоцитарного звена системы гемостаза у полиморбидных пациентов при новой коронавирусной инфекции. Поиск прогностических признаков для оценки риска развития ОКС при COVID-19, разработка подходов персонифицированной терапии, разработка реабилитационных методик постковидного синдрома.

Научная значимость и актуальность решения обозначенной проблемы. Одной из актуальных медицинских проблем является лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-COV 2, а также с последствиями данного заболевания. В современных временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции отмечается, что многие аспекты патогенеза и патоморфологии коронавирусной инфекции нуждаются в комплексном изучении с использованием современных методов. Отмечено, что тромботические осложнения часто регистрируются у пациентов с COVID-19 и существенно влияют на течение болезни. Пациенты с острым коронарным синдромом при наличии COVID-19 представляют собой особую клиническую ситуацию, которая характеризуется повышенной тромбогенностью, более тяжелым повреждением миокарда, более низким уровнем успешности процедуры первичного чрескожного коронарного вмешательства, более тяжелым течением постковидного синдрома. Патогенез тромбозов при COVID-19 остается неясным, однако не вызывает сомнения, что нарушения в системе гемостаза вносят значительный вклад в повреждение органов и смертность. Такие нарушения связаны как с цитокинопосредованной воспалительной реакцией, так и с прямым вирусным воздействием на тромбоциты и каскад коагуляции.

Постковидный синдром имеет непосредственную связь с пролонгированной тромботической микроангиопатией и сохраняющимся синдромом гиперкоагуляции. Одним из вероятных и мало изученных механизмов длительного сохранения тромбогенного статуса у пациентов, перенесших COVID-19, может быть влияние полиморфных вариантов генов: T1565C (Leu59Pro), кодирующего интегрин бета 3 (ITGB3), C807T, кодирующего интегрин альфа 2 (ITGA2), 5G(-675)4G, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1 (SERPINE1) на функцию тромбоцитов и систему фибринолиза у полиморбидных пациентов. Известно, что носители мутантных аллелей перечисленных генов имеют повышенную агрегацию тромбоцитов, что существенно увеличивает риск развития ОКС, низкой эффективности применения антиагрегантов.

Несмотря на важность тромбоцитов в тромботических событиях у пациентов с COVID-19, связь функциональной активности тромбоцитов с клиническими особенностями течения постковидного синдрома у пациентов с ОКС остается малоизученной. Пробелы в нашем понимании функции и дисфункции тромбоцитов во время и после инфекции SARSCoV- 2 ограничивают возможности выявления пациентов с риском тромботических событий, в частности ОКС, и лечить такие осложнения COVID-19. Идентификация путей, лежащих в основе активации и нарушения регуляции тромбоцитов у пациентов, перенесших COVID-19, может открыть новые возможности для оценки риска тромбообразования полиморбидных больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19) и острым коронарным синдромом, а также для персонифицированного терапевтического вмешательства и оптимизации лечебного процесса.

Также известно, что начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента IIтипа. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS- CoV-2 в клетку. Экспрессия АПФ2 была обнаружена в клетках: легочной ткани (альвеоциты II порядка), миокарда, эндотелия, почках, мочевого пузыря, эпителия кишечника. Таким образом, это определяет вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов. Помимо прямого воздействия вируса на миокард, происходит повреждение ткани, за счет гипоксии, на фоне тяжелого поражения легких, ОРДС, ССВО, на фоне микрососудистого поражения.

Масштаб планируемых исследований определяется как их фундаментальностью, так и возможностью внедрения полученных результатов в клиническую деятельность для улучшения и оптимизации лечебного процесса с точки зрения, персонализированной и высокотехнологичной помощи населению, направленной на тщательное наблюдение и предотвращение опасных для жизни тромботических состояний у пациентов с COVID-19 и лиц с постковидным синдромом.

Комплекс планируемых исследований включает в себя решение следующих задач.

1. Выявление фундаментальных механизмов, определяющих особенности функционирования тромбоцитарного системы гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией и ОКС.
2. Оценка зависимости выраженности тромботических осложнений у полиморбидных пациентов с COVID-19 от наличия полиморфных вариантов T1565C (Leu59Pro), C807T, 5G(-675)4G.
3. Определение факторов, способствующих повышению риска тромбообразования у полиморбидных больных с COVID-19 и ОКС.
4. Поиск прогностических признаков для оценки риска развития тромботических осложнений у полиморбидных пациентов с COVID-19 и возможной персонифицированной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате осуществления проекта будет проведено изучение фундаментальных механизмов патогенеза нарушений в тромбоцитарном звене системы гемостаза у пациентов с COVID-19 и ОКС коронарным синдромом, а также влияние мутаций: T1565C (Leu59Pro), кодирующего интегрин бета 3 (ITGB3), C807T, кодирующего интегрин альфа 2 (ITGA2), 5G(675)4G, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1 (SERPINE1) на функцию тромбоцитов и систему фибринолиза у полиморбидных пациентов. Будет выявлена связь между

полиморфизмом генов, кодирующих интегрин бета 3 (ITGB3), интегрин альфа 2 (ITGA2), ингибитор активатора плазминогена 1 (SERPINE1), функциональной агрегационной активностью тромбоцитов и возникновением тромботических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Предполагаемые результаты носят как фундаментальный, так и практико-ориентированный характер. Фундаментальная значимость исследования заключается в понимании патогенеза и влиянии полиморфизма генов на процесс нарушения системы гемостаза, а также выявлении факторов риска повышенного тромбообразования у полиморбидных больных с новой коронавирусной инфекцией и острым коронарным синдромом. Практическая значимость проекта заключается во внедрении полученных результатов в клиническую деятельность для улучшения и оптимизации лечебного процесса с точки зрения персонализированной и высокотехнологичной помощи населению, направленной на тщательное наблюдение и предотвращение опасных для жизни тромботических состояний у пациентов с COVID-19 и лиц с постковидным синдромом.

На основе полученных данных будут определены и разработана концепция факторов риска повышенного тромбооообразования у полиморбидных больных с COVID-19 и острым коронарным синдромом. Будет разработан комплекс мер по внедрению полученных результатов в клиническую деятельность для улучшения и оптимизации лечебного процесса с точки зрения персонализированной и высокотехнологичной помощи населению, направленной на тщательное наблюдение и предотвращение опасных для жизни тромботических состояний у пациентов с COVID-19 и лиц с постковидным синдромом. Результаты будут представлены на международных и всероссийских конференциях, будут подготовлены публикации в журналах из перечня ВАК, Scopus, WoS. Полученные результаты данного исследования будут использованы в кандидатских диссертациях Кадникова Л.И., Испавского В.Е.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Seif S, Ayuna A, Kumar A, Macdonald J. Massive coronary thrombosis caused primary percutaneous coronary intervention to fail in a COVID-19 patient with ST-elevation myocardial infarction.Catheter Cardiovasc Interv. 2021 Apr 1;97(5):E667-E669. doi: 10.1002/ccd.29050. Epub 2020 May 30.PMID: 32473051
2. de Roquetaillade C, Chousterman BG, Tomasoni D, Zeitouni M, Houdart E, Guedon A, Reiner P, Bordier R, Gayat E, Montalescot G, Metra M, Mebazaa A Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients. .Int J Cardiol. 2021 Jan 15;323:281-284. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.103. Epub 2020 Sep 10.PMID: 32918938
3. Tedeschi D, Rizzi A, Biscaglia S, Tumscitz C. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19. Catheter Cardiovasc Interv. 2021 Feb 1;97(2):272-277. doi: 10.1002/ccd.29179. Epub 2020 Aug 7.PMID:32767631
4. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. . Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145–147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
5. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, Akhtar MM, Archbold RA, Guttmann OP, Woldman S, Jain AK, Knight CJ, Baumbach A, Mathur A, Jones DA. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2020 Sep 8; 76(10):1168-1176.
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr; 18(4):844-847/

7. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost. 2020 Jul; 18(7):1738-1742.
8. Rodriguez-Leor O, Cid Alvarez AB, Pérez de Prado A, Rossello X, Ojeda S, Serrador A, López-Palop R, Martin-Moreiras J, Rumoroso JR, Cequier A, Ibáñez B, Cruz-González I, Romaguera R, Moreno R. In-hospital/outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients. EuroIntervention. 2021 Apr 20; 16(17):1426-1433.
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28; 395(10229):1033-1034.
10. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, Righy C, Franco S, Souza TML, Kurtz P, Bozza FA, Bozza PT. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. Blood. 2020 Sep 10;136(11):1330-1341. doi: 10.1182/blood.2020007252. PMID: 32678428
11. Zaid Y, Puhm F, Allaeys I, Naya A, Oudghiri M, Khalki L, Limami Y, Zaid N, Sadki K, Ben El Haj R, Mahir W, Belayachi L, Belefquih B, Benouda A, Cheikh A, Langlois MA, Cherrah Y, Flamand L, Guessous F, Boilard E. Platelets Can Associate withSARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. Circ Res. 2020 Sep 17;127(11):1404-18. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317703.
12. Battinelli EM. COVID-19 concerns aggregate around platelets. Blood. 2020 Sep 10;136(11):1221-1223. doi:10.1182/blood.2020007805.PMID: 32957116
13. Cohen A, Harari E, Cipok M, Laish-Farkash A, Bryk G, Yahud E, Sela Y, Lador NK, Mann T, Mayo A, Lev EI. Immature platelets in patients hospitalized with Covid-19. J Thromb Thrombolysis. 2021 Apr;51(3):608-616. doi: 10.1007/s11239-020-02290-6. Epub 2020 Sep 30.PMID: 32997333
14. Walter DH, Schächinger V, Elsner M, et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. Lancet. 1997;350:1217–9.
15. Zotz RB, Winkelmann BR, Müller C, et al. Association of polymorphisms of platelet membrane integrins αIIbβ3 (HPA1b/PIA2) and α2β1 (α2807TT) with premature myocardial infarction. J Thromb Haemost. 2005;3:1522–9.
16. Knowles JW, Wang H, Itakura H, Southwick A, Myers RM, Iribarren C, Fortmann SP, Go AS, Quertermous T, Hlatky MA. Association of polymorphisms in platelet and hemostasis system genes with acute myocardial infarction. Am Heart J. 2007 Dec;154(6):1052-8. doi: 10.1016/j.ahj.2007.05.021.
17. Borodina I, Salavatova G, Shardina L. Polymorphisms of F2 (G20210A), F5 (G1691A), F 7 (G10976A), F 13(G13T), FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-I genes and its association with thrombotic complications in patients suffering from Takayasu aortoarteritis of Urals population. Turk Kardiyol Dern Ars. 2021 Sep;49(6):448-455. doi: 10.5543/tkda.2021.69741. PMID: 34523592
18. Ikonnikova A, Anisimova A, Galkin S, Gunchenko A, Abdukhalikova Z, Filippova M, Surzhikov S, Selyaeva L, Shershov V, Zasedatelev A, Avdonina M, Nasedkina T. Genetic Association Study and Machine Learning to Investigate Differences in Platelet Reactivity in Patients with Acute Ischemic Stroke Treated with Aspirin. Biomedicines. 2022 Oct 13;10(10):2564. doi:10.3390/biomedicines10102564. PMID: 36289824; PMCID: PMC9599820.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ УВЕИТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ СНИЖЕНИЯ СЛЕПОТЫ И СЛАБОВИДЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Организации: ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2»

Проектная команда: Иштуганова А.В.[1], Арефьева И.А., Климов Е.С., Пономарева Е.Ю., Карпова Д.А.

1. Клинический ординатор кафедры офтальмологии

ВВЕДЕНИЕ

Одной из значимых проблем российского здравоохранения являются заболевания глаз воспалительного характера, которые часто приводят к ухудшению зрения или даже к его потере. Особое внимание уделяется воспалениям увеального тракта (увеитам), относящиеся к тяжелым воспалительным патологиям глаз, которые широко распространены в популяции и регистрируются в различных регионах мира. Важное значение имеет тот факт, что воспаления внутренних структур глаза встречаются у людей разных возрастов, но преимущественно поражают лиц трудоспособного возраста.

Для уменьшения количества неблагоприятных исходов и успешного лечения пациентов необходимо основываться на классификации увеитов, которая делится по анатомическим структурам и этиологии. Анатомическая классификация включает передний, срединный, задний и панувеит. Внутриглазное воспаление также может классифицировать по этиологическим факторам, например инфекционные, аутоиммунные системные заболевания, травматические, лекарственно индуцированные увеиты и другие. 25-50% всех увеитов сочетаются с системными и синдромными заболеваниями организма. Слепота вследствие увеитов и их осложнений наблюдается у 2-15% пациентов в развитых и до 25% в развивающихся странах, что составляет 2,8-10% всех случаев слепоты.

У 35-65% пациентов, несмотря на тщательное обследование, причину увеита установить не удается – эти случаи относят к категории идиопатических увеитов.

Высокая частота (75%) и поздняя диагностика глазной патологии при ревматических заболеваниях (РЗ) приводит к снижению или потере зрения и ухудшению качества жизни. Безусловно, диагностика РЗ в дебюте офтальмологических проявлений является очень трудной задачей. Сложность данной проблемы состоит в том, что в неотложный кабинет обращаются пациенты, имеющие практически одинаковые признаки воспалительных проявлений глазного яблока. Данная патология часто протекает в хронической форме, имеет рецидивирующий характер, приводящий к появлению осложнений, которые проявляются снижением или полной потерей зрения и, как следствие, существенно ухудшают качество жизни и тяжело диагностируется этиология заболевания.

Передний увеит – наиболее частое офтальмологическое внесуставное проявление АС. Передний увеит, связанный с АС проявляется как острый рецидивирующий иридоциклит, поэтому АС первоначально подозревает офтальмолог, а не ревматолог. Проведено общенациональное когортное исследование, в котором изучалась взаимосвязь между рецидивом переднего увеита и последующей заболеваемостью АС. Было выявлено, что острый передний увеит – фактор активности воспалительного процесса при АС. Кроме того, риск

последующего АС повышается с увеличением количества эпизодов переднего увеита. В ретроспективном исследовании Lee J.H., et.al., 2019, были рассмотрены медицинские карты 91 пациента с АС, страдающих увеитом. Клинические особенности увеита ассоциированного с АС включали преобладание у мужчин (70%), среднее начало в четвертой декаде жизни, острый иридоциклит (100%), односторонние проявления (87,9%) и поражение стекловидного тела или кровоизлияния из сосудов сетчатки (36,3%). Результаты исследования предполагают связь между тяжестью глазного воспаления и системным заболеванием. Также было проведено исследование клинических особенностей HLA-B27-положительного острого переднего увеита с АС или без него в китайской когорте. Всего с апреля 2008 года по февраль 2016 года ретроспективно исследовали 1056 пациентов с HLA-B27 и острым передним увеитом (1525 глаз). Данное исследование подтвердило, что при ассоциации HLA-B27 и АС имеет место: более высокий процент мужчин, более частое двустороннее поражение глаз, более высокая частота фибринозного экссудата, синехий и вторичной глаукомы. Однако, в параллельных исследованиях не наблюдалось существенной разницы между HLA-B27-положительным и отрицательным острым передним увеитом в зависимости от конечной остроты зрения и таких осложнений, как задние синехии, катаракта и отек макулы. Выявлено, что при наличии АС пожилой возраст и хроническое течение увеита являются факторами риска развития макулярного отека у пациентов с увеитом, при этом мужчины более склонны к развитию макулярного отека, чем женщины. Считается, что увеит может дать возможность раньше диагностировать спондилоартропатию и повлиять на решение о ее лечении. Диагностическая задержка (от первых симптомов до постановки диагноза) составляет в среднем около 7 лет и значительно дольше у пациентов с увеитом, т.к. они длительное время обследуются и получают терапию у офтальмологов. Сотрудничество ревматологов с офтальмологами может привести к более ранней диагностике и лучшим результатам терапии АС.

С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – это два агента острофазовых показателей крови, которые классически использовались для оценки наличия воспаления у пациентов. Однако, к сожалению, они неспецифичны, поэтому в настоящее время ведется поиск новых биомаркеров АС. В настоящее время активно прорабатывается гипотеза, что офтальмологические проявления (воспалительные заболевания глаза и синдром сухого глаза) могут быть чувствительным маркером начала или обострения иммунной реактивации при многих ревматических заболеваниях. Кроме того, офтальмологические проявления могут быть дебютом ревматического заболевания. van Bentum R.E., et.al., 2020, предлагают использовать визуализацию сосудов сетчатки для скрининга сердечно-сосудистых заболеваний при АС. Данные ультразвуковой флюоресцентной ангиографии глазного дна у пациентов с увеитом ассоциированным АС, выявили распространенные кровоизлияния из сосудов сетчатки, вне зависимости от эпизодов увеита в анамнезе. Поэтому, флюоресцентная ангиография может быть важным инструментом в оценке пациентов с увеитом на наличие скрытого васкулита сетчатки. Majumder A.K., et.al., 2018, описывают случай васкулита сетчатки обоих глаз, как случайной находки, при проведении флюоресцентной ангиографии у пациента с АС.

Современные исследования пациентов с АС направлены в первую очередь на поиск более специфичных маркеров нежели СОЭ и СРБ. Новыми биологическим маркером может стать сосудистая оболочка глаза, которая является мишенью системного воспаления при АС. Измерении ее толщины с помощью современных, доступных, неинвазивных методов визуализации, в частности оптической когерентной томографии, может позволить включить этот параметр в скрининг, при проведении дифференциальной диагностики между системными заболеваниями. Кроме того, определение толщины сосудистой оболочки в динамике

может позволить оценить степень эффективности системной терапии и снижения активности воспалительного процесса. Изучение микроциркуляторного русла глаза, с помощью флуоресцентной ангиографии сосудов сетчатки может выявить нарушения, не имеющие клинических проявлений, но способствующих оценить риск сердечно-сосудистых изменений, развитие которых может способствовать летальному исходу и выявить скрытый васкулит сетчатки. То есть визуализация сетчатки может быть интересным и доступным инструментом для скрининга сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Применение в терапии АС генно-инженерных биологических препаратов позволяет эффективно контролировать системный воспалительный процесс (одной из мишеней которого является глаз и его сосудистая оболочка) и предотвратить осложнения офтальмологических проявлений (переход острого воспаления в хронический рецидивирующий передний увеит, развитие синехий, контактной катаракты и вторичной глаукомы).

Выявление у пациента СКВ является показанием для обследования у офтальмолога, как при наличии, так и при отсутствии жалоб на орган зрения. Специфические глазные проявления при СКВ не описаны, поэтому исключаются все этиологические причины поражения глаз. Для установления взаимосвязи патологии глаз с иммуновоспалительным процессом ревматологом проводится всестороннее обследование, полученные результаты исследования анализируются и сопоставляются со стандартизированными диагностическими критериями СКВ, включающими клинические и иммунологические проявления. При СКВ поражаются все структуры глаза, поражение переднего отрезка глаза протекает доброкачественно, поражение заднего отрезка прогностически неблагоприятно для зрения.

Глазные проявления при СКВ ассоциируются с активностью системного воспаления. У молодых пациентов появление двухстороннего прогрессирующего поражения заднего отрезка глазного яблока может быть дебютом СКВ и является показанием для ее исключения. Клинические глазные проявления коррелируют с индексом активности СКВ (SLEDAI, 2012). Высокий риск потери зрения наблюдается при окклюзионной ретинопатии, поражении зрительного нерва и вторичном антифосфолипидном синдроме. При всех видах поражения заднего сегмента глаза у пациентов СКВ необходимо назначение высоких доз ГК или сочетания ГК с цитостатиками. При длительном лечении ГК, цитостатиками и аминохинолиновыми препаратами требуется постоянный скрининг на токсическое поражение органа зрения. В лечении пациентов СКВ с офтальмологическими проявлениями необходим междисциплинарный подход (назначение базисной терапии ревматологом, локальной – офтальмологом).

Использование схемы оценивания биомаркеров с помощью соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (N/L) и тромбоцитов к лимфоцитам (P/L) у пациентов с идиопатическим острым передним увеитом.

Оценка уровня соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (N/L) и тромбоцитов к лимфоцитам (P/L) у пациентов с идиопатическим острым передним увеитом (AAU) и сравнить со здоровыми контрольными группами.

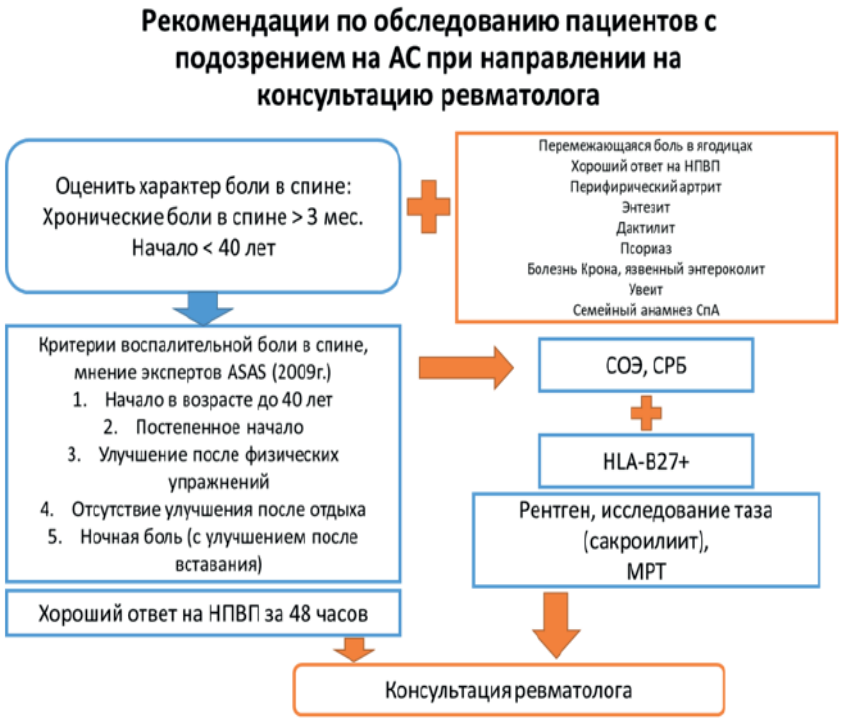
Тридцать шесть пациентов мужского пола с идиопатическим ААУ и 36 здоровых мужчин были включены в это ретроспективное исследование. Были оценены результаты полного офтальмологического обследования и полного анализа крови всех испытуемых.

Наблюдалась значительная разница в N/L и P/Л между идиопатическим ААУ и контрольными группами (P = 0,006, P = 0,022). Также корреляционный анализ выявил значительную корреляцию между С-реактивным белком (CRP) и N/L (P = 0,002; r = 0,461).

Данное исследование предоставляет доказательства того, что N /L и P /L могут быть полезными биомаркерами у пациентов с идиопатическим ААУ. N/L коррелирует с СРБ, по-

этому он может быть полезным биомаркером для прогнозирования прогноза при идиопатическом ААУ.





Алгоритм действия врача офтальмолога для направления на консультацию пациента с подозрением на АС

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачам-офтальмологам необходимы специальные знания и навыки для правильной интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных при РЗ. Необходимо применение современных дополнительных углубленных методов визуализации для раннего выявления поражения ревматическим процессом структур глазного яблока и своевременного адекватного лечения. Для пациентов с РЗ ранняя диагностика глазных проявлений болезни, мультидисциплинарный подход к лечению имеют большое социальное и экономическое значение. Таким образом, больные с РЗ, у которых имеется поражение глаз, требуют пристального внимания терапевтов, ревматологов и офтальмологов, коллегиального ведения больного с целью определения правильной терапевтической и офтальмологической тактики, профилактики серьезных осложнений.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Балабанова, Р. М. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите / Р. М. Балабанова, М. В. Подряднова // Современная ревматология. – 2014. – № 4. – С. 86–89.
2. Диагностика воспалительных изменений осевого скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии / Ю. М. Крылов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54(1). – С. 53–59.
3. Карпова, Д.А. Анализ офтальмологических проявлений у пацентов с анкилозирующим спондилитом /Д.А. Карпова, Н.Г. Мальцев // Конгресс «Человек и лекарство. Урал – 2021»: сборник материалов (тезисы докладов) (г. Тюмень, 16-18 ноября 2021 г.). Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2021. – С 38
4. Клинические рекомендации. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике / А. Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. –Т.56 (прил. 1.) – С. 1–29.
5. Лушпаева, Ю.А. Дебют анкилозирующего спондилита под маской синдрома рейтера (уретроокулосиновиального синдрома). Клинический случай поздней диагностики / Ю.А. Лушпаева // Медицинская наука и образование Урала. - 2021 - №4. С.101-105.
6. Лушпаева, Ю.А. Клинический случай поздней диагностики анкилозирующего спондилита / Ю.А. Лушпаева // Медицинская наука и образование Урала. – 2020.- № 4. - С. 75-78.
7. Лушпаева, Ю.А. Пациент с остеоартритом на амбулаторном приеме. Нерешенные проблемы / Ю.А. Лушпаева // Лечащий Врач. - 2021. - Т.24. - №10. – С. 50-55.
8. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению ревматических заболеваний / Руднева Л.Ф., Пономарева М.Н.// Материалы VIII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (28-30 октября 2015) – Тюмень, 2015. – С. 82-83.
9. Мультидисциплинарная тактика ведения больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями с офтальмологическими проявлениями (учебное пособие) / М.Н. Пономарева, Л.Ф. Руднева, Н.А. Коновалова, С.В. Сахарова, И.М. Патрикеева. Тюмень, 2018. – 136 с.
10. Нарушение суммарной слезопродукции у больных ревматическими заболеваниями / Пономарева Е.Ю., Руднева Л.Ф., Пономарева М.Н., Коновалова Н.А. // Вестник

Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 699-703.
11. Насонов, Е. Л. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований / Е. Л. Насонов, Е. Н. Александрова, А. А.Новиков // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (3). – С. 230–237.
12. Олюнин, Ю. А. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний / Ю. А. Олюнин // Современная ревматология. – 2015. – № 1. – С. 78–83.
13. Офтальмология : национальное руководство. Краткое издание / под ред. С. Э. Аветисова [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 752 с.

РАЗРАБОТКА КОНСТРУКЦИИ КАПСУЛЫ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.»

Проектная команда: Камышева Ю.В., Маркелова О.А.[1]

Магистрант 1 курса мБИСТ-41;
Кандидат технических наук, доцент кафедры МБИ.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Российского статистического ежегодника [1], за 2021 год в Российской Федерации прооперировано более 1 271 600 человек с заболеваниями органов брюшной полости. Операционное вмешательство можно было бы исключить, если бы была улучшена адресная система доставки лекарственных веществ, повышающая терапевтический эффект.

Одним из современных направлений развития систем доставки лекарств является разработка интеллектуальных систем (ИС), в том числе «умных» капсул для персонализированной медицины.

Актуальность применения ИС подтверждена Программой фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы), утвержденной Распоряжением Правительства РФ от 31 декабря 2020 года № 3684-р [2] и заключается в том, что препараты доставляется в определенный локализованный участок с помощью фиксирования и диагностирования патологий и окружающих тканей, а также навигации в пространстве, что и отличает их от обычных препаратов. Необходимость разработки адресной доставки лекарственного вещества состоит в том, чтобы она была доступна отечественной системе здравоохранения и не уступала в своей функциональности зарубежным аналогам. В частности, для доставки нестероидных противоспалительных препаратов через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) используют лекарства в форме таблеток и капсул, но из-за воздействия желудочного сока (особенно у пациентов с высокой кислотностью) большая часть лекарства может не дойти до места назначения. Для более экономичного расхода лекарственного средства и непосредственной его доставки могут использоваться «умные капсулы» с управлением.

Проблематика создания таких капсул состоит в том, чтобы содержимое (лекарственное средство и комплектующие, помогающие доставить препарат) не испытывало воздействие со стороны агрессивной среды ЖКТ, не причиняло вред организму. Одновременно важны материалы и технология изготовления, которые определят в будущем себестоимость капсулы и, соответственно, позволят сделать доступной промышленное производство.

При успешной апробации продукта его использование позволит максимально эффективно проводить лечение пациентов в стационарных условиях при визуальном наблюдении процесса ввода медикаментов в организм человека в течение нескольких часов. В настоящее время в мире существует спрос на данные медицинские устройства, однако на территории Российской Федерации запатентованные аналоги и устройства, запускаемые в серийное производство, отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Направления использования результатов. Целевой аудиторией применения данного продукта будут являться государственные и частные организации отечественной системы здравоохранения, следовательно сегментирование рынка можно определить по географическому признаку, а именно в рамках всей страны. На первом этапе, необходимо апробировать результаты исследования в 2-3 регионах РФ, а после реализовывать мелкими сериями в организациях здравоохранениях этих же регионов. На основании полученной медицинской статистики использования устройства, можно было бы сделать соответствующие выводы об эффективности применения капсулы.

Предполагаемые результаты реализации проекта. В целях реализации проекта необходимо составить план его коммерциализации, который должен состоять из нескольких пунктов:

- Создание функционального макета, его испытания и доработка конструкции;
- Разработка прототипа;
- Создание опытного образца;
- Осуществление мелкое серийное производство на любом отечественном предприятии, изготавливающем медицинские приборы и оборудование;
- Апробирование продукта в лабораторных условиях;
- Запуск мелкого серийного производства для проведения исследований в некоторых больницах, а после сбор и анализ данных об этих исследованиях;
- В случае успеха, возможен запуск производства крупной серии продукта на нескольких предприятиях соответствующего профиля в ряде регионов РФ.

В ходе анализа экономической эффективности предполагаемого производства капсул для адресной доставки были рассчитаны срок окупаемости (исходя из полученных данных, относительно небольшой – 20 месяцев) и годовой экономический эффект (является положительным – более 2 млн руб.), подтвердившие рентабельность реализации проекта в рамках отечественного здравоохранения.

Описанные в работе конструктивные решения позволят людям с заболеваниями ЖКТ получать лекарственное вещество в максимально возможном объеме.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Российский статистический ежегодник. 2022: Стат.сб./Росстат. – М., 2022 – 691 с.
2. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2020 г. № 3684-р «Об утверждении Программы фундаментальных научных исследований в РФ на долгосрочный период (2021 - 2030 гг.)»
3. Goffredo R. Swallowable smart pills for local drug delivery: present status and future perspectives / R. Goffredo, D. Accoto, E. Gudliemelli // Expert Review of Medical Devices. – 2015. – V. 12. – № 5. – P. 585–599
4. JP Patent No. 2018165281, 25.10.2018. Therapeutic preparations for delivery to lumen of intestinal tract using swallowable drug delivery device / Mir A. Imran
5. Srinivasan S. RoboCap: Robotic mucus-clearing capsule for enhanced drug delivery in the gastrointestinal tract / S. Srinivasan, A. Alshareef, A.V. Hwang et al. // Science Robotics. – 2022. – V. 70. – № 7. – P. 1–10
6. Камышева Ю.В. Разработка электронного устройства капсулы для адресной доставки лекарственных веществ / Ю.В. Камышева // Перспективные материалы и высо-

коэффективные процессы обработки: сб. материалов Всерос. молодежной конф., Саратов, 18-19 мая 2022 г. / под. общ. ред. д-ра. техн. наук, доцента А.А. Фомина. Саратов: Сарат. гос. техн. ун-т, 2022. 380 с. ISBN 978-5-7433-3513-8

7. Andreeva D. V., Sviridov D. V., Masic A., Möhwald H., Skorb E. V. Nanoengineered metal surface capsules: construction of a metal-protection system / D. V. Andreeva, D. V. Sviridov, A. Masic, H. Möhwald, E. V. Skorb // Small. – 2012. – V. 8.– № 6. – P. 820–825.
8. J. F. Ludvigsson, M. Neovius, L. Hammarström. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study / J. F. Ludvigsson, M. Neovius, L. Hammarström // Journal of Clinical Immunology. – 2014. – V. 34. – № 4. – P. 444–451.
9. Oleastro M., Henriques A. O., Serrano M., Mendes A. L., Isidro J. Overview of Clostridium difficile Infection: Life Cycle, Epidemiology, Antimicrobial Resistance and Treatment / M. Oleastro, A. O. Henriques, M. Serrano, A. L. Mendes, J. Isidro // Clostridium Difficile - A Comprehensive Overview. – 2017. – V. 2. – P. 6–56.
10. Graham G.G., Scott K.F., Day R.O. Tolerability of paracetamol / G.G. Graham, K.F. Scott, R.O. Day // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 2005. – V. 28. –№ 3 – P. 227–240.
11. Мурашкина И. А. М 91 Биофармацевтические основы технологии лекарственных средств : учебное пособие / И. А. Мурашкина, В. В. Гордеева; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра фармакогнозии и фармацевтической технологии. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 110 с.
12. Постановление Правительства РФ от 30 сентября 2015 г. № 1042 «Об утверждении перечня медицинских товаров, реализация которых на территории Российской Федерации и ввоз которых на территорию Российской Федерации и иные территории, находящиеся под ее юрисдикцией, не подлежат обложению (освобождаются от обложения) налогом на добавленную стоимость» (ред. от 29.01.2022 № 69)

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Организация: ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» имени В.И. Разумовского» Минздрава России

Проектная команда: Канаева Т.В.[1], Богдалова Л.Р.[2], Кароли Н.А.[3]

1. Аспирант;
2. Ассистент;
3. Доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), привела к большому количеству заболевших и летальных исходов повсеместно. Поэтому важно стратифицировать риск не только ближайших, но и отдаленных, осложнений и смертности у пациентов с COVID-19.

Хотя точный патофизиологический механизм, лежащий в основе COVID-19-ассоциированного повреждения миокарда до конца не изучен, анализ опубликованных данных показал, что при аутопсии у 35% пациентов, умерших с подтвержденным COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом, геном SARS-CoV-2 был обнаружен в кардиомиоцитах. Это повышает вероятность прямого повреждающего действия вируса на кардиомиоциты. В исследованиях уровни TnT, TnI, NT-proBNP и КФК-МВ в плазме коррелировали с уровнями высокочувствительного С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в сыворотке крови, и это указывает на то, что повреждение миокарда может быть тесно связано с развитием гипервоспалительной реакции, лежащей в основе прогрессирования COVID-19.

Повреждение миокарда было связано со смертностью 51,2% по сравнению с 4,5% без повреждения сердца и имело место у 59% невыживших. Повреждение миокарда рассматривается как независимый предиктором госпитальной летальности. Учитывая высокие показатели смертности во время пандемии COVID-19, а также обсуждаемые длительные последствия перенесенного заболевания, очень важно выявлять пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов ССЗ и/или повреждений миокарда.

Этого можно достичь с помощью лабораторных исследований биомаркеров, таких как вчTnI/T, промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), D-димер, ST2, пентраксин, гомоцистеин, и инструментальных методов (мониторирования АД и жесткости артерий). Все они отражают состояние сердечно-сосудистой системы и используются в настоящее время в качестве диагностических инструментов стратификации риска ССЗ. Хотя эти биомаркеры в основном используются в диагностике ССЗ, они могут быть полезными при стратификации риска COVID-19, особенно у пациентов с сопутствующими ССЗ и/или наличием соответствующих факторов риска.

В рамках проекта планируется представить клинико-функциональную характеристику пациентов, перенесших COVID-19, с оценкой параметров АД и жесткости артерий, концентрации сывороточных биомаркеров повреждения ССС; изучить прогностическую зна-

чимость сывороточных биомаркеров в развитии сердечно-сосудистых событий в течение одного года наблюдения у пациентов после перенесенного COVID-19.

На основании полученных результатов планируется разработать прогностическую модель развития сердечно-сосудистых событий в течение года наблюдения у пациентов терапевтического профиля с перенесенным COVID-19 с целью стратификации риска.

Научная новизна проекта. Ожидается, что в результате проведенной научной работы будут впервые:

- изучены особенности течения основного заболевания у пациентов с различными терапевтическими заболеваниями после перенесенного COVID-19;
- изучены факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с различными терапевтическими заболеваниями;
- изучены особенности динамики новых сердечных биомаркеров в отдаленный период COVID-19;
- изучена взаимосвязь между уровнями новых биомаркеров и развитием сердечно-сосудистых событий (ССС), таких как сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт и дестабилизация СН, потребовавшая назначения/изменения терапии) у больных с COVID-19 через один год;
- разработана многофакторная прогностическая модель с использованием новых биомаркеров для оценки риска развития ССС через один год после перенесенного COVID-19.

Цель: определить особенности течения заболевания и прогностическое значение современных сывороточных биомаркеров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных терапевтического профиля с перенесенным COVID-19 в отдаленном периоде.

Задачи:

1. Представить клинико-функциональную характеристику пациентов, перенесших COVID-19.

2. Уточнить клинико-диагностическое значение лабораторных и инструментальных параметров пациентов с ревматической патологией, перенесших COVID-19.

3. Оценить развитие сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, развитие/декомпенсация ХСН, смерть) в течение одного года наблюдения у пациентов после перенесенного COVID-19.

4. Изучить прогностическую значимость сывороточных биомаркеров в развитии сердечно-сосудистых событий в течение одного года наблюдения у пациентов после перенесенного COVID-19.

5. Разработать модель прогнозирования наступления сердечно-сосудистых событий в течение одного года наблюдения у пациентов после перенесенного COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализуемость проекта. Проработаны методики и методология исследования. Методики доступны и полностью реализуемы на клинической базе университета. Включение пациентов и набор материала реализуемы в полном объеме. Проведен сбор первичного материала. Продолжается сбор информации по последующим точкам. Подготовлен обзор литературы.

Ожидаемые результаты проекта и их научная и прикладная значимость. Полученные результаты позволят оптимизировать рекомендации по ведению пациентов в период после перенесенного COVID-19: стратифицировать риски развития нежелательных сердечно-сосудистых событий в отдаленные периоды COVID-19.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020; 395:565-74. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8. PMID: 32007145
2. Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol 2020; 94: e00127-20.
3. https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20. PMID:31996437
4. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181 (2): 271-280 https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052. PMID:32142651
5. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Eur Respir J. 2020; 55(4):2000607. https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020. PMID: 32269085
6. Ciceri F., Castagna A., Rovere-Querini P. et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. Clin Immunol. 2020; 217:108509. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108509. PMID: 32535188
7. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020; 323(16):1574-1581. : https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394. PMID: 32250385
8. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648. PMID: 3209153333
9. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect. Dis. 2020;20:669-677 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7. PMID:32240634
10. Wang W., Tang J., Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. J. Med. Virol. 2020; 92:441-447 https://doi.org/10.1002/jmv.25689. PMID: 31994742
11. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020; https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017. PMID: 32219356
12. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. Circulation. 2020; https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549. PMID: 32293910
13. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. 2020; https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013
14. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation of the European society of cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39:119–77. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621
15. Zagidullin N.S., Motloch L.J., Musin T.I. et al. J-waves in acute COVID-19: a novel disease characteristic and predictor of mortality? PLoS ONE. (2021) 16:e0257982. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257982. PMID: 34648510

16. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020 Jun 1;77(6):683-690. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288
17. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223):497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5. PMID: 31986264
18. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Invest. 2009; 39(7):618-625. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x. PMID: 19453650
19. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8):727-733. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017. PMID: 31978945
20. Xu X., Chen P., Wang J. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. 2020; 63(3):457-460.https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5. PMID: 32009228
21. Gohar A., Chong J.P.C., Liew O.W. et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. Eur. J. Heart Fail. 2017; 19:1638-47. https://doi.org/10.1002/ejhf.911. PMID: 28849609
22. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019, (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. ProgCardiovasc Dis. 2020; 63(3):390-1. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001. PMID: 32169400
23. Santoso A., Pranata R., Wibowo A. et al. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021; 44:352-7. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.052. PMID: 32331955
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. Published February 7, 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570
25. Motloch L.J., Jirak P., Gareeva D. et al. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia. Front. Med. 9:906665. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.906665. PMID: 35836945
26. Zagidullin N., Motloch L.J., Gareeva D. et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. J Clin Med. 2020; 9(2):550. https://doi.org/10.3390/jcm9020550.
27. Caro-Codón J., Rey J.R., Buño A. et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. Eur J Heart Fail. 2021 Mar; 23(3):456-464. Epub 2021 Feb 1. https://doi.org/10.1002/ejhf.2095. PMID: 33421281;
28. Gao L., Jiang D., Wen X.S. et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. Respir Res. 2020 Apr 15;21(1):83. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w. PMID: 32293449
29. Wang L., Chen F., Bai L., Bai L. et al. Association between NT-proBNP Level and the Severity of COVID-19 Pneumonia. Cardiol Res Pract. 2021 Jul 8; 2021:5537275. https://doi.org/10.1155/2021/5537275. PMID: 34306746
30. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoS One. 2020 Nov 17; 15(11):e0241955. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955. Erratum in: PLoS One. 2022 May 26; 17(5):e0269291. PMID: 33201896

31. Mo J., Liu J., Wu S. et al. Predictive role of clinical features in patients with coronavirus disease 2019 for severe disease. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020 May 28; 45(5):536-541. English, Chinese. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2020.200384. PMID: 32879103.
32. Sheth A., Modi M., Dawson D., Dominic P. Prognostic value of cardiac biomarkers in COVID-19 infection. Sci Rep. 2021 Mar 2;11(1):4930. https://doi.org/10.1038/s41598-021-84643-6. PMID: 33654230.
33. Qin J.J., Cheng X., Zhou F. et al. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. Hypertension. 2020; 76(4):1104-12. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528. PMID: 32673499
34. Kakkar R., Lee R. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. Nat Rev Drug Discov. 2008; 7:827–40. https://doi.org/10.1038/nrd2660. PMID: 18827826
35. Zeng Z., Hong X.Y., Zhou H. et al. Serum soluble ST2 as a novel biomarker reflecting inflammatory status and disease severity in patients with COVID-19. SSRN Electron J 2020; 14:1619–29. https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0410. PMID: 33336592
36. Sánchez-Marteles M., Rubio-Gracia J., Peña-Fresneda N. et al. Early Measurement of Blood sST2 is a good predictor of death and poor outcomes in patients admitted for COVID-19 infection. J Clin Med. 2021; 10:3534. https://doi.org/10.3390/jcm10163534. PMID: 34441830
37. Brunetta E., Folci M., Bottazzi B. et al. Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. Nat Immunol. 2021 Jan; 22(1):19-24. Epub 2020 Nov 18. https://doi.org/10.1038/s41590-020-00832-x. PMID: 33208929.
38. Protti A., Meessen J., Bottazzi B. et al. Circulating pentraxin 3 in severe COVID-19 or other pulmonary sepsis. Eur J Clin Invest. 2021 May; 51(5):e13530. Epub 2021 Mar 13. https://doi.org/10.1111/eci.13530. PMID: 33660256.
39. Assandri R., Accordino S., Canetta C. et al. Long pentraxin 3 as a marker of COVID-19 severity: evidences and perspectives. Biochem Med (Zagreb). 2022 Jun 15; 32(2):020901. Epub 2022 Apr 15. https://doi.org/10.11613/BM.2022.020901. PMID: 35464745
40. Tong M., Xiong Y., Zhu C. et al. Elevated Serum Pentraxin-3 Levels is Positively Correlated to Disease Severity and Coagulopathy in COVID-19 Patients. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2021 Jan 1; 13(1):e2021015. https://doi.org/10.4084/MJHID.2021.015. PMID: 33489054
41. Genç A.B., Yaylacı S., Dheir H. et al. The predictive and diagnostic accuracy of long pentraxin-3 in COVID-19 pneumonia. Turk J Med Sci. 2021 Apr 30; 51(2):448-453. https://doi.org/10.3906/sag-2011-32. PMID: 33315349
42. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. AJR Am J Roentgenol. 2020: Jul;215(1):87-93. Epub 2020 Mar 14. https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034. PMID: 32174129
43. Düz M.E., Balcı A., Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. Tuberk Toraks. 2020 Dec; 68(4):353-360. https://doi.org/10.5578/tt.70351. PMID: 33448732.
44. Yu H.H., Qin C., Chen M. et al. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. Thromb Res. 2020; 195:219-225. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047. PMID: 32777639
45. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. Expert Rev Hematol. 2020 Nov; 13(11):1265-1275. Epub 2020 Oct 12. https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383. PMID: 32997543.

46. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020 https://doi.org/10.1111/all.14238. PMID: 32077115
47. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J ThrombHaemost. 2020; 18(7):1738-42. https://doi.org/10.1111/jth.14850. PMID: 32302438
48. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395:1054-62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3. PMID: 32171076
49. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 2020; 18:844-7. https://doi.org/10.1111/jth.14768. PMID: 32073213
50. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Jun;18(6):1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830. Epub 2020 May 6. PMID: 32271988; PMCID: PMC7262324.
51. Tomasoni D., Italia L., Adamo M. et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. Eur J Heart Fail. 2020 Jun; 22(6):957-966. Epub 2020 Jun 24. https://doi.org/10.1002/ejhf.1871. PMID: 32412156
52. Mendoza-Torres E., Oyarzun A., Mondaca-Ruff D. et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular renal remodeling and hypertension. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2015; 9(4):217-37. https://doi.org/10.1177/1753944715597623. PMID: 26275770
53. Qaradakhi T., Apostolopoulos V., Zulli A. Angiotensin (1-7) and alamandine: similarities and differences. Pharmacol Res. 2016; 111:820-6. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.025. PMID: 27456244
54. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci. China Life Sci. 2020;63:364-74. https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8. PMID: 32048163
55. Aksoy H., Karadag A.S., Wollina U. Angiotensin II receptors: Impact for COVID-19 severity. Dermatol Ther. 2020 Nov; 33(6):e13989. Epub 2020 Jul 27. https://doi.org/10.1111/dth.13989. PMID: 32645228
56. Yang Z., Shi J., He Z. et al.. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. Aging (Albany NY). 2020 Apr 10;12(7):6037-6048. Epub 2020 Apr 10. https://doi.org/10.18632/aging.102999. PMID: 32275643
57. Carpenè G., Negrini D., Henry B.M. et al. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. Diagnosis (Berl). 2022 Jun 16. Epub ahead of print. https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042. PMID: 35704707

ОЦЕНКА ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ФУКОКСАНТИНА

Организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ООО «Медицинские технологии»

Проектная команда: Капралов А.И.[1], Маклакова И.Ю.[2]

1. Врач-сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры нормальной физиологии;
2. Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным данным, старение человека запрограммировано, значит, изменение этой программы может предотвратить старение [1]. Существует множество указаний на то, что программа старения приводит к угасанию физиологических функций организма за счет действия токсических производных кислорода, которые образуются в митохондриях и внутриклеточных органеллах [2, 5, 6]. Под влиянием на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды, повышенных физических и эмоциональных нагрузок, а также при длительных заболеваниях и в процессе старения свободно-радикальное окисление в организме активизируется [4, 7, 8].

Старение человека состоит из взаимосвязанных процессов, происходящих на организменном, тканевом, клеточном, молекулярно-генетическом уровнях [6]. Это результат сложных изменений функций генов, вызванных мутациями, нарушением процессинга белков и их взаимодействия в метаболических путях, это медленное угасание транскрипционной активности, функциональная дегенерация всего генома, это дисфункция, расстройство внутриклеточных взаимодействий, внеклеточных коммуникаций [7,8]. Расширение наших знаний о старении позволит лучше противостоять таким истощающим организм патологиям, связанным со старением, как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, амилоидозы, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, пароксизмальные дискинезии, атаксии, эпилептические энцефалопатии) [10, 11].

Терапия, основанная на знании фундаментальных механизмов старения, будет способствовать лучшему противодействию этим возрастным патологиям. Способы их устранения, а также методы предотвращения являются одним из наиболее перспективных направлений современной геронтологии [2].

Увеличение продолжительности жизни человека является одной из важнейших задач геронтологии и в целом современной профилактической медицины. В отличие от гериатрических средств, предназначенных для лечения заболеваний у пожилых или улучшения качества их жизни, геропротекторы могут и, видимо, должны применяться в молодом и зрелом возрасте [4, 5].

Геропротекторы – это препараты, которые замедляют процессы старения и при этом воздействуют на основные факторы риска возрастных заболеваний [2].

Имеется значительное количество геропротекторов с различными доказанными геропротекторными эффектами на животных, однако до настоящего времени ни для одного геропротектора не имеется строгого доказательства его долговременной эффективности для человека, удовлетворяющего современным требованиям доказательной медицины [5].

Исследования на модельных организмах или ретроспективные исследования на пациентах показывают, что они могут уменьшать частоту возникновения и тяжесть многих заболеваний. На сегодняшний день известно о более двадцати соединений, классифицированных как геропротекторы, используемые в качестве коррекции старения, увеличивающие продолжительность жизни различных организмов [5, 9].

На сегодняшний день вызывает больший интерес препарат фукоксантин, который ранее показал свои геропротекторные свойства на двух модельных организмах – Caenorhabditis elegans и Drosophila melanogaster и культуре клеток (фибробласты).

Фукоксантин – это соединение, которое можно извлечь из микроводорослей и цианобактерий. Природный каротиноид обладает несколькими интересными свойствами и потенциальными медицинскими применениями [1, 3].

Проводятся исследования влияния фукоксантина на атеросклероз. На сегодняшний день есть результаты, указывающие на его защитный эффект на эндотелиальные клетки и возможное участие в снижении развития атеросклеротических бляшек в сосудах и в целом заболеваний, ассоциированных со старением [7, 8].

Исследование геропротекторных свойств фукоксантина является актуальной научной задачей, учитывая глобальную демографическую тенденцию старения населения. Старение является фактором, который представляет угрозу для общественного здоровья и медицинской системы. Поэтому появился повышенный интерес к геропротекторам, способным замедлить процессы старения и предотвратить возрастные заболевания [4].

Данное исследование призвано изучить механизмы геропротекторных свойств фукоксантина с применением современных методов исследования. Настоящая работа внесет понимание в механизмы старения и позволит разработать стратегию на основе полученных значений для улучшения качества жизни в пожилом возрасте.

В настоящем исследовании нам было бы интересно оценить влияние фукоксантина на млекопитающих, а также изучить механизмы его геропротекторных свойств.

Цель научной работы – оценить механизмы геропротекторных свойств фукоксантина.

Задачи:

Подобрать минимальную эффективную дозу фукоксантина, снижающую уровень β-галактозидазы и факторов, характеризующих ассоциированный со старением секреторный фенотип (IL6, ФНО, MCP-1).

Оценить среднюю и максимальную продолжительность жизни мышей, принимающих фукоксантин.

Оценить когнитивный статус лабораторных животных, получающих фукоксантин.

Выявить изменения перекисного окисления липидов в гомогенате печени у зрелых и старых животных, получающих фукоксантин.

Оценить пролиферативную активность и запрограммированную клеточную гибель клеток селезенки и сердца у зрелых и старых животных, получавших фукоксантин.

Исследовать уровень внутриклеточных маркеров старения (p16, p21) у зрелых и старых животных, получавших фукоксантин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фукоксантин представляет собой интересное исследовательское направление, которое может привести к новым методам геропротекции и лечения возрастных заболеваний.

Ожидаемые результаты проведенного научного исследования:

Увеличение продолжительности жизни лабораторных животных.

Высокий когнитивный статус лабораторных животных, получающих фукоксантин.

Выяснение действия фукоксантина на лабораторных животных посредством изучения механизмов действия препарата.

При доказанной эффективности фукоксантина в качестве геропротекторного препарата возможна разработка лекарственного препарата на основе молекулы данного вещества и его применение в геронтологии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Nurcahyanti, A. D. R., Satriawan, N., & Sharopov, F. (2023). Free radical scavenging synergism of fucoxanthin with lipophilic plant products. Natural product research, 37(5), 782–787. https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2084737.
2. Guvatova, Z., Dalina, A., Marusich, E., Pudova, E., Snezhkina, A., Krasnov, G., Kudryavtseva, A., Leonov, S., & Moskalev, A. (2020). Protective effects of carotenoid fucoxanthin in fibroblasts cellular senescence. Mechanisms of ageing and development, 189, 111260. https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111260.
3. Muradian, K.h, Vaiserman, A., Min, K. J., & Fraifeld, V. E. (2015). Fucoxanthin and lipid metabolism: A minireview. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD, 25(10), 891–897. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.05.010.
4. Li, X., Huang, R., Liu, K., Li, M., Luo, H., Cui, L., Huang, L., & Luo, L. (2020). Fucoxanthin attenuates LPS-induced acute lung injury via inhibition of the TLR4/MyD88 signaling axis. Aging, 13(2), 2655–2667. https://doi.org/10.18632/aging.202309.
5. Khaw, Y.S.; Yusoff, F.M.; Tan, H.T.; Noor Mazli, N.A.I.; Nazarudin, M.F.; Shaharuddin, N.A.; Omar, A.R. The Critical Studies of Fucoxanthin Research Trends from 1928 to June 2021: A Bibliometric Review. Mar. Drugs 2021, 19, 606. https://doi.org/10.3390/md19110606.
6. Hu Mao, Lei Wang, Yufeng Xiong, Guanjun Jiang, Xiuheng Liu, «Fucoxanthin Attenuates Oxidative Damage by Activating the Sirt1/Nrf2/HO-1 Signaling Pathway to Protect the Kidney from Ischemia-Reperfusion Injury», Oxidative Medicine and Cellular Longevity, vol. 2022, Article ID 7444430, 28 pages, 2022. https://doi.org/10.1155/2022/7444430.
7. Nurcahyanti, A. D. R., Satriawan, N., & Sharopov, F. (2023). Free radical scavenging synergism of fucoxanthin with lipophilic plant products. Natural product research, 37(5), 782–787. https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2084737.
8. Chini Zittelli, G., Lauceri, R., Faraloni, C., Silva Benavides, A. M., & Torzillo, G. (2023). Valuable pigments from microalgae: phycobiliproteins, primary carotenoids, and fucoxanthin. Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology, 22(8), 1733–1789. https://doi.org/10.1007/s43630-023-00407-3.
9. Lau, T.-Y.; Kwan, H.-Y. Fucoxanthin Is a Potential Therapeutic Agent for the Treatment of Breast Cancer. Mar. Drugs 2022, 20, 370. https://doi.org/10.3390/md20060370.
10. Cui, S., Wu, H., He, Q., Wang, L., Yi, X., Feng, G., Wu, Q., Tao, B., Han, D., Hu, Q., Xia, H., & Xu, L. (2023). Fucoxanthin alleviated atherosclerosis by regulating PI3K/AKT and TLR4/NFκB mediated pyroptosis in endothelial cells. International immunopharmacology, 120, 110370. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110370.
11. Guan, B., Chen, K., Tong, Z., Chen, L., Chen, Q., & Su, J. (2022). Advances in Fucoxanthin Research for the Prevention and Treatment of Inflammation-Related Diseases. Nutrients, 14(22), 4768. https://doi.org/10.3390/nu14224768.

НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОСТПУНКЦИОННОЙ ПУЛЬСИРУЮЩЕЙ ГЕМАТОМЫ – ВРЕМЕННАЯ ЧРЕСКОЖНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ ПОЛОСТИ ПУЛЬСИРУЮЩЕЙ ГЕМАТОМЫ ПРОВОДНИКОМ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»

Проектная команда: Кебряков А.В., Светликов А.В., Гамзатова Т.Х.

ВВЕДЕНИЕ

Формирование постпункционной пульсирующей гематомы (ПГ) является одним из наиболее частых осложнений эндоваскулярного артериального доступа, которое встречается в 0,2-4,9% случаев [1, 2]. С увеличением частоты выполнения эндоваскулярных операций и использованием интродъюсеров большего диаметра, частота данного осложнения может достигать 6-8% [3].

Несмотря на то, что большинство малых ПГ (менее 2-3 см в диаметре) склонны тромбироваться самостоятельно в течение четырех недель, их спонтанное разрешение остается непредсказуемым, и выбор наблюдательной тактики может ограничивать пациента в активности и продлить сроки госпитализации [3].

Разрыв ПГ может привести к фатальному кровотечению, если оно разовьется ретроперитонеально [3]. Другими осложнениями ПГ являются боль, прогрессирующее увеличение в размерах, инфицирование, кожный некроз, компрессионная нейропатия, ишемия дистального отдела конечности [3, 4, 5, 6].

Описано множество методик мини-инвазионного лечения ПГ, среди которых наиболее простым и доступным является метод компрессии шейки ПГ ультразвуковым датчиком (КУД). Однако частота неэффективности КУД составляет примерно 10-35% [3]. Другие методы, такие как введение в полость ПГ протромбина, использование зашивающих сосудистых устройств или эндоваскулярный способ лечения более эффективны, но связаны с риском возникновения осложнений и менее доступны в настоящий момент.

В связи с этим, нами был разработан новый способ лечения ПГ методом временной чрескожной эмболизации проводником (ВЧЭП).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЧЭП зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный метод лечения ПГ. Данный метод имеет потенциал заменить широко используемые в настоящее время другие способы лечения ПГ за счет большого количества преимуществ, простоты и доступности. Требуется проведение дополнительных исследований с набором большего количества клинических наблюдений для полноценного изучения метода и выявления всех недостатков, побочных эффектов и осложнений.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Kuma S, Morisaki K, Kodama A, Guntani A, Fukunaga R, Soga Y et al. Ultrasound-guided percutaneous thrombin injection for post-catheterization pseudoaneurysm. Circ J2015;79(6):1277-81.
2. Hirano Y, Ikuta S, Uehara H, Nakamura H, Taniguchi M, Kimura A et al. [Diagnosis of vascular complications at the puncture site after cardiac catheterization]. J Cardiol2004;43(6):259-65. Japanese.
3. Huang TL, Liang HL, Huang JS, Yang TL, Chen YJ, Huang PY, Hsiao CC, Pan HB. Ultrasound-guided compression repair of peripheral artery pseudoaneurysm: 8 years' experience of a single institute. J Chin Med Assoc2012;75(9):468-73.
4. Ahmad F, Turner SA, Torrie P, Gibson M. Iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms--a review of current methods of diagnosis and treatment. Clin Radiol2008;63(12):1310-6.
5. Loffroy R, Rao P, Ota S, De Lin M, Kwak BK, Krause D et al. Packing technique for endovascular coil embolisation of peripheral arterial pseudo-aneurysms with preservation of the parent artery: safety, efficacy and outcomes. Eur J Vasc Endovasc Surg2010;40(2):209-15.
6. Hebrang A, Grga A, Brkljacic B, Drinkovic I. Successful closure of large pseudoaneurysm of peroneal artery using transluminal temporary occlusion of the neck with the catheter. Eur Radiol2001;11(7):1206-9.
7. Sidawy AN, Perler BA. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy, 2-Volume Set. 9th Ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 2211.
8. Saad NE, Saad WE, Davies MG, Waldman DL, Fultz PJ, Rubens DJ. Pseudoaneurysms and the role of minimally invasive techniques in their management. Radiographics2005;25 Suppl 1:S173-89.
9. Alvarez-Tostado JA, Moise MA, Bena JF, Pavkov ML, Greenberg RK, Clair DG et al. The brachial artery: a critical access for endovascular procedures. J Vasc Surg2009;49(2):378-85; discussion 385.
10. Morgan R, Belli AM. Current treatment methods for postcatheterization pseudoaneurysms. J Vasc Interv Radiol2003;14(6):697-710.
11. Sheiman RG, Brophy DP, Perry LJ, Akbari C. Thrombin injection for the repair of brachial artery pseudoaneurysms. AJR Am J Roentgenol1999;173(4):1029-30.
12. Minici R, Paone S, Talarico M, Zappia L, Abdalla K, Petullà M et al. Percutaneous treatment of vascular access-site complications: a ten years' experience in two centres. CVIR Endovasc2020;3(1):29.
13. Tisi PV, Callam MJ. Surgery versus non-surgical treatment for femoral pseudoaneurysms. Cochrane Database Syst Rev2006;(1):CD004981.
14. Savolainen H, Baumgartner I, Schmidli J, Heller G, Do DD, Willenberg T. Femoral pseudoaneurysms requiring surgical treatment. Trauma Mon2012;16(4):194-7.
15. Kang SS, Labropoulos N, Mansour MA, Michelini M, Filliung D, Baubly MP et al. Expanded indications for ultrasound-guided thrombin injection of pseudoaneurysms. J Vasc Surg2000;31(2):289-98.
16. Pope M, Johnston KW. Anaphylaxis after thrombin injection of a femoral pseudoaneurysm: recommendations for prevention. J Vasc Surg2000;32(1):190-1.
17. Vázquez V, Reus M, Piñero A, Abellán D, Canteras M, Espinosa de Rueda M et al. Human thrombin for treatment of pseudoaneurysms: comparison of bovine and human thrombin sonogram-guided injection. AJR Am J Roentgenol2005;184(5):1665-71.

18. McNeil NL, Clark TW. Sonographically guided percutaneous thrombin injection versus sonographically guided compression for femoral artery pseudoaneurysms. AJR Am J Roentgenol2001;176(2):459-62.
19. de Godoy JM, Reis LF, Casagrande M, Braile DM. Treatment of internal iliac artery pseudoaneurysm by an endovascular approach. J Chin Med Assoc2005;68(9):435-6.
20. Jargiełło T, Sobstyl J, Światłowski Ł, Kuczyńska M, Kuklik E, Sojka M et al. Ultrasound-guided thrombin injection in the management of pseudoaneurysm after percutaneous arterial access. J Ultrason2018;18(73):85-89.
21. Périard D, Rey Meyer MA, Hayoz D, Cook S. Sealing pseudo-aneurysms of the femoral artery with saline injection: a new technique. EuroIntervention2012;7(10):1206-9.
22. Nakai M, Sato M, Sanda H, Ikoma A, Kawai N, Minamiguchi H et al. Percutaneous fluoroscopically guided n-butyl cyanoacrylate (NBCA) injection for iatrogenic femoral arterial pseudoaneurysm under temporary balloon occlusion of arterial blood flow. Jpn J Radiol2012;30(4):365-9.
23. Ibrahim K, Christoph M, Wunderlich C, Jellinghaus S, Loehn T, Youssef A et al. A novel interventional method for treating femoral pseudoaneurysms: results from a monocentric experience. EuroIntervention2017;13(3):366-370.
24. Del Corso A, Vergaro G. Percutaneous treatment of iatrogenic pseudoaneurysms by cyanoacrylate-based wall-gluing. Cardiovasc Intervent Radiol2013;36(3):669-75.
25. Stone PA, Martinez M, Thompson SN, Masinter D, Campbell JE, Campbell Ii JR et al. Ten-Year Experience of Vascular Surgeon Management of Iatrogenic Pseudoaneurysms: Do Anticoagulant and/or Antiplatelet Medications Matter? Ann Vasc Surg2016;30:45-51.

ИЗУЧЕНИЕ РЕГЕНЕРАТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ

Организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Вятский государственный университет»

Проектная команда: Козвонин В.А.[1], Маслова А.А.[2], Дунаева Е.Б.[3]

1. Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;
2. Младший научный сотрудник;
3. Кандидат биологических наук.

ВВЕДЕНИЕ

Ожоговая травма и ее осложнения на данный момент являются одной из значимых проблем в области здравоохранения. Каждый год в мире возникают 8-9 млн пожаров, при этом отмечается более 250 тыс. случаев смертей. Ежегодно в России регистрируется около 500 тыс. случаев ожогов, что составляет 7-8% от общего количества травм. В развитых странах осложнения ожогов (ожоговая болезнь) стоят на первом месте по смертности от производственных травм. По числу пострадавших в России пожары занимают 2-е место после потерпевших в транспортных авариях. Однако по тяжести санитарных потерь и летальным исходам пожары занимают 1-е место [3, 14, 15]. Все вышеперечисленное доказывает, что поиск новых методов лечения данной патологии является важной клинической проблемой во всем мире.

На современном этапе решение проблемы лечения ожоговых ран ведется как в России, так и за рубежом. Одним из направлений является применение раневых покрытий, которые могут содержать компоненты, ускоряющие регенерацию и препятствующие прогрессированию патологического процесса: антибиотики, обезболивающие, противовоспалительные и иные лекарственные средства, в качестве которых особую роль могут играть перфтроуглеродные соединения, обладающие рядом уникальных свойств [2, 4, 5, 17].

Раневые покрытия занимают одно из лидирующих мест в лечении не только ожоговых травм, но и других поверхностных повреждений (ссадины, раны и др.) [1, 7, 21]. Рынок раневых покрытий включает как традиционные, так и современные варианты, а в качестве вспомогательных веществ используют: пленкообразователи, растворители, пропелленты, пластификаторы, консерванты, усилители проницаемости и, при необходимости, корригенты [16, 18, 19, 20].

В настоящее время рынок раневых покрытий представлен достаточно разнообразными изделиями медицинского назначения, при этом только 20% от общей доли занимают высокотехнологичные раневые покрытия. В России ежегодно реализуется более 15 млн раневых покрытий, при этом на фармрынке 80% продукции является импортной. Разработка новых

высокотехнологичных раневых покрытий решает не только проблему качественного лечения раневых и ожоговых травм, но и импортозамещения изделий медицинского назначения, а также доступности их для населения [9, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты планиметрии представлены на рисунке 1. При сравнении данных площади поверхности, статистически достоверные различия между группой контроля К и группой лечения РС наблюдались с 14 суток. Это объясняется более ранним отхождением струпа с поверхности ожоговой раны в группе лечения, что связано с ускорением регенеративных процессов в зоне повреждения.

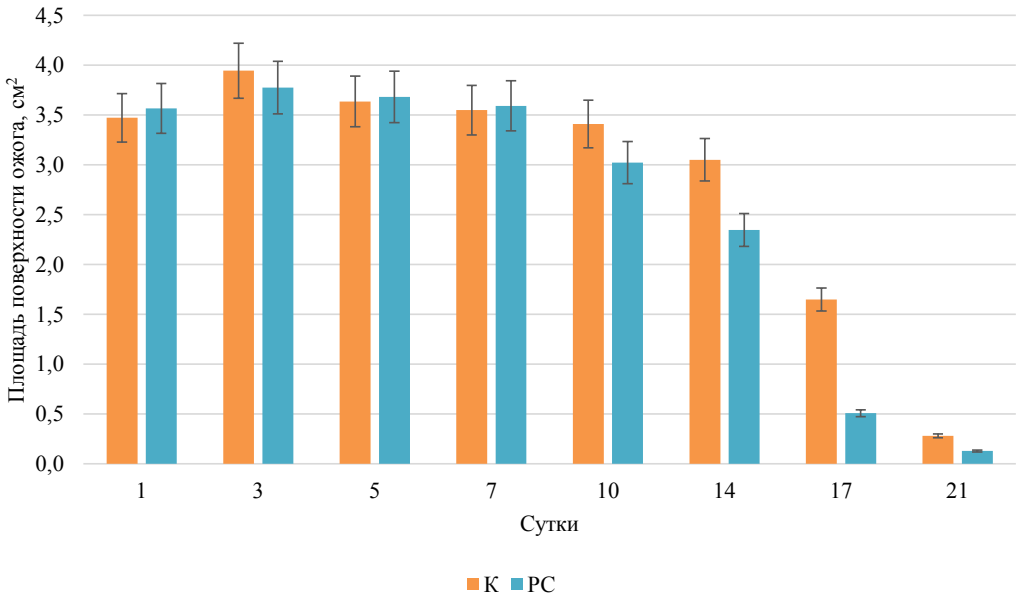


Рисунок 1 — Данные планиметрического исследования в динамике

Результаты гематологических исследований.

Анализ полученных данных показывает, что в группе лечения к 7 суткам наблюдается динамика уменьшения количества лейкоцитов и гранулоцитов в крови (рисунок 2), в сравнении с аналогичными показателями на высоте патологии (группа КП), что можно объяснить лейкоцитарным перераспределением и миграцией гранулоцитов в очаг воспаления.

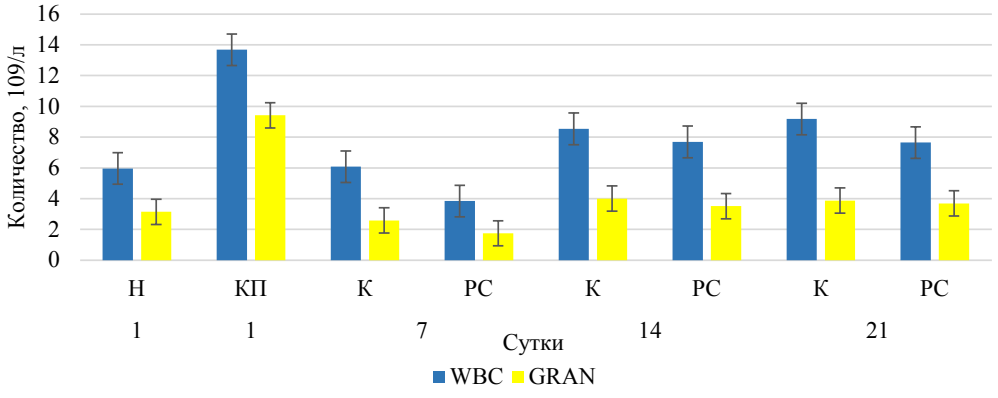


Рисунок 2 — Динамика показателей лейкоцитов и гранулоцитов

Результаты биохимических исследований.

По данным биохимического анализа выявлено, что в группе контроля и группе лечения наблюдается незначительное снижение общего белка в динамике и увеличение мочевины (рисунок 3) в первую неделю заболевания, что связано с усиленным катаболизмом и протеканием патологического процесса. Повышение АСТ в группе контроля в первые сутки после моделирования ожога возникает в результате активного разрушения тканей и выхода фермента в кровь. На 7 сутки показатель нормализуется.

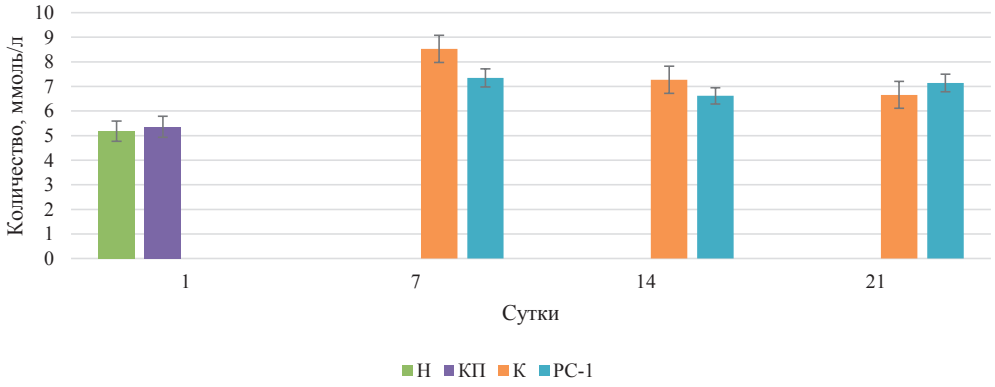


Рисунок 3 — Динамика показателей мочевины.

Результаты гистологического исследования

На рисунках 4 и 5 представлено нормальное строение кожи крысы (группа Н): эпидермис тонкий, с четко визуализируемыми слоями; в дерме видны кровеносные сосуды, сальные железы и волосяные фолликулы. На границе дермы и гиподермы прослеживается сосудистая сетка.

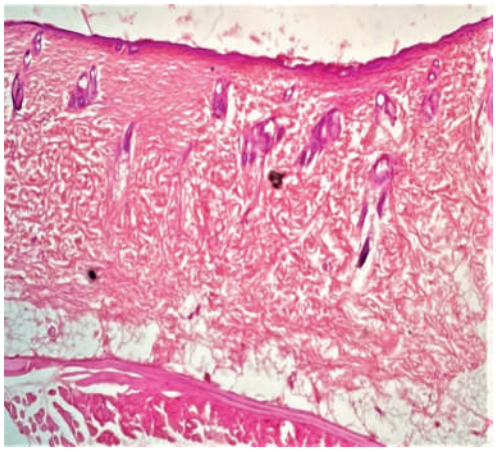


Рисунок 4 — Группа Н, ув. 40Х

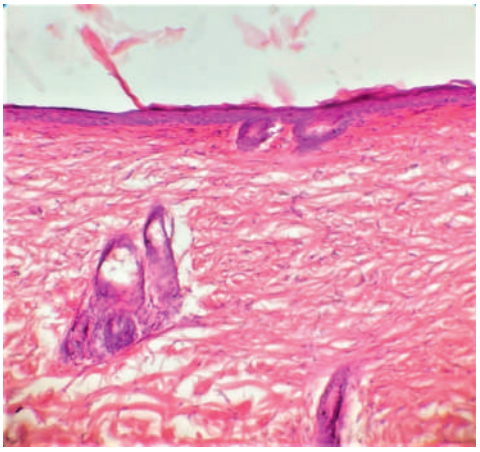


Рисунок 5 — Группа Н, ув. 200Х.

На поврежденном участке (группа КП, рисунки 6 и 7) отмечается обширный участок коагуляционного некроза; эпидермис истончен, слоистая структура отсутствует. Дерма не дифференцируется на слои, придатки (волосяные фолликулы и сальные железы) разрушены. На границе здоровой ткани и некроза видна зона демаркации с лейкоцитарной инфильтрацией и умеренным отеком дермы.

На основе анализа результатов гистологического исследования можно судить о более быстрых и интенсивных процессах регенерации в группе лечения РС за счет раннего отторжения струпа и ускорения процессов эпителизации поверхности раны. Начальные процессы регенерации отмечаются на 7 сутки по сравнению с группой контроля (рисунки 8 и 9). На 21 сутки (рисунки 10 и 11) отмечается выраженная нормализация эпителия; дерма по структуре приближена к нормальной.

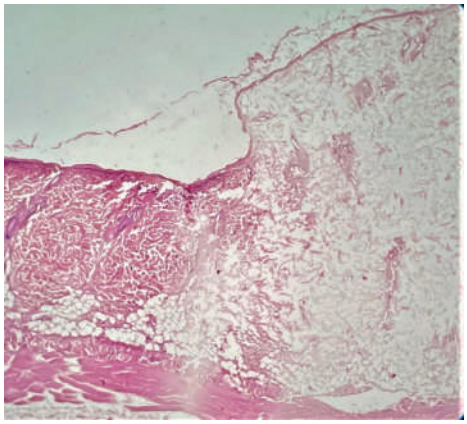


Рисунок 6 — Группа КП, ув. 40Х

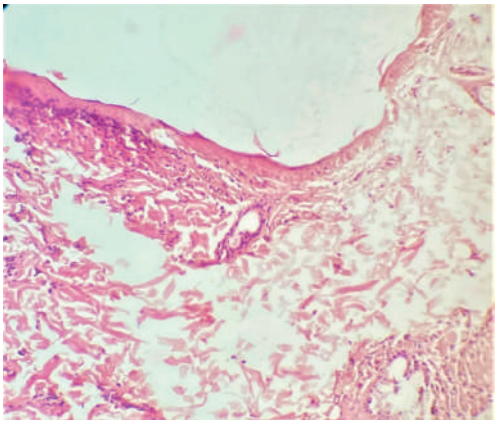


Рисунок 7 — Группа КП, ув. 100Х

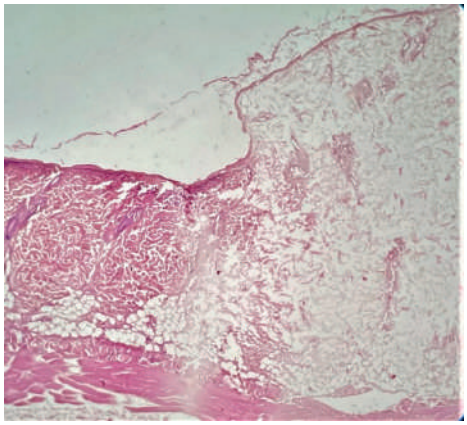


Рисунок 8 — Группа К, 7 сутки, зона демаркации, ув. 40Х

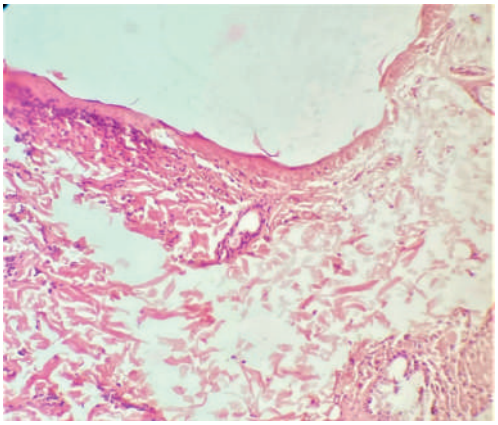


Рисунок 9 — Группа РС, 7 сутки, зона демаркации, ув. 40Х

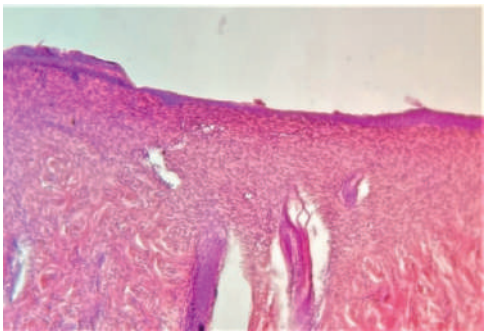


Рисунок 10 — Группа К, 21 сутки, ув. 100Х

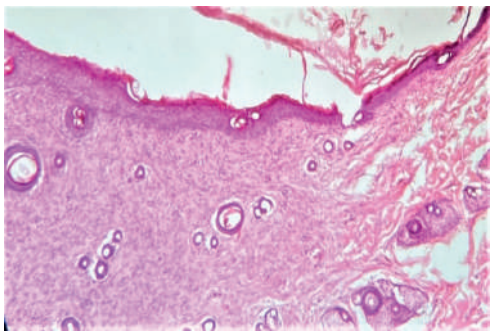


Рисунок 11 — Группа РС, 21 сутки, ув. 100Х

Результаты микробиологического исследования

Исходя из данных микробиологического исследования, обсемененность в контрольных группах была выше, чем в группах с применением рабочего состава (рисунок 12).

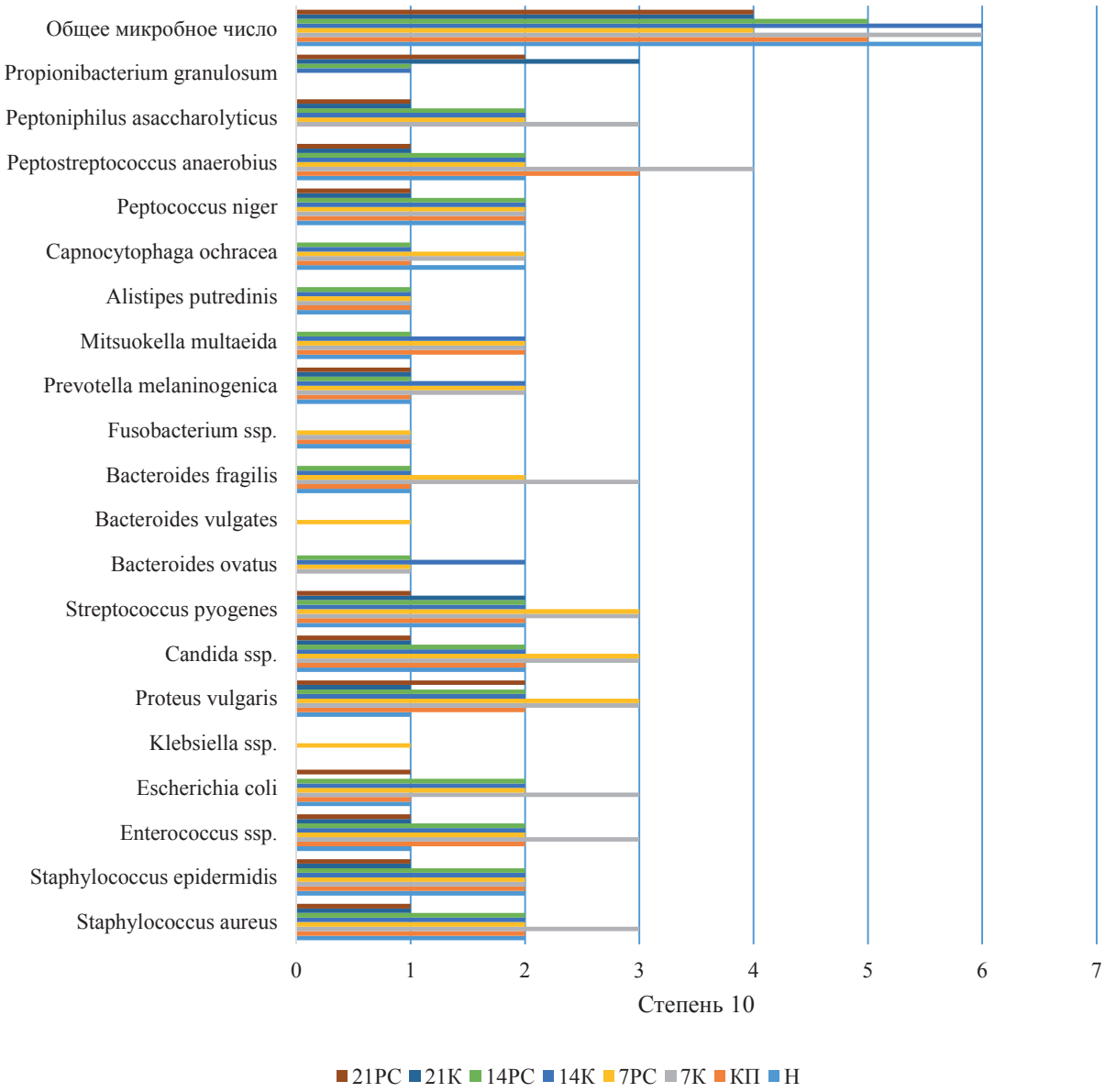


Рисунок 12 — Результаты микробиологического исследования

Результаты хемилюминесцентного анализа.

Для исследования показателей по методу БХЛ исследовалась сыворотка и гомогенаты тканей.

По данным БХЛ, с 1 по 7 сутки в группе РС происходит снижение антиоксидантного потенциала сыворотки. Это можно объяснить специфическим действием перфтордекалина, который улучшает поступление кислорода в ткани. Антиоксидантная система сыворотки в данном случае является резервом, который используется клетками для поддержания систем свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности. С 7 по 14 сутки в обеих группах наблюдается восстановление баланса свободно-радикального окислени-

я-антиоксидантной активности (СРО-АОА). Отсутствие изменений показателей на 21 сутки свидетельствует о снижение активности процессов СРО-АОА после 14 суток.

Уровень СРО в гомогенате тканей групп контроля и РС существенно выше, чем в гомогенате групп Н и КП. Количество свободно-радикальных частиц резко возрастает с первых суток моделирования патологии и достигает пика в группе контроля на 21 сутки. В группе РС нарастание СРО происходит на 7 и 14 сутки с тенденцией к снижению на 21 сутки (рисунок 13). Предположительно, это явление объясняется ускоренными регенерационными процессами в группе РС с восстановлением баланса ПОЛ-АОА в сравнении с группой К.

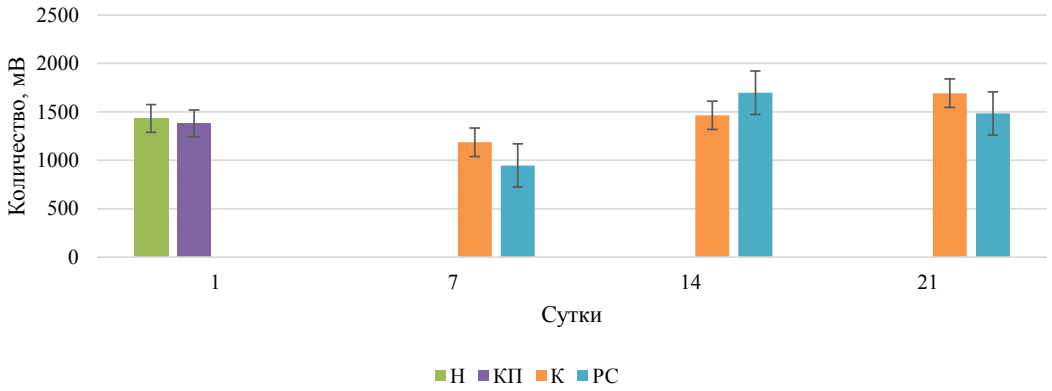


Рисунок 13 — Динамика показателя Imax

Исходя из анализа данных БХЛ можно предположить, что в тканях процессы СРО и работы антиоксидантной системы выражены сильнее, чем в крови; тканевые данные БХЛ точнее отражают протекание патологического процесса и являются более информативными, чем данные БХЛ сыворотки. Вероятно, что ПОЛ-АОА система сыворотки является резервным ресурсом для аналогичной системы в тканях.

В результате проведенной работы сделаны следующие выводы:

1. На основании визуального исследования и планиметрии проведена оценка динамики регенеративных процессов, при этом выявлено, что в группе лечения заживление раны происходило в 2,1 раза быстрее и к концу эксперимента площадь ожоговой раны в группе лечения уменьшилась на 95%, у контроля – на 73%;
2. Проанализированы гематологические, биохимические, морфологические и микробиологические показатели. В группах наблюдалось незначительное снижение лейкоцитов на 7 сутки, что связано с миграцией гранулоцитов в очаг воспаления. Также наблюдались незначительное снижение показателей гемоглобина, гематокрита и эритроцитов в первые две недели, которое объясняется течением патологического процесса (ожоговая модель). При исследовании биохимических показателей наблюдалось снижение общего белка, увеличение мочевины в первую неделю в обеих группах как результат усиленного катаболизма и повышение АСТ в группе КП в результате активного разрушения тканей и выхода фермента в кровь. При гистологическом исследовании подтверждена правильность моделирования ожоговой раны (получение ожога 3 степени), выявлены более интенсивные процессы регенерации в группе лечения, что доказывает эффективность рабочего состава экспериментального раневого покрытия. В ходе микробиологического исследования установлено, что обсемененность в группе лечения ниже, чем в группе контроля. Данный факт связан с наличием в рабочем составе антисептика и пропиленгликоля;

3. Проведен анализ данных хемилюминесценции и определена значимость метода для оценки течения регенеративных процессов. Исследование тканевых показателей БХЛ оказалось эффективнее, поскольку они лучше отражают репаративные процессы, происходящие в очаге ожоговой раны, нежели сывороточные показатели. О затухании патологического процесса можно судить по восстановлению баланса системы ПОЛ-АОА, которое у группы лечения наблюдалось раньше и происходило активнее, чем в группе контроля.

Проведенное исследование подтверждает значимую роль перфторуглеродных соединений в комбинации с дополнительными компонентами в ускорении локальных регенераторных процессов, что в дальнейшем может быть использовано в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Анисенко О.В. Разработка раневых покрытий направленного действия / О.В. Анисенко // Сборник материалов международных научно-практических конференций. – Москва, 2018. – С. 479-483.
2. Взаимодействие перфторированных жидкостей с фтором в газожидкостном реакторе / П. С. Камбур, Д. С. Пашкевич, Ю. И. Алексеев [и др.] // Журнал прикладной химии. – 2019. – 92(5). – С. 628-633.
3. ВОЗ - Центр СМИ - Информационные бюллетени: официальный сайт. - URL: http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/burns - (дата обращения 24.03.2023). – Текст: электронный.
4. Галополимер: официальный сайт. – URL: http://halopolymer.com/ - (дата обращения: 15.04.2023). – Текст:электронный.
5. Изучение регенерационных свойств новых перфторуглеродных соединений. Научно-теоретическое обоснование / В.А. Козвонин, А.Н. Анисимов, Е.Б. Дунаева, А.В. Сазанов // Modern Science. – 2021. – № 12(1). – С. 13-17.
6. Использование биохемилюминометра БХЛ-07 в оценке эффективности озонотерапии / Д.В. Руженков, Ю.А. Кочергин // Медиаль. – 2013. – 4 (9). – С. 26-27.
7. Использование современных раневых покрытий в местном лечении ран различной этиологии / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Н.А. Сергеев [и др.] //Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №2. – С. 167-167.
8. Конторщикова, К. Н. Перекисное окисление липидов в норме и при патологии: учебное пособие / К. Н. Конторщикова. — Н. Новгород, 2000. — 24 с.
9. Куринова М.А. Современные раневые покрытия (обзор) / М.А. Куринова, Л.С. Гальбрайх, Д.Э. Скибина // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. – 48-49. – С. 137-145.
10. Оценка возможности определения антиоксидантной активности растительного сырья (плоды аронии черноплодной) методом биохемилюминесценции/ В.А. Козвонин, А.А. Маслова, В.К. Тупицин, А.В. Сазанов // Экология родного края: проблемы и пути их решения. – 2023 – 2 – 292-294 с.
11. Попова Л.Н. Как измеряются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран: автореф. дис. канд. мед. наук / Л.Н. Попова / Воронеж. – 1942. - 22 с.
12. Современные раневые покрытия / Г.С. Стабаева, А.Т. Мусаев, Ж.Ш. Угланов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – 10. – С. 235-239.
13. A Comparative Study of Antioxidant System and Intensity of Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes Mellitus and Ischemic Stroke Aggravated and Not Aggravated by Type 2 Diabetes

Mellitus / G.V. Tsakanova, V.A. Ayvazyan, A.S. Boyajyan [and others] // Bull Exp Biol Med. – 2011. – 151. – P. 564–566.
14. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. / Markiewicz-Gospodarek A, Kozioł M, Tobiasz M [and others] // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – 19(3). – 1338.
15. Burns and biofilms: priority pathogens and in vivo models / E Maslova, L Eisaiankhongi, F Sjöberg, RR McCarthy // NPJ Biofilms Microbiomes. – 2021. – 7(1). – 73.
16. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role / G. Abatangelo, V. Vindigni, G. Avruscio [and others] // Cells. – 2020. – 9. – 1743.
17. Perfluorodecalin-based oxygenated emulsion as a topical treatment for chemical burn to the eye / Li, S., Pang, K., Zhu, S. [and others] Nat Commun. – 2022. – 13. – 7371.
18. Spray Film-Forming systems as promising topical in situ Systems: A review / Bakhrushina EO, Shumkova MM, Sergienko FS [and others] // Saudi Pharm J. – 2023. – 31(1). – P. 154-169.
19. Spray on skin for diabetic foot ulcers: an open label randomized controlled trial / Manning L, Hamilton EJ, Raby E [and others] // J Foot Ankle Res. – 2019. – 15. – 390.
20. Topical Film-Forming Chlorhexidine Gluconate Sprays for Antiseptic Application / Chamsai B, Soodvilai S, Opanasopit P, Samprasit W. // Pharmaceutics. – 2022. – 14(6). – 1124.
21. Wound healing activity of topical herbal aerosol sprays on diabetic and Varicose Ulcers: A randomized, controlled, open labelled, multi-centric clinical trial / S Tamoli, V Ukhalkar, GS Acharya [and others] // J Ayurveda Integr Med. – 2022. – 13(3). – 100594.

РАЗРАБОТКА МАЗЕВОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПАНТОВ МАРАЛА

Организация: ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава Российской Федерации

Проектная команда: Комарова Л.Н.[1], Старусева А.Н.[2]

1. Кандидат медицинских наукдоцент;
2. Студентка 4 курса

ВВЕДЕНИЕ

Эффективное лечение вялогранулирующих ран на данный момент остается достаточно распространенной проблемой для современной медицины. Согласно статистике, от 600 тыс. до 2,5 млн. людей во всем мире сталкиваются с этой проблемой. Наиболее подвержены люди, имеющие в анамнезе сахарный диабет, при котором происходит нарушение трофики и микроциркуляции в тканях [1,7]. Длительному течению вялогранулирующих ран также способствуют гипоксические состояния, закупорка артерий и (или) вен. Панты марала, являясь натуральным продуктом, обладают множеством эффектов, одним из которых является лечебный [3,4]. В отличие от лекарственных препаратов, полученных полностью синтетическим путем, у продуктов, в состав которых входят панты, минимальное количество побочных эффектов.

Данный способ использования пантов в составе мази позволит снизить риск развития нежелательных эффектов в процессе применения, ускорить заживление ран, нормализацию процессов, протекающих в организме, и вследствие этого улучшить уровень жизни пациентов. Научная новизна исследования заключается в том, что будет разработан совершенно новый продукт, в состав которого будут входить ингредиенты, обладающие множеством полезных свойств. Данный продукт позволит минимизировать риск развития побочных эффектов, в связи с чем продукт может быть применен во многих отраслях медицины. Исследование носит практическую направленность и отвечает современным потребностям медицины.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Препараты, в состав которых входят панты марала, являются перспективным, высокоэффективным средством для профилактики различных заболеваний и предупреждения воздействий различных стрессовых факторов на организм человека. В пантах имеется около 400 сложных химических соединений и около 40 химических элементов, которые необходимы для оптимального протекания процессов жизнедеятельности. Кроме того, в состав пантов входит 18 незаменимых аминокислот [5]. На данный момент имеется множество различных препаратов, в состав которых входят панты («Пантокрин», «Цыпаган», «Плазмарал»), но они лишь частично способствуют решению проблемы, так как при их применении есть риск возникновения побочных эффектов, основным из которых является возникновение аллергических реакций. (Приложение № 2).

Цель данного проекта – создать продукт, который будет обладать высокой регенерирующей способностью, за счет чего заживление ран будет происходить в более короткие сроки, при этом риск возникновения побочных эффектов будет сведен к минимуму.

Пути достижения целей. Технология: заготовка. Срез пантов в период с мая по август. В основе данного мазевого средства восковая мазь «Воскосап» + экстракт пантов. Пчелиный воск, который является основой мази, химически инертен и хорошо сплавляется с жирами. «Воскосап» готовится на водяной бане и добавляется экстракт пантов 10 гр. (Приложение № 3). Клиническое исследование запланировано в ближайшие три месяца. Любая рана проходит три фазы заживления, поэтому для того чтобы лечение было качественным, создаваемые препараты должны отвечать следующим требованиям: поглощать экссудат; способствовать началу грануляции и активировать процессы заживления; поддерживать баланс влажности, чтобы обеспечить оптимальные условия для регенерации [2].

Задачи: закупка необходимых компонентов, создание опытного образца, клиническое исследование, проведение рекламных и маркетинговых мероприятий, внедрение готового продукта в работу медицинских организаций.

Реализация задач может быть осуществлена через каналы привлечения потребителей: выставки, публикации, социальные сети, личные визиты к руководителям центров, а также через прямую продажу продукта, продажу через тендеры (бюджетные учреждения), продажу через представителей (частные учреждения).

Преимущества предлагаемого способа. Гипоаллергенность, высокая регенеративная активность, доступная стоимость, низкий риск возникновения побочных эффектов, общеукрепляющее, тонизирующее, заживляющее, противовоспалительное действие, стерильность (высокий срок хранения - 3 года), применима для любого участка туловища.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препаратов, содержащих панты для лечения вялогранулирующих ран, трофических язв, ожогов, пролежней, является перспективным направлением, удовлетворяющим проблемам современной медицины, которое способно ускорить выздоровление пациентов, их реабилитацию и улучшить качество жизни [6].

Полученный продукт будет использоваться в учреждениях здравоохранения – частные клиники, государственные медицинские учреждения, а именно: отделения камбустиологии, хирургические, кожно-венерологические диспансеры (Рисунок 1).



Рисунок — 1. Этапы получения продукта (обязательное)

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Апалькова А.С. Влияние препаратов местного действия на основе пант марала при лечении ран, трофических язв, пролежней (экспериментальное исследование) / А.С. Апалькова, А.В. Леонова // Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки-2023»,посвященного 60-летию со дня образования Тюменского государственного медицинского университета . – Тюмень : Айвекс, 2023. – С. 263.
2. Гостишев В.К. Общая хирургия. Учебник / В.К. Гостишев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 736 с. – ISBN 978-5-9704-3878-7.
3. Гришаева И.Н. Ранозаживляющий эффект мазей на основе гидролизатов из пантов и побочного сырья маралов / И.Н. Гришаева, М.Г. Кротова, И.С. Белозерских // Ветеринария : электронный журнал. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=46694683 (дата обращения: 19.10.2023).
4. Лечебные свойства пантов алтайского марала / О.В. Щадрина, О.В. Алексеев, Э.Э. Нугуманова, Р.Г. Ягафаров // Наука молодых-будущее России.. – Курск : Юго-Западный государственный университет, 2021. – С. 334-337.
5. Михайлов Н.О., Панты Марала: история их применения, состав, препараты, получение, показания к применению / Михайлов Н.О., Андреев А.А., Остроушко А.П., Лаптиева А.Ю. // Многопрофильный стационар. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 85- 87.
6. Стороженко, П.А Панты марала: Структурно-функциональные особенности и фармацевтические перспективы / П.А Стороженко, М.М. Расулов // Медицина и высокие технологии. – 2020. – № 4. – С. 12-24. – ISSN 2306-3645
7. Потекаев Н. Н., Фриго Н. В., Миченко А. В., Львов А. Н., Пантелеев А. А., Китаева Н. В. Хронические, длительно не заживающие язвы и раны кожи и подкожной клетчатки. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17 (6):7-12.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ЗАКРЫТИЯ ГРЫЖЕВОГО ДЕФЕКТА ПРИ ПОМОЩИ ИМПЛАНТА ИЗ НИКЕЛИД-ТИТАНОВОЙ НИТИ (НИТИНОЛ)

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Комарова Л.Н.[1], Бабушкина А.С.[2]

1. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии;
2. Студентка 6 курса.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий грыжи передней брюшной стенки привлекают пристальное внимание специалистов в различных странах мира. Интерес к этому заболеванию обусловлен, во-первых, возможными тяжелыми последствиями, связанными с ущемлением грыж, которое чревато высоким уровнем летальности. Во-вторых, не менее важно существенное снижение качества жизни грыженосителей.

Актуальность проблемы может быть иллюстрирована цифрами, отражающими частоту распространенности грыж передней брюшной стенки. Грыжи передней брюшной стенки – одно из наиболее распространенных хирургических заболеваний, ими страдают 3-4% населения Земного шара, составляя от 8 до 18,3% всего контингента хирургических больных (Затевахин И.И., 2016). Вместе с тем некоторые авторы приводят совсем другие цифры, по их данным, распространенность грыж передней брюшной стенки достигает 24% (Burcharth J., 2015). Оперативные вмешательства по поводу грыж передней брюшной стенки занимают второе место среди плановых хирургических операций (Abdulmajeed A.A., 2017). Каждый год во всем мире выполняется более 20 миллионов грыжесечений, что составляет до 15% от всех хирургических вмешательств (Курдо С.А., 2011), а почти у каждого восьмого оперированного возникает рецидив грыжи. От 5% до 25% грыжесечений выполняется в экстренном порядке, летальность при этом достигает 3% (Затевахин И.И., 2016; Beadles C.A., 2015).

Герниология в нашей стране, как и во всем мире, сегодня является одним из наиболее бурно развивающих разделов хирургии. Разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые технологии, методики герниопластики, эндопротезы, проводятся клинические исследования, совершенствуется доказательная база. Вместе с тем анализ литературных данных позволяет говорить, что распространенность грыж передней брюшной стенки в России до сих пор точно не определена.

Научная новизна исследования заключается в том, что будет разработан способ закрытия грыжевого дефекта, позволяющий значительно снизить риск осложнений при лечении грыж в экстренной и плановой хирургии. Исследование носит практическую направленность и отвечает современным потребностям медицины. Был проведен патентный поиск на сайте Федерального института промышленной собственности (ФИПС) – аналогов данной разработки в РФ нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нитинол — это соединение титана и никеля в процентном соотношении 45% титан и 55% никель. Клинические испытания проходили на базе ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Тюмень», имплант установлен четырем пациентам с паховой грыжей (рецидивов, местных осложнений со стороны раны в послеоперационном периоде не наблюдалось, срок наблюдения составил три года).

Применяется врачом-хирургом во время операции, дополнительной подготовки не требуется. Устройство многоразовое, гипоаллергенное, подвергается термической обработке, нетяжелое, компактное, занимает мало места, стерильное.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. А.С. Никишков, Распространенность грыж передней брюшной стенки: результаты популяционного исследования / А.И. Кириенко, Ю.Н. Шевцов, А.С. Никишков и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 8. – С. 61-66.
2. А.С. Никишков, Эпидемиология грыж передней брюшной стенки / А.И. Кириенко, А.С. Никишков, Е.И. Селиверстов, А.В. Андрияшкин //. Эндоскопическая хирургия. – 2016. – №4. – С. 55-60.
3. Nikishkov, A. Prevalence and risk factors for abdominal wall hernia in the general Russian population / A. Sazhin, I. Zolotukhin, A. Kirienko, A. Nikishkov et al// Hernia. – 2019. – Vol. 23(3). – P. 1-6

РАЗРАБОТКА И СЕРИЙНОЕ ПРОИЗВОДСТВО ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИХ ТРЕНАЖЕРОВ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Кондратьев К.О.[1], Корнилов В.Д.[2]

1. Студент 2 курса;
2. Директор УИЛ «Морфология» СамГМУ.

ВВЕДЕНИЕ

На данный момент студенты медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, врачи-хирурги различных специальностей испытывают нехватку кадаверного материала, необходимого для отработки мануальных навыков и изучения анатомии.

Височная кость является одной из самых сложных костных анатомических структур в организме человека. Высокой остается общая заболеваемость болезнями уха и сосцевидного отростка, которая в 2017 году составила 3847 тыс. случаев на 100 тыс. населения [1,4]. И с каждым годом и цифра только растет.

Отработка мануальных навыков играет важную роль в подготовке врачей-оториноларингологов к проведению оперативных вмешательств, особенно если речь идет о височной кости [2].

Изучение студентами топографии данной области без применения кадаверного материала значительно затрудняется, так как нет возможности полноценного ознакомления со всеми структурами, атлас не дает возможности тактильного изучения строения.

На данный момент проблему за границей решают путем изготовления тренажеров из пластика, но зачастую они имеют запредельную стоимость (25 000 руб. за 1 тренажер для однократного использования), либо не отвечают требованиям по анатомической точности, из-за чего не могут использоваться в образовательном процессе.

Цель: создать линейку оториноларингологических тренажеров на основе височной кости человека и организовать их серийное производство.

Задачи:

1. Разработка цифровой модели височной кости человека на основе КТ;
2. Изготовление базового прототипа;
3. Апробация на клинической базе;
4. Масштабирование производства базовой модели;
5. Расширение линейки тренажеров.

Ожидаемые результаты: высокоточный тренажер височной кости, позволяющий отрабатывать хирургические навыки врачом-оториноларингологом.

Изготовление тренажера будет производиться на основе снимков КТ и МРТ, что поможет сделать ее наиболее приближенной к реальной анатомии височной кости человека.

Область применения: медицинские вузы, СПО, курсы дополнительного образования для врачей, медицинские классы в школах (как учебное пособие).

Потенциальные потребители продукции: медицинские вузы, СПО (как учебное пособие), школы с медицинским уклоном (как учебное пособие), иные медицинские образовательные организации, центры довузовского образования, заинтересованные люди.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе развития проекта:

- Создан прототип оториноларингологического тренажера, который соответствует TRL3.
- Имеются мощности и материалы для изготовления базовой линейки тренажеров.
- Опрошено 273 студентов-медиков, проблема и актуальность разработки подтверждены.
- Получена заинтересованность от и СамГМУ, других медицинских вузов РФ, также проект интересен для профильных отделений ЛПУ Самарской и других областей.
- Проект стал победителем грантового конкурса «Студенческий стартап IV очередь» и получит финансирование в размере 1 млн. рублей.

Дальнейшее расширение линейки тренажеров позволит врачам отрабатывать навыки лечения большего числа патологий. В перспективе рассматривается вариант создания персонифицированных тренажеров, то есть под каждого пациента на основе его снимков КТ и МРТ, что позволит хирургам сначала отработать операцию на модели, а потом уже приступить к выполнению хирургического лечения пациента. Определение слабых сторон будет способствовать принятию конкретных решений и осуществлению действий для улучшения медицинской помощи населению [5]. Такой подход значительно облегчит работу врача-оториноларинголога, поможет исключить возможность возникновения осложнений, что положительно скажется на оказании медицинской помощи пациентам оториноларингологического профиля по всей России и в странах СНГ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году, статистические материалы, часть II. М., 2018. 142 с.
2. Кузьмин Д. М., Пащинин А. Н., Цыдыпова Д. А., Фионова Т. В. Отработка хирургических навыков в оториноларингологии с использованием кадаверного материала животных под руководством наставника. Российская оториноларингология. 2022;21(4):52-58. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-52-58.
3. Ходер В. Б., Кордикова Е. И., Дьякова Г. Н. Наполненные фотополимерные композиции для 3Б-печати методом стереолитографии (обзор) // Труды БГТУ: Сер. 2, Химические технологии, биотехнологии, геоэкология. 2022. № 1 (253). С.27-32.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 905н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «оториноларингология». Зарегистрировано в Минюсте России 5 марта 2013 г. № 27502.
5. Дайхес Н. А., Карнеева О. В., Ким И. А., Терехина Л. И., Савельев С. В., Трухин Д. В. Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России: история развития междисциплинарного подхода в оториноларингологии. Российская ринология. 2018;26(4):4-7. https://doi.org/10.17116/rosrino2018260414.

РАЗРАБОТКА И СОЗДАНИЕ АНАТОМИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ И ТРЕНАЖЕРОВ «ACCURATE»

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Корнилов В.Д.[1], Ганина Е.С.[2]

1. Директор учебно-исследовательской лаборатории «Морфология», аспирант кафедры анатомии человека,

2. Ведущий специалист учебно-исследовательской лаборатории «Морфология», аспирант кафедры гистологии и эмбриологии.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент в Российской Федерации имеется 108 вузов, где реализуются программы по медицинским специальностям, и 63 вуза со специальностью 36.05.01. «Ветеринария». Также имеется 410 образовательных организаций среднего профессионального образования медицинского профиля. Всем этим учреждениям для организации учебного и лечебного процесса необходимы анатомические модели и тренажеры.

Для классического изучения анатомии и отработки мануальных навыков хирургов и стоматологов всегда использовался кадаверный материал, который в настоящий момент обеспечить в образовательных целях очень трудно в связи с Федеральным законом от 12.01.1996 № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле». Несмотря на появление Постановления Правительства РФ от 21 июля 2012 г. № 750 «Об утверждении Правил передачи невостребованного тела, органов и тканей умершего человека для использования в медицинских, научных и учебных целях, а также использования невостребованного тела, органов и тканей умершего человека в указанных целях», проблема до сих пор стоит остро.

При этом кадаверный материал имеет ряд недостатков:

1) Высокая вероятность контакта с вирусными заболеваниями (ВИЧ, вирусные гепатиты и т.д.);

2) Сложность изготовления препаратов (препарирование, мацерация);

3) Недолговечность при постоянном контакте;

4) Резкий запах и токсичное влияние водного раствора формальдегида (формалина), являющегося основным консервирующим веществом для трупного материала;

5) Индивидуальное строение каждого человека/животного, и, как следствие, невозможность «запрограммировать» нужное строение отдельных областей.

6) Этические моменты.

В связи с вышеперечисленными проблемами еще с прошлого века предпринимались промышленные попытки производства анатомических муляжей и тренажеров. На территории бывшего СССР наиболее частым решением были анатомические планшеты (выпуклые и раскрашенные отдельные области организма). В западных странах применялся формат литья пластмассы под давлением. Но поскольку и в СССР, и в большинстве стран проблем с обеспечением образовательных учреждений вышеобозначенных профилей подготовки кадаверным материалом не было, всерьез никто над этим не работал.

Современным решением стало создание интерактивных 3D-атласов по нормальной и топографической анатомии российскими и международными компаниями. Однако при использовании данных атласов также имеется ряд недостатков:

1) Отсутствие тактильных ощущений при работе с объектами;
2) Недостаточная детализация некоторых объектов;
3) Невозможность изучения биомеханики движений и отработки мануальных навыков.

В настоящий момент в большинстве вузов и ссузов используются пластмассовые модели, при изготовлении которых применяется удешевляющий стоимость продукции метод литья под давлением.

Данные модели имеют три критически важных недостатка, обусловленных методом изготовления:

1) Отсутствие некоторых анатомических образований (например, каналы и отверстия черепа);
2) Неприятный запах и плавление при отработке мануальных навыков (например, препарирование зубов) из-за применения неподходящих и дешевых видов пластмассы;
3) Массовый выпуск моделей не позволяет учесть индивидуальные особенности строения человека.

В связи с этим был предложен способ изготовления высокоточных анатомических моделей и тренажеров, распечатанных на фотополимерном 3D-принтере «Accurate». Accurate с латинского переводится «аккуратно, старательно, тщательно».

Работа проводится на базе учебно-исследовательской лаборатории «Морфология» Самарского государственного медицинского университета в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

ВЫВОДЫ

Разработанные анатомические 3D-модели и тренажеры «Accurate» имеют важное практическое значения для подготовки медицинских кадров Российской Федерации. Данная методика может обеспечить анатомическими моделями любой медицинский вуз и ссуз в нашей стране, при этом затраты на организацию данного производства составляют около 500 000 руб. Но образовательное учреждение получает собственное производство, которое может изготавливать высококачественные модели и тренажеры под свои же требования и задачи.

Эта разработка поможет выполнить задачу не только по импортозамещению, но и импортоопережению, при этом сохраняя невысокую стоимость внедрения, поскольку все оборудование производится либо российскими компаниями, либо китайскими.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проектная команда: Корнилов Д.О.[1], Симарзина В.М., Тряпицын М.А.

1. Лаборант-исследователь.

ВВЕДЕНИЕ

В реалиях современного мира, когда заболеваемость социально-значимыми заболеваниями растет, необходимо увеличивать возможности терапии и диагностики. Толчок развитию возможностям медицины может дать открытие и исследование микроРНК.

В 1993 году Виктор Амброс и его коллеги Розалинд Ли и Ронда Фейнбаум опубликовали статью об одноцепочечных регуляторных молекулах РНК в организме C. elegans (свободноживущая почвенная нематода) [1]. Однако как отдельный класс биологических регуляторных молекул с определенными функциями микроРНК стали рассматривать только в начале 2000-х.

В 2018 году Дэвид П. Бартель точно описал микроРНК как эволюционно консервативную рибонуклеиновую кислоту из 22 нуклеотидов, которые управляют посттранскрипционной репрессией мРНК-мишеней в различных эукариотических клонах. У людей и других млекопитающих микроРНК помогают стимулировать экспрессию большинства мРНК. [2] Благодаря уникальным биохимическим и биофизическим свойствам связанного с микроРНК каталитического белкового комплекса RISC (РНК-индуцируемый комплекс нокдауна гена) данные молекулы осуществляют эпигенетическую регуляцию экспрессии поразительно большого количества регуляторных мишеней, в том числе у человека (рисунок 1) [3].

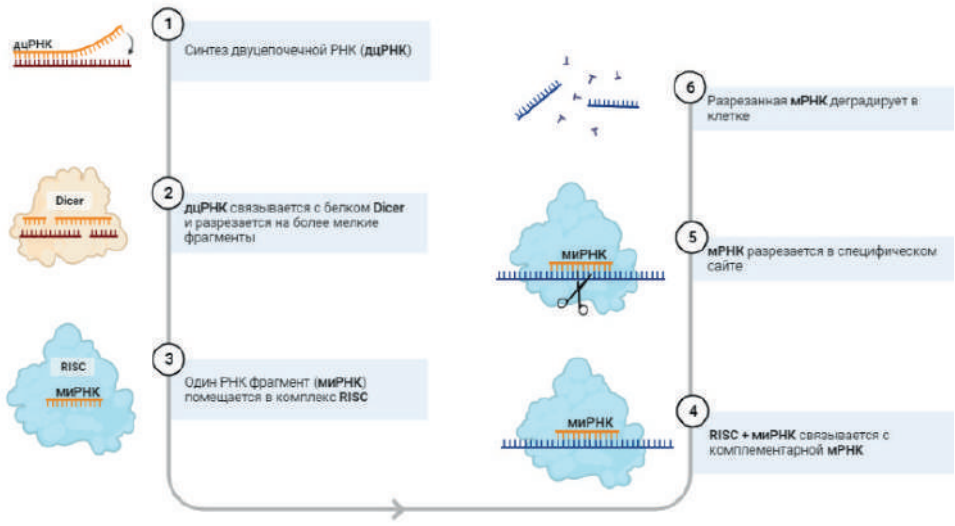


Рисунок 1 — Механизм РНК-интерференции.

На сегодняшний день существуют различные исследования, показывающие взаимосвязь между экспрессией микроРНК и опухолевыми заболеваниями. МикроРНК могут действовать как онкогены, нацеливаясь на гены-супрессоры опухолей, а также как супрессоры опухолей, либо ингибируя экспрессию клеточных онкогенов, либо регулируя гибель клеток. При этом стоит учитывать, что одна и та же микроРНК может выполнять различные функции в разных опухолях. При регуляции биогенеза микроРНК экспрессия некоторых регуляторных некодирующих РНК может частично изменяться, оказывая влияние на прогноз опухоли, регулируя гены, связанные с онкогенезом, регулируя апоптоз, аутофагию, благодаря чему микроРНК могут использоваться не только в качестве биомаркеров, но и в таргетной терапии опухолевых заболеваний, за счет ее способности одновременно нацеливаться на несколько эффекторов путей, участвующих в дифференцировке, пролиферации и выживании клеток [4].

МикроРНК – уникальный класс биологически активных молекул, участвующий в эпигенетической регуляции экспрессии практически всех генов человеческого организма. Данные молекулы играют важную регуляторную роль в онкогенезе, в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, нервной системы [5,6]. Молекулы микроРНК обладают высокой химической и физической стабильностью, что открывает возможности для использования их в качестве биомаркеров многих заболеваний, а также, в качестве эффективного способа терапии.

МикроРНК были обнаружены тридцать лет назад, и за этот срок научное сообщество выявило множество ее функций. Благодаря изучению различных семейств микроРНК, появился потенциал для инновационной диагностики и таргетной терапии многих заболеваний, в том числе социально-значимых. МикроРНК сопровождают и оказывают влияние почти во всех процессах в человеческом организме, что сподвигает нас изучать и совершать еще более удивительные открытия относительно этих молекул.

В настоящее время по данным исследования Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена в 2021 году до 15% пациентов с диагнозом ЗНО не получают лечения, по причине полиморбидного фона и отсутствия эффективных противоопухолевых препаратов. Необходима разработка новых способов таргетной терапии онкологических заболеваний. МикроРНК могут стать серьезным подспорьем современным методам химиотерапии.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В рамках реализации проекта нами была поставлена цель: разработать способ использования малых интерферирующих РНК в качестве патогенетической терапии онкологических заболеваний.

Для выполнения поставленной цели нами были поставлены следующие задачи:

1. Разработать потенциальный фармакологический состав на основе микроРНК.
2. Оценить эффективность фармакологического состава in vitro на культуре опухолевых клеток.
3. Оценить безопасность фармакологического состава на лабораторных животных.
4. Оценить влияние фармакологического состава на уровень экспрессии целевого гена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инновационная идея имеет область применения оказании медицинской помощи по профилю «Онкология». Лечение пациентов с диагнозом МКБ10 «Злокачественное новообразо-

вание» (C00-C97). Показания – онкологические заболевания обусловленные сверхэкспрессией протоонкогена mTOR.

В качестве ближайших аналогов, а следовательно, и конкурентов, следует рассмотреть препараты Торизел и Афинитор от международных компаний Pfizer и Novartis, соответственно. Уникальность Торизела выражается в хорошей биодоступности: после однократного введения темсиролимуса в/в в дозе 25 мг больным почечно-клеточной карциномой, среднее значение Cmax в цельной крови составляло 585 нг/мл, среднее значение AUC в крови – 1627 нг × ч/мл. Торизел достоверно эффективно подавляет опухолевый рост, для оценки его действия был проведено 81 рандомизированное клиническое исследование. Афинитор, в свою очередь, входит в 16 международных клинических рекомендаций, для оценки его эффективности было проведено 1204 рандомизированных клинических исследования, также данное лекарственное средство включено в список важнейших жизненно необходимых лекарственных препаратов. Препарат выпускается в таблетированной пероральной форме, что обуславливает простоту его использования. У пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком, прогрессирующим после предшествующей терапии ингибиторами тирозиновых киназ и/или цитокинами, эверолимус достоверно снижал риск прогрессирования заболевания и смерти больных на 67%. Быстрая скорость действия характеризуется достижением Cmax через 1-2 ч после приема препарата внутрь. Предлагаемый препарат, с основным действующим веществом mir162, достоверно приводит к снижению жизнеспособности опухолевых клеток в течение 72 часов на 40,8% в культуре, при этом не вызывает нежелательных эффектов. Обладает низкой себестоимостью и отпускной стоимостью на 47% ниже средней цены на противоопухолевый препарат.

В 2021 году в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований (в том числе 265 039 и 315 376 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Медиана консервативного лечения составляла в среднем 5,41 лет.

Средние затраты на одного онкологического больного (с учетом всех больных) в РФ в год составляют 300 тыс. руб., при условии, что пациент один раз обратился за амбулаторной помощью, два раза – в дневной стационар и был госпитализирован. Территориальный норматив финансовых затрат на стационарное (дневное и круглосуточное) лечение варьирует от 76,7 тыс. руб. до 100,8 тыс. руб. Стоимость 1 дозы современного противоопухолевого препарата в среднем составляет 34 тыс. руб. Не получают лечение по причине непереносимости, полиморбидного фона, отсутствия подходящего эффективного препарата в среднем 15% пациентов [16].

TAM (общий объем целевого рынка) – 26,1 млрд. руб./год (показатели 2021 года).

В 2021 году было выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований. Затраты на лечение одного случая ЗНО в среднем составляют 300 тыс. руб. в год. Всего в среднем на лечение всех случаев ЗНО в год в РФ тратится 174,1 млрд. руб..

Лечение не получают в среднем 15% пациентов, что на 2021 год составляло 87,1 тыс. случаев. В денежном эквиваленте 26,1 млрд. руб./год. SAM (доступный объем рынка) – 2,08 млрд. руб./год.

Для оценки доступного объема рынка были определены ключевые показатели выбора, такие как категория медицинской помощи – Стационарная помощь и в условиях дневного стационара; консервативная терапия; регион – Уральский федеральный округ. По заданным критериям объем случаев ЗНО составляет 8,37% от TAM. В денежном выражении недополучение выручки в размере 2,08 млрд. руб./год.

SOM (реально достижимый объем рынка) – 104 млн. руб./год к 2028.

Планируется до 2027 года внедрить технологию для обеспечения консервативным лечением 5% случаев ЗНО SAM, что приведет к экономическому эффекту в размере 104 млн. руб./год. Будет необходимо обеспечивать консервативным лечением 365 пациентов в год. Проект уже к 2028 году может внести вклад в экономику страны в размере 104 млн. руб./год за счет прироста обеспечения пациентов консервативным лечением.

По итогам проведенных исследований нами были поставлены дополнительные задачи для расширения данных о функциональных свойствах исследуемых молекул: необходимо проведение оценки субхронической и хронической токсичности потенциального фармакологического состава на модели лабораторных животных; необходимо исследование противоопухолевого эффекта на модели химерной опухоли лабораторного животного с лабораторной и инструментальной оценкой; необходимо дополнительное повторение предыдущих экспериментов для оценки воспроизводимости результатов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell. 1993, Vol. 75 (5), pp. 843–854. DOI: 10.1016/0092— 8674(93)90529-y
2. Bartel D.P. Metazoan MicroRNAs. Cell. 2018, Vol. 173 (1), pp. 20–51. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.006
3. Cheng C., Wang Q., You W.; et al. MiRNAs as Biomarkers of Myocardial Infarction: Meta-Analysis. PLoS One. 2014; 9(2): e88566
4. Hanna J., Hossain G.S., Kocerha J. The Potential for microRNA Therapeutics and Clinical Research. Frontiers in Genetics. 2019, Vol. 10, pp. 478. DOI: 10.3389/fgene.2019.00478
5. Wang Q., Ma J., Jiang Z.; et al. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017, Vol. 96, e7173. DOI: 10.1097/MD.0000000000007173
6. Hébert S.S., Papadopoulou A.S., Smith P.; et al. Genetic ablation of Dicer in adult forebrain neurons results in abnormal tau hyperphosphorylation and neurodegeneration. Human Molecular Genetics. 2010, Vol. 19 (20), pp. 3959–3969. DOI: 10.1093/hmg/ddq311
7. Zhu K, Liu M, Fu Z et al. Plant microRNAs in larval food regulate honey bee caste development. PLoS genetics. 2017; 13(8): e1006946
8. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. Gerontology. 2017; 84(2): 127–134
9. Schreiber K., Kennedy B. When lamins go bad: nuclear structure and disease. Cell. 2013; 152: 1365–1375
10. Гребнев Д. Ю. и др. Ингибирование опухолевого роста в клеточной культуре остеосаркомы с помощью микроРНК mir162a //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67. – №. 1. – С. 48-55.
11. Красильщикова М. С., Семушина С. Г. Руководство по работе с лабораторными животными для сотрудников ГБОУ ВПО РНИМУ им. НИ Пирогова Минздрава России, занятых проведением доклинических испытаний //НИ Пирогова Минздрава России, занятых проведением доклинических испытаний. М.: Изд-во: РНИМУ им. НИ Пирогова. – 2015. – С. 3-42.
12. Богданов Л. А., Шишкова Д. К., Кутихин А. Г. Сравнение различных видов прогрессивных гематоксилинов при окрашивании элементов системы кровообращения и гепатолиенальной системы //Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39. – №. 6. – С. 46-54.

13. Tian T., Li X., Zhang J. MTOR signaling in cancer and mTOR inhibitors in solid tumor targeting therapy. International journal of molecular sciences. 2019; 20(3): 755.
14. Kirschneck C. et al. Valid gene expression normalization by RT-qPCR in studies on hPDL fibroblasts with focus on orthodontic tooth movement and periodontitis //Scientific reports. – 2017. – Т. 7. – №. 1. – С. 14751.
15. Quidville V. et al. Targeting the deregulated spliceosome core machinery in cancer cells triggers mTOR blockade and autophagy //Cancer research. – 2013. – Т. 73. – №. 7. – С. 2247-2258.
16. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. – 2022.

ПОИСК АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ, СВЯЗАННЫХ С ДИСБАЛАНСОМ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСТЕНОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Организации: Государственное учреждение Республики Коми «Клинический кардиологический диспансер; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина»; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии имени. И.М. Сеченова Российской академии наук,; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Проектная команда: Королькова А.А, Сажина А.С., Хижа В.В., Рыбаков А.В, Юрьева К.А.

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность. Заболевания коронарных артерий (КА), такие как атеросклероз, в настоящее время представляют собой медицинскую проблему мирового масштаба. Для их лечения используют инвазивные методики, самыми распространенными из которых являются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Несмотря на постоянное развитие технологии ЧКВ, частым осложнением является развитие рестеноза коронарных артерий (РКА) в зоне стентирования КА. Рестеноз КА характеризуется постепенным повторным сужением стентированного поражения КА вследствие повреждения артерии и пролиферации неоинтимальной ткани [1, 2]. Согласно имеющимся исследованиям, рестеноз возникает примерно у 30% пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ с голыми металлическими стентами [1, 3]. В последние годы был изобретен стент с лекарственным покрытием, который становится все более популярным благодаря более высокой эффективности лечения и более низкой частоте осложнений по сравнению с голометалическими стентами [4]. Однако по некоторым данным около 20% пациентов с ИБС по-прежнему имеют РКА через два года после ЧКВ с таким стентом [5]. РКА как осложнение коронарного стентирования существенно ухудшает качество жизни пациентов и требует многократных вмешательств. При этом причиной окклюзии, как правило, служит не сам атеросклероз, а фиброз, осложняющий повторную реканализацию и приводящий к достаточно низкому проценту технического успеха при восстановлении коронарного кровотока в месте рестеноза [6].

В существующей клинической практике отсутствуют специфичные и чувствительные лабораторные параметры, которые позволяли бы своевременно диагностировать рестеноз или прогнозировать риск его развития. Сообщается, что развитие и прогрессирование рестеноза тесно коррелируют с воспалительной активностью в эндотелиальных клетках, тогда как прогностическая ценность специфических воспалительных факторов для риска рестеноза плохо изучена [7]. Также нет четкого алгоритма коррекции данной патологии. Представленный проект исследования посвящен поиску и определению перечня потенциальных чувствительных и специфичных биомаркеров, которые позволят персонализировать

подход к ранней диагностике, прогнозированию и, возможно, оценке эффективности лечения пациентов с РКА, уменьшая тем самым количество возникающих осложнений, улучшая качество жизни пациентов, а также снижая нагрузку на ОМС. Все это свидетельствует о высокой степени актуальности представляемого проекта.

Научно-практическая значимость. Молекулярные механизмы развития рестеноза коронарных артерий после коронарного стентирования, ассоциированные с дисбалансом в иммунной системе, в настоящее время недостаточно изучены. Оценка уровней широкого спектра цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа на воспалительный процесс, происходящий при РКА, может открыть новые перспективы в лечении и предупреждении данного осложнения.

Кроме чисто прикладного значения, данный проект имеет большое фундаментальное значение, позволяя расширить научные знания в области иммунологии, лабораторной диагностики и кардиологии. Результаты исследования предполагается опубликовать в российских и иностранных журналах с целью популяризации полученных сведений о патогенезе РКА в медицинском сообществе в целом.

С учетом вышеперечисленных аспектов, представляемый проект имеет большую научно-практическую значимость, как для клинической кардиологии и иммунологии, так и для фундаментальной медицинской науки.

Цель: предложить перечень потенциальных маркеров своевременной и удобной диагностики, а также возможного прогнозирования рестеноза коронарных артерий после коронарного стентирования.

Задачи:

1. Определить содержание конкретных цитокинов у пациентов после КС с и в отсутствии осложнений в виде РКА, а также у здоровых добровольцев.

2. Предложить перечень наиболее информативных маркеров, которые могут служить индикаторами РКА.

3. Оценить влияние различных факторов риска, таких как возраст, пол, длительность заболевания, биохимические показатели, инструментальные данные и режим терапии на развитие рестеноза и концентрацию исследуемых биомаркеров.

4. Оценить наличие взаимосвязи между содержанием перечня наиболее информативных цитокинов и другими клиническими показателями у пациентов с РКА.

5. Предложить диагностический и прогностический индексы РКА после КС на основе полученных данных комплексного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожидаемые результаты:

1. Предполагается получить данные о чувствительности и специфичности определенных цитокинов и хемокинов для диагностики РКА после КС.

2. Предполагается выявить новые взаимосвязи между изменением уровня различных цитокинов/хемокинов и отдельными лабораторными и инструментальными параметрами у пациентов всех исследуемых групп, что позволит выявлять предикторы рестеноза у пациентов, перенесших в анамнезе стентирование коронарных артерий.

3. Ожидается получение новых сведений об аутовоспалительных механизмах, связанных с дисбалансом цитокинов у пациентов с РКА после КС.

По результатам исследования планируется публикация статей, как в отечественных, так и в иностранных медицинских и научных журналах, возможна защита диссертационной работы.

Сроки реализации исследовательского проекта:

1. Подготовительный этап (3 месяца): разработка протоколов, получение разрешений этического комитета, отбор пациентов и здоровых добровольцев.
2. Сбор данных (12 месяцев) у всех участников исследования и выполнение необходимых манипуляций (осмотр пациентов, анкетирование, изучение имеющейся или предоставленной документации, клинико-лабораторное и инструментальное обследование).
3. Анализ данных (6 месяцев): обработка и статистический анализ данных, выявление корреляций и ассоциаций, проведение многофакторного анализа, разработка диагностического и прогностического индекса/ модели на основе полученных данных.
4. Подготовка отчетов и научных публикаций (9 месяцев): написание научных статей и подготовка отчетов о результатах исследования.

Всего это займет около 30 месяцев, что составляет примерно 2,5 года исследования.

Бюджет. Затраты на оборудование: 100 000 руб.

Для ускорения работы по раскапыванию планшетов дозатор «Биохит МЛайн» 30-300 мкл (2 шт.) – 70 895,92 руб..

Дозатор «Биохит МЛайн» 10-100 мкл (2 шт) – 26 349,66 руб.

Затраты на персонал: 50 000 руб. Дополнительные стимулирующие выплаты исполнителям проекта: Корольковой А.А.; Сажиной А.С.; Хижа В.В.; Рыбакову А.В.; Юрьевой К.А. Из расчета равного вклада каждого из исполнителей по 10 000 руб. на человека.

Затраты на медицинские исследования: 50 000 р.

Перчатки виниловые медицинские MARULA MED 100 штук (50 пар), размер S (4 упаковки) – 1612 руб.; Перчатки виниловые медицинские MARULA MED 100 штук (50 пар), размер M (4 упаковки) – 1612 руб.; Перчатки виниловые медицинские MARULA MED 100 штук (50 пар), размер L (4 упаковки) – 1612руб.;

Вакуумные пробирки Improvacuter с Na-гепарином 9 мл (без геля) 50 шт. (8 упаковок) – 9 544 руб.;

Игла двусторонняя Lind-Vac 0,8 мм х 38 мм (21G х1 1/2’), 100 шт./уп. (4 упаковки) – 2 796 руб.;

Пробирки типа Эппендорф микроцентрифужные на 2 мл, 100 шт. (10 упаковок) – 4 220 руб.

Затраты на анализ данных: не требуется.

Затраты на публикации и конференции: 100 000 р. В данную сумму включены организационные взносы на участие в конференциях для каждого исполнителя, а также оплата публикаций и иностранных журналах.

Затраты на оформление документации и этику: не требуется.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Her AY, Shin ES. Current management of in-stent restenosis. Korean Circ J. 2018; 48(5): 337-349;
2. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, et al. Risk factors for restenosis following carotid revascularization: a meta-analysis of hazard ratios. World Neurosurg. 2019;
3. Li TD, Zeng ZH. Adiponectin as a potential therapeutic target for the treatment of restenosis. Biomed Pharmacother. 2018; 101: 798-804;
4. Liu L, Liu B, Ren J, Hui G, Qi C, Wang J. Comparison of drug-eluting balloon versus drug-eluting stent for treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18(1): 46;

5. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, et al. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(19): 1760-1768;
6. Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ // Наука и здравоохранение. 2020. №4;
7. Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudim M, Lerakis S, Kosmas CE. Inflammation in coronary artery disease. Cardiol Rev. 2014; 22(6): 279-288;
8. Шувалова Ю.А., Мешков А.Н., Каминный А.И., Пиксина Г.Ф., Кухарчук В.В. Патофизиологические механизмы и генетические маркеры рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(5):107-114;
9. Sun J, Yu H, Liu H, Pu D, Gao J, Jin X, Liu X, Yan A. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. J Clin Lab Anal. 2020 Mar;34(3): e 23108. doi: 10.1002/jcla.23108. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31729103; PMCID: PMC7083400;
10. What is a Luminex Assay? Multiplex Assays: R&D Systems. https://www.rndsystems.com/cn/what-luminex-assay (дата обращения: 03.02.2023);
11. Luminex assay principle https://www.rndsystems.com/resources/technical/luminex-assay-principle (дата обращения: 03.02.2023).

Приложение 1

«Фактическое потребление жиросодержащих продуктов питания»
Отдел экологической и медицинской физиологии
ФГБУН Институт Физиологии Коми НЦ УрО РАН

Личные сведения	**Фамилия, Имя, Отчество**

_____

Пол Мужской☐ Женский☐

Возраст I _ I _ Iлет

Дата рождения _____ **Род деятельности**_____

Место жительства:_____населённый пункт

_____

_____

Дата заполнения I _ I _ II _ I _ II _ I _ I _ I _ I

Антропометрия	
Рост	_____,_____см
Вес	_____,_____кг

Друзья, оцените свое питание <u>ЗА ПРОШЕДШИЙ МЕСЯЦ</u>

На каких жирах обычно готовите пищу?

Масло сливочное	☐
Маргарин	☐
Спред	☐
Масло растительное (указать какое)	☐
Жир кулинарный	☐
Другое (уточните)	☐

Чем заправляете салаты чаще всего?

Сметана	☐
Масло растительное	☐
Майонез	☐
Другое (уточните)	☐

Как часто Вы употребляете шоколад?

	Никогда	1р/мес	1-3 р/нед.	1 р/день	2-3 р/день	4+ р/день
Шоколад	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Как часто Вы употребляете растительные масла и продукты их содержащие?

	Никогда	1р/мес	1-3 р/нед.	1 р/день	2-3 р/день	4+ р/день
Маргарин	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Спред	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Майонез	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Оливковое	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Подсолнечное	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Кокосовое	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Соевое	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Рапсовое	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Горчичное	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Льняное	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Кедровое	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Кукурузное	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Миндальное	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Пальмовое масло	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Какие Вы употребляете жиросодержащие молочные продукты?

	Никогда	1р/мес	1-3 р/нед.	1 р/день	2-3 р/день	4+ р/день
Сливочное масло	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Топленое масло	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сметана	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сливки	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Творог	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сыр твердый (н-р, Российский, Маасдам)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сыр мягкий (н-р. брынза, адыгейский, фета)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сыр плавленый	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Мороженое	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Другое (уточните)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Как часто Вы употребляете жиросодержащие мясные продукты?

	Никогда	1р/мес	1-3 р/нед.	1 р/день	2-3 р/день	4+ р/день
Сало свиное	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Свинина жирная	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сардельки свиные	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сырокопченые колбасы (Сервелат)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Грудинка	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Жир внутренний (свиной, говяжий, олений)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Другое (уточните)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Какую <u>жирную рыбу</u> и морепродукты Вы предпочитаете?

	Никогда	1р/мес	1-3 р/нед.	1 р/день	2-3 р/день	4+ р/день
Семга (лосось), форель	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сельдь атлантическая	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Скумбрия	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Камбала	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сардины	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Анчоус	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Нельма, Пелядь, Ряпушка	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сиг, Голец	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Шпроты	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Печень трески	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Икра (указать какой вид)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Другое (уточните)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Часто ли используете в питании орехи?

	Никогда	1р/мес	1-3 р/нед.	1 р/день	2-3 р/день	4+ р/день
Арахис	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Грецкий	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Кешью	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Миндаль	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Фундук	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Семена подсолнуха	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Другое (уточните)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Благодарим за сотрудничество и проявленный интерес к своему здоровью!

РАЗРАБОТКА СПОСОБА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Котиева Е.М.[1], Силин Н.С.[1], Гюльмамедов Д.Н.[1], Старостин С.И.[1], Котиева И.М.[2], Алхусейн-Кулягинова М.С.[3]

1. Студент лечебно-профилактического факультета;

2. Доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, профессор кафедры патологической физиологии;

3. Ассистент кафедры патологической физиологии.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство онкологических пациентов страдает от боли, которая связана с их заболеванием или лечением, что затрудняет восстановление и значительно влияет на качество их жизни. Обезболивание является серьезной проблемой, и разработка персонализированного подхода к купированию боли у пациентов со злокачественными новообразованиями различных стадий, основанная на патогенетических аспектах заболевания, в перспективе может повысить эффективность лекарственной терапии и качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями.

В результате реализации проекта будет предложена наиболее эффективная комбинация противоболевых субстанций в зависимости от стадии онкологического процесса.

Научная новизна предлагаемых в проекте решений. Онкологический процесс развивается в несколько этапов, начиная с изменения клеток и заканчивая образованием опухоли. Этапы включают в себя инцидентную опухоль (преканцерозное состояние), локально распространенный рак (с ограниченным распространением опухоли), регионарный рак (с распространением опухоли на окружающие ткани и лимфатические узлы) и метастатический рак (когда раковые клетки распространяются через кровь и лимфу на другие органы).

Согласно исследованиям как российских, так и зарубежных ученых, на сегодняшний день наилучший результат в борьбе с онкологическими болями достигается с помощью комбинации фармакологических и немедикаментозных методов лечения. Однако, к сожалению, иногда даже совместное использование различных методик не достигает необходимой эффективности.

Работ по разработке персонализированных подходов обезболивания в онкологии в зависимости от стадии онкологического процесса в доступной нам литературе нет. Нами выдвинута гипотеза об изменении патогенетического механизма развития болевого синдрома в зависимости от стадии онкологического процесса, что при успешной реализации проекта позволит разработать новый отечественный высокоэффективный обезболивающий препарат.

Обоснование необходимости проведения научно-исследовательской работы. По итогам 2020 года в России 4 000 000 млн человек состоит на диспансерном наблюдении со злокачественными опухолями различной локализации. У таких больных часто возни-

кает хроническая боль, особенно, при прогрессировании заболевания. Боль присутствует у 30-50% больных при проведении противоопухолевой терапии, 33% пациентов страдают от боли после окончания противоракового лечения.

Схемы обезболивания для неизлечимо больных раком были разработаны Всемирной организацией здравоохранения и другими международными организациями. Схема обезболивания для неизлечимо больных раком, разработанная Всемирной организацией здравоохранения, называется «лестница обезболивания» и основана она на интенсивности боли. Эта схема включает 3 этапа:

1-Я СТУПЕНЬ
слабая боль
парацетамол / НПВП
± адъювантная терапия
2-Я СТУПЕНЬ
умеренная боль
слабый опиоид или сильный опиоид в низкой дозе
± парацетамол / НПВП
± адъювантная терапия
3-Я СТУПЕНЬ
сильная боль
сильный опиоид
± парацетамол / НПВП
± адъювантная терапия

Однако в 2018 году эксперты ВОЗ внесли в третий пересмотр рекомендаций по обезболиванию онкологических пациентов важные коррективы, согласно которым «лестница обезболивания» – это не столько обязательная для применения схема, сколько средство обучения, поскольку она не подходит сразу всем больным. И назначать лекарственные средства необходимо из учета интенсивности боли у пациента, то есть фактически терапия может и начинаться с приема опиоидов у определенных больных. Ни система ВОЗ, ни другие применяемые сегодня схемы обезболивания не учитывают стадии онкологического процесса и его непосредственного влияния на структуры болевой и противоболевой систем. Поэтому прямых аналогов предложенной нами методики на сегодняшний день нет, в то время как проблема обезболивания и изучения патогенетических механизмов болевого синдрома на разных стадиях развития злокачественных новообразований остается очень актуальной во всем мире.

Сложная природа хронического болевого синдрома, возникающего при развитии злокачественных опухолей, подчеркивает необходимость интенсификации исследований в этой области. Для выявления новых мишеней, нацеленных на облегчение боли, необходимо улучшить понимание механизмов ее возникновения и патогенеза при раке.

Наша гипотеза заключается в том, что само течение онкологического заболевания оказывает влияние на болевые и противоболевые структуры, и морфо-функциональное состояние. Поэтому мы предлагаем инновационный подход к лечению боли у онкологических больных, основанный на подборе групп лекарственных препаратов в зависимости от стадии злокачественного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тема обезболивания в онкологии крайне актуальна в наши дни. Это подтверждают многочисленные исследования и публикации в мировых изданиях. В настоящее время активно

ведется поиск новых методов анальгезии. За последнее время было выдано около 30 отечественных и зарубежных патентов в данной области. Однако ни одна из этих работ не основана на разработке комбинированного лечения боли с учетом стадии онкологического процесса. Так, например, Йосинага К., Хамано Х., Хории Т. предложили новое химическое соединение против раковой боли, не вызывающее серьезных побочных эффектов, в отличие от неопиодных и опиодных препаратов. Сидоренко Ю.С., Владимирова Л.Ю. разработали систему для введения болеутоляющих с использованием аутоплазмы, что позволяет уменьшить необходимость использования наркотических средств.

Современные принципы обезболивания у онкологических больных основываются на интенсивности, продолжительности болей, индивидуального восприятия боли пациентом и других факторах. Схемы обезболивания для неизлечимо больных раком были разработаны Всемирной организацией здравоохранения и другими международными организациями. Однако применяемые сегодня схемы лечения не учитывают стадии онкологического процесса и его непосредственного влияния на структуры болевой и противоболевой систем.

Мы предлагаем инновационный подход к купированию боли у онкологических больных, основанный на использовании разных групп лекарственных препаратов на каждой стадии злокачественного процесса. Прямых аналогов данной методики ни в России, ни в мире нет.

На основании исследования фармакологической активности противоболевых лекарственных средств на разных стадиях онкологического заболевания будет выбрана наиболее эффективная схема комбинирования данных препаратов.

И в случае успешного подтверждения противоболевой активности выбранной схемы лечения хотели бы наладить производство комбинированного лекарственного средства в виде фармацевтической субстанции.

ТЕХНОЛОГИЯ СОХРАНЕНИЯ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА ОПУХОЛЕВЫХ И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ПОИСК БАКТЕРИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ОПУХОЛИ)

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»

Проектная команда: Кравченко А.Б., Ковалев М.С.[1], Мощин О.А.[2], Ковшин И.Г.[3], Джавоян А.А.[4], Никитика Н.Н.[5]

1. Старший лаборант;
2. Лаборант;
3. Старший лаборант, студент;
4. Старший лаборант, студент;
5. Заведующая лабораторией, старший преподаватель.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Исследование взаимосвязи между микробиомом и его хозяином-человеком в норме и при патологии основано на обнаружении и мониторинге микробных сообществ в биологическом материале в течение периода времени. Проведенные недавно исследования и результаты современных исследований демонстрируют возможность применения таких микробных профилей в качестве биомаркеров, обладающих прогностической и диагностической ценностью.

На сегодняшний день, несмотря на большое количество полученных результатов, видно, что исследования опухолей практически всегда проводилось отдельно от исследования ее микробиологической составляющей. Однако самые последние исследования показывают, что опухолевое микроокружение нельзя рассматривать без его микробиологической составляющей. К настоящему времени уже получено достаточное количество данных, подтверждающих тесную связь между злокачественными новообразованиями и хроническим воспалением в результате бактериальной инфекции. Появляется все больше исследований, доказывающих этиологическую роль бактериальных факторов, вовлеченных в патогенез многих инфекционных и неинфекционных, в том числе опухолевых, заболеваний. На данный момент не существует решений, которые могли бы на основе структуры микробиоты опухолевой ткани прогнозировать исход заболевания и эффективность лечения. И во многом этому способствуют ограничения, связанные с недостатком материала и информации для проведения исследований.

В процессе сбора, транспортировки, хранения материала необходимо стабилизировать суммарную нуклеиновую кислоту в биологических образцах так, чтобы нуклеиновая кислота не деградировала в процессе манипуляций с образцом, транспортирования и хранения. Стандартная практика для минимизации деградации нуклеиновой кислоты в биологических образцах заключается в транспортировании целых образцов или их частей на сухом льду в исследовательские лаборатории, в которых образцы оттаивают и их немедленно обрабатывают либо хранят в замороженном состоянии. Затраты, необходимые для обеспечения

заморозки собранных образцов, хранения образцов в замороженном состоянии в процессе транспортирования в лабораторию и хранения образцов в оптимальных условиях перед анализом, вызывают значительные проблемы и риски, в особенности при применении для крупномасштабного и популяционного скрининга.

Второй проблемой является процесс контаминации образцов в процессе сбора, транспортировки, хранения. Используемые на сегодняшний день способы сбора и транспортирования образцов в условиях, в которых образцы потенциально могут быть контаминированными, несовместимы со стабилизацией микробиома. Неспособность надлежащим образом стабилизировать микробном в процессе сбора, транспортирования, обработки и анализа образца вызывает риск затруднения понимания биологического и клинического значения профиля микробиома.

Для сложных образцов, таких как ткани опухоли и условно здоровой ткани, также необходимо обеспечить механические или физические средства немедленного перемешивания образцов с композицией в момент сбора. Быстрая гомогенизация и полное разрушение свежесобранного биологического образца обеспечивало бы стабилизацию НК в образце в течение длительных периодов времени при температуре окружающей среды. Следовательно, необходимы надлежащие преданалитические процедуры для обеспечения наилучшего представления профиля микробиома в лаборатории.

Новизна проекта состоит в разработке преданалитических процедур и способа сохранения микробиома в материале для обеспечения наилучшего представления профиля микробиома в лаборатории.

Основная идея проекта – подбор композиции, способа и набора для стабилизации нуклеиновой кислоты, содержащейся в биологическом образце (ткани опухоли).

Разработка надежного способа манипуляции с образцом, и композиции, которая позволяет получить и сохранить нуклеиновые кислоты каждого образца

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способность опухоли к трансформации в злокачественную и метастазирование в значительной степени зависят от влияния на нее микробиологической составляющей. Микробиологическое окружение опухоли развивается из нормальной микробиологической флоры под воздействием канцерогенных факторов. Микроорганизмы, составляющие нормальную микробиологическую флору органа, могут вносить свой вклад в развитие уже сформировавшихся опухолей как путем непосредственного влияния на опухолевые клетки, так и посредством влияния на опухолевое микроокружение. Воспалительный фон, который способна создавать микробиота органа, на фоне факторов «хозяина» и внешней среды со временем может участвовать в возникновении опухолей. По данным литературы, хроническое воспаление приводит к усилению воздействия на клетки провоспалительных медиаторов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли и др. и активации сигнального пути Wnt с прогрессированием мутаций в генах-супрессорах опухолей, протоонкогенах, генах репарации ДНК и повышению риска канцерогенеза [Meng, Changting et al., 2018]. Некоторые авторы указывают на необходимость установления значения микробиоты органа в канцерогенезе опухолей и разработке технологии прогнозирования развития злокачественного процесса и метастазирования.

По данным литературы, исследования опухолевой стромы проводились отдельно от исследований ее микробиологической составляющей. Однако самые последние исследования показывают, что опухолевое микроокружение нельзя рассматривать без его микробиологической составляющей.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Багиров Н.С., Петухов И.Н., Дмитриев Н.В., Григорьевская З.В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1: 56-69
2. М.А. Пальцев, Н.Н. Белушкина, Е.А. Чабан. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации//ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение № 2 2015, С. 48-54ю
3. Пальцев М.А. Персонифицированная медицина //Наука в России. 2011. № 1. С. 12-17.
4. Maurice C, Haiser H, Turnbaugh P. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. Cell. 2013;152:39–50
5. http://www.epmanet.eu/
6. http://government.ru/docs/7257/
7. https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12730?locale=ru_RU
8. https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12730?locale=ru_RU
9. http://www.hse.ru/data/2014/07/15/1312463362/Medicine.pdf).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КАЧЕСТВЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ НА ОСНОВЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА И МЕТААНАЛИЗА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Красова Е.К.[1], Оковитый С.В.[2]

1. Аспирант 1 курса;

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доказательная медицина представляет собой раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных [1]. Основная цель внедрения принципов доказательной медицины в практику здравоохранения – оптимизация качества оказания медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности, стоимости и других значимых факторов [2]. Оптимизация аналитической оценки доказательной информации может быть проведена при помощи систематического обзора и мета-анализа. Данные методы занимают вершину в иерархии доказательств.

В связи с огромным количеством доклинических и клинических исследований в области применения сукцинатсодержащих препаратов в качестве нейропротекторов, отсутствием количественной оценки степени согласованности или расхождения результатов исследований, перспективным представляется проведение систематических обзоров и мета-анализа в этой области.

Неврологические расстройства занимают одно из лидирующих мест по показателю DALY, а также являются второй причиной смерти во всем мире. Так, на 2016 год эта группа патологий была зарегистрирована у 276 млн людей, а общее число умерших за последние три десятилетия увеличилось на 61% [3,4]. Кроме того, отмечается тенденция к омоложению и росту числа неврологических расстройств [5].

Под процессом нейропротекции понимают любую стратегию лечения, направленную на защиту клеток головного мозга от гибели в результате ишемии, то есть предотвращающую, останавливающую или замедляющую повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы. Среди фармакологических средств, используемых для нейропротекции и улучшения восстановления неврологических функций, традиционно обсуждаемыми являются органопрепараты, антигипоксанты и ноотропы [6].

Лекарственная терапия, направленная на нейропротекцию и улучшение восстановления неврологических функций, согласно клиническим рекомендациям по лечению ишемического инсульта и черепно-мозговой травме, включает в себя сукцинатсодержащие препараты: Инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота (Цитофлавин) (уровень убедительности рекомендаций В), Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) (уровень убедительности рекомендаций А).

Стоит отметить, что данные рекомендации основаны на очень ограниченном количестве исследований: для цитофлавина – четыре исследования, из которых два – многоцентровые рандомизированные [7,8], два – открытые рандомизированные контролируемые исследования [9,10]; для мексидола имеются данные двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследоаний [11,12].

Актуальность данного проекта заключается в том, что на сегодняшний день имеется лишь один мета-анализ [13] (проведен методологически некорректно) и пять систематических обзоров, направленных на оценку эффективности и безопасности применения отдельных сукцинатсодержащих препаратов в терапии различных патологий. Из них:

1 – посвящен интенсивной терапии эндогенных и экзогенных интоксикаций различной этиологии [14];

1 – посвящен диабетической периферической нейропатии [15];

1 – посвящен хронической ишемии головного мозга [16];

2 – посвящены патологии печени различного генеза [17, 18].

Научная новизна проекта заключается в получении новых данных, основанных на доклинических и клинических исследованиях, с целью оценки эффективности и безопасности применения сукцинатсодержащих препаратов в терапии неврологических расстройств, в частности, ишемических инсультов и черепно-мозговых травм.

Данные о подобных исследованиях не зарегистрированы в системе PROSPERO.

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности сукцинатсодержащих препаратов в качестве нейропротекторов на основе систематического обзора и мета-анализа.

Задачи исследования:

Провести поиск материалов по ключевым словам в поисковых системах официального реестра клинических исследований Минздрава России, международного реестра клинических исследований, Pubmed, MEDLINE, e-library, РИНЦ.

Составить и зарегистрировать протокол исследования в системе PROSPERO.

Провести систематических обзор по выбранным публикациям, после скрининга и экстракции данных.

Провести мета-анализ для оценки клинической эффективности и безопасности применения сукцинатсодержащих препаратов при неврологических заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение систематического обзора с последующей мета-аналитической оценкой позволит построить объективную тактику лечения у пациентов с неврологическими расстройствами различной этиологии, а также рассмотреть вопрос рационального расходования средств (фармакоэкономические показатели), выделенных на терапию.

По результатам планируемого систематического обзора будет дана количественная оценка степени согласованности или расхождения результатов по определению эффективности и безопасности сукцинатсодержащих препаратов как нейропротекторов при неврологических расстройствах, полученных в разных исследованиях.

Полученные данные позволят:

Сделать вывод о достоверности сведений (исследования проведены в соответствии со всеми правилами и принципами /нет)

Оценить и найти систематические ошибки в исследованиях.

Определить новые закономерности в исследованиях, которые ранее не были зафиксированы.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. The Cochrane database of systematic reviews. — London: BMJ Publishing Group and Update Software, 1995. — 260 p
2. Калинин А.Л., Литвин А.А, Тризна Н.М., Использование данных доказательной медицины в клинической практике (обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии. 2008; 2 (16): 27-32.
3. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurology.2019; 18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
4. Feigin V.L. The Evolution of Neuroepidemiology: Marking the 40-Year Anniversary of Publishing Studies on Epidemiology of Neurological Disorders. Neuroepidemiology. 2022;56(1):2-3. doi: 10.1159/000521586.
5. Feigin V.L. et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. Lancet Neurology. 2020;19(3):255-265. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30411-9.
6. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. Experimental Neurology. 2021;335:113518. DOI:10.1016/j.expneurol.2020.113518.
7. Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование). Врач. 2006; (1): 60–65
8. Odinak MM, Skvortsova VI, Vozniuk IA, Rumiantseva SA, Stakhovskaia LV, Klocheva EG, Novikova LB, Ianishevskiĭ SN, Golokhvastov SIu, Tsygan NV.Efficacy of cytoflavin in patients in the acute ischemic stroke Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2010;110 (12):29-36.
9. Сазонов И.Э., Кудинов А.А., Федотова Е.П. Изучение дозозависимого эффекта цитофлавина в терапии острого периода ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии.2017; 2: 64-67. doi: 10.17116/jnevro20171172164-67.
10. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К., Батоцыренов Б.В., Харитонова Т.В. Мультимодальное действие цитофлавина при остром мозговом инсульте, развившемся на фоне метаболического синдрома. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(12):44 47. DOI: 10.17116/jnevro201611612144-47
11. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журн. невропатол. и психиатр 2006; 18: 47–54
12. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. The results of a randomized double-blind multicenter, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of Mexidol during long-term sequential therapy in patients in the acute and early recovery periods of hemispheric ischemic stroke (EPICA). Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2017;117(3):55-65.
13. Mazin P. V. et al. Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017;117(3):28-39. doi: 10.17116/jnevro20171173128-39.
14. Kharitonova T. PROSPERO 2016 CRD42016046578. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42016046578

15. Çakici N. et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med. 2016;33(11):1466-1476.doi: 10.1111/dme.13083.
16. Журавлева М.В., Городецкая Г.И., Резникова Т.С., Васюкова Н.С., Архипов В.В., Сереброва С.Ю. Метааналитическая оценка клинической эффективности комплексного метаболического нейропротектора у больных с хронической ишемией головного мозга. Антибиотики и Химиотерапия. 2021;66(9-10):39-53. oi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-39-53]
17. Мазина Н. К., Мазин П. В. Метааналитический подход к оценке клинической эффективности инфузионного сукцинатсодержащего препарата ремаксола при патологии печени разного генеза. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60(11-12): 3-9
18. Мазина Н. К., Мазин П.В. Суханов Д.С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. Терапевтический архив. 2013; 85(1):56-61.
19. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Мета-анализа и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR. Медицинские технологии. Оценка и выбор.2016; 1: 10-16

SCORAD: SCORING ATOPIC DERMATITIS

Организация: Белорусский государственный медицинский университет

Проектная команда: Кривоносова М. В., Дрозд М.А., Ладутько А.С., Слуцкая Е.А., Карпочева К.А., Безденко Э.Х., Полховская Ю.А.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит – это хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся повторяющимися экзематозными высыпаниями и интенсивным зудом. Это заболевание влияет на людей всех возрастов и этнических групп, оказывает значительное психосоциальное воздействие на пациентов и их родственников и является основной причиной глобальной нагрузки от кожных заболеваний. Атопический дерматит связан с повышенным риском развития некоторых коморбидностей, включая пищевую аллергию, астму, аллергический ринит и психические расстройства [1].

Распространенность атопического дерматита в детской популяции США достигла 17,2%, у детей в Европе – 15,6%, в Японии – 24%, что отражает неуклонный рост частоты выявления в течение последних трех десятилетий. Частота атопического дерматита значительно выше у жителей экономически развитых стран. Распространенность симптомов атопического дерматита в различных регионах Российской Федерации демонстрирует увеличение в 1,9 раза в детской популяции в течение последних 5 лет [2].

В настоящее время наиболее часто используемым инструментом измерения в клинической практике является SCOring Atopic Dermatitis (ScorAD). Однако у ScorAD есть следующие недостатки: требует много времени – расчет ScorAD обычно занимает около 7-10 минут на пациента, что создает большую нагрузку на дерматологов, и несогласованность из-за сложности расчета ScorAD, даже хорошо обученные дерматологи могут давать разные оценки для одного и того же случая [3].

Целями данного исследования явились обзор использования искусственного интеллекта для оценки интенсивности поражения кожи у пациентов с атопическим дерматитом и разработка решения для использования нейросетей в оценке пораженной кожи белорусских и российских пациентов, повышение качества оказываемой медицинской помощи этим пациентам на амбулаторном и стационарном этапе, а также при последующем наблюдении.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Были проанализированы данные научных статей, в которых использовались нейросети для оценки интенсивности кожных заболеваний. Поиск исследований осуществлялся в базах данных PubMed (Medline), Scopus (Web of Science), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, ClinicalTrials.gov, Elibrary и Реестра Республиканской научной медицинской библиотеки.

В 1993 году дерматологами были разработаны формулы для количественной оценки интенсивности атопического дерматита, самой часто используемой на данный момент является индекс ScorAD (Scoring atopic dermatitis), который состоит из 3 компонентов: A – площадь пораженной кожи, в %; B – сумма баллов объективных признаков (эритема, отек,

мокнутие, экскориации, лихенификация, сухость) и С – сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна) (рисунок 1).

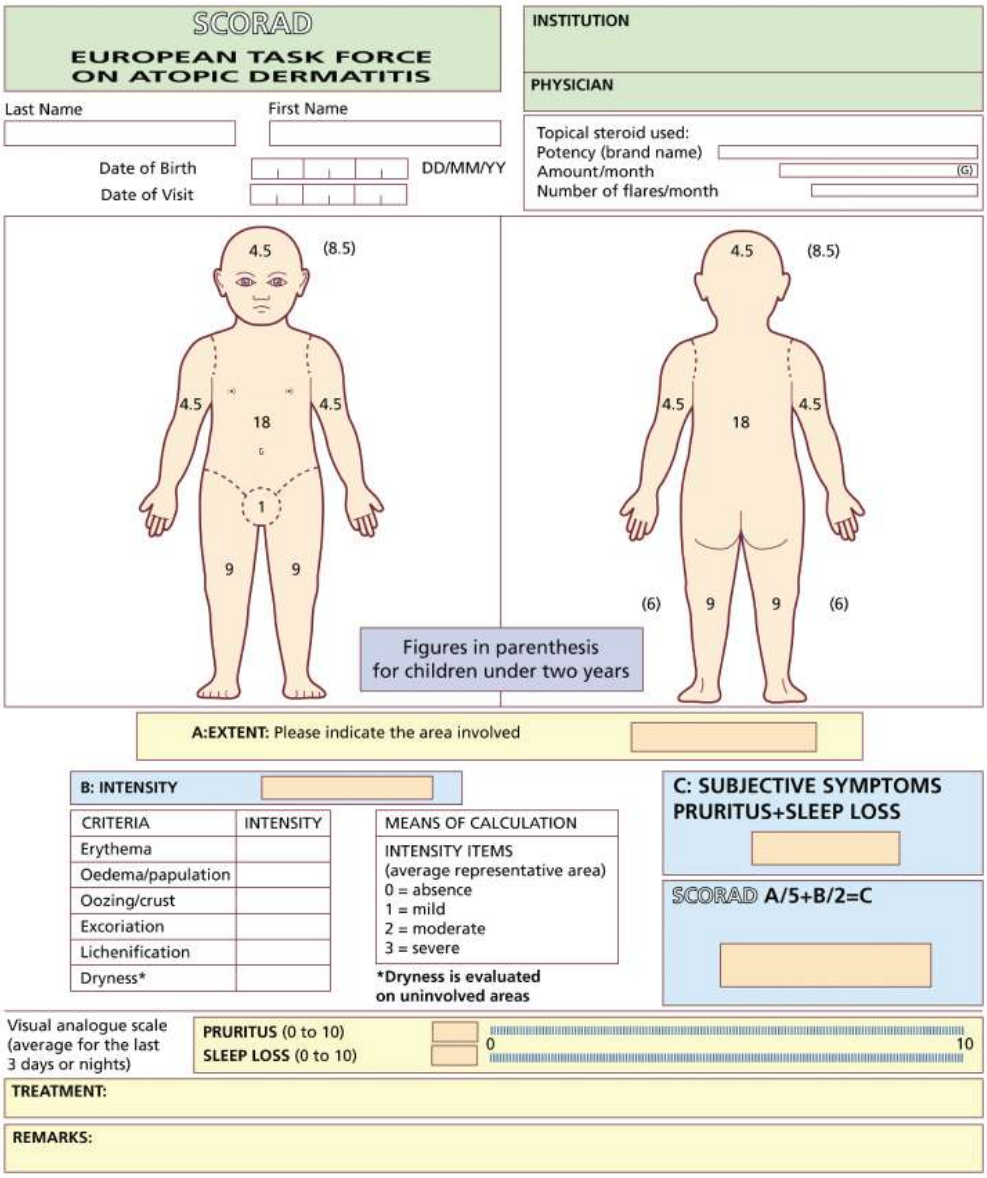


Рисунок 1 — Опросник ScorAD, заполняется вручную.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам проведенного исследования:

1. Искусственный интеллект возможно использовать для рутинного подсчета ScorAD.

2. Совпадение оценки пораженной кожи нейросетью и разными врачами-дерматологами не имеет больших статистических отличий.

Направления использования результатов.

1. Выявление силы корреляций между тяжестью атопического дерматита и воздействия на пациентов различных триггеров;

2. Систематизация данных нейросетью для использования в качестве инструмента контроля интенсивности атопического дерматита при испытаниях новых препаратов для лечения атопического дерматита;

3. Внедрение нейросетей для снижения частоты обострений атопического дерматита, улучшение качества сна и жизни у таких пациентов;

4. Внедрение нейросетей для снижения резистентности к гормональным препаратам среди пациентов с атопическим дерматитом.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Atopic dermatitis / Sinéad M Langan [et al.] // The Lancet – 2020. – Vol. 396. – P. 291–360.
2. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Кубанова А. А., Ильина Н. И., Курбачева О. М., Вишнева Е. А., Новик Г. А., Петровский Ф. И., Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н., Алексеева А. А., Селимзянова Л. Р., Левина Ю. Г., Эфендиева К. Е., Вознесенская Н. И. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 279–294. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566
3. Automatic SCOring of Atopic Dermatitis Using Deep Learning: A Pilot Study / Alfonso Medela [et al.] // Methods & New technology. – 2022. – Vol. 2. – P. 238–249.
4. A cascaded deep convolution neural network based CADx system for psoriasis lesion segmentation and severity assessment / Manoranjan Dash [et al.] // Applied Soft Computing. – 2020. – Vol. 91. – P. 196–240.
5. Pal A, Chaturvedi A, Garain U, Chandra A, Chatterjee R. // Severity grading of psoriatic plaques using deep CNN based multi-task learning. // Paper presented at: 23rd International Conference on Pattern Recognition (ICPR). 4–8 December 2016; Cancun, Mexico.

ФОКУСИРОВАННЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Организация: СЗГМУ им И.И. Мечникова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Проектная команда: Крюкова Т.Е, Иова А.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В современной нейропедиатрии к наиболее частым и опасным болезням головного мозга относятся состояния, которые сопровождаются структурными внутричерепными изменениями (СВИ). Снижение смертности и инвалидности в этой наиболее тяжелой группе детей в значительной мере определяется их ранней диагностикой (например, внутричерепных гематом, гидроцефалии, опухолей). СВИ могут долго протекать без клинических проявлений, поэтому КТ или МРТ им не проводится. Кроме этого, у детей повышен риск онкологических осложнений после КТ, младшим детям для МРТ необходим наркоз, а стандартная чрезродничковая ультрасонография (УС) у детей с открытым родничком не обеспечивает визуализации всего внутричерепного пространства. Появление способа «транскраниальной ультрасонографии» (ТУС) позволило частично решить перечисленные проблемы. Однако цена и размеры УС приборов, а также невозможность участия эксперта в интерпретации полученных данных, привели к тому, что эта перспективная технология применялась только ограниченным числом детских неврологов и нейрохирургов.

Появление и быстрое совершенствование портативных УС приборов на базе смартфонов привело к их быстрому распространению в различных разделах медицины (например, профилактической, неотложной, военной и даже космической) с исследованием многих органов, кроме головного мозга. Особое значение эти системы имеют для таких технологий, как FAST и PoCUS.

Нами впервые начато изучение возможностей применения карманных УС аппаратов в нейромедицине в 2021 году. Для оценки перспектив смартфон-нейроскопов, необходимо продолжение работ в этом направлении.

Цель. Уточнить возможности и перспективы проведения транскраниальной ультрасонографии у детей различных возрастных групп с помощью портативных (карманных) систем базе смартфона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время появилось новое поколение УС систем на базе смартфонов (планшетов), которые можно отнести к карманным цифровым нейроскопам. Они являются наиболее перспективными для реализации принципов PoCUS в нейропедиатрии. Проведение дальнейших исследований, в том числе с оценкой возможностей других УС систем, основанных на смартфонах, позволят уточнить их перспективы в практической нейропедиатрии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Иова А.С., Крюкова Т.Е. Карманный нейроскоп на базе смартфона (новые перспективы Neuro-PoCUS)// Лучевая диагностика и терапия. - № S (14), 2023 - С. 195-196.
2. Карманный нейроскоп на базе смартфона (новые возможности PoCUS в нейрохирургии) А.С. Иова, Е.Ю. Крюков, Сотников С.А. с соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова, Том XV , 2023- С. 122-123

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ НА ВРАЧЕБНОМ (ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ) УЧАСТКЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Крякова М.Ю.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы здравоохранения Российской Федерации. От уровня развития системы оказания самого массового вида медицинской помощи, ее доступности и качества во многом зависит медико-демографическая ситуация в стране, тенденции повышения продолжительности жизни населения, мотивация и формирование приверженности населения к здоровому образу жизни.

Развитие сети медицинских организаций и их структурных подразделений, материально-техническое оснащение и внедрение новых медицинских технологий, подготовка квалифицированных кадров в здравоохранении и наращивание кадрового потенциала безусловно являются необходимыми условиями обеспечения населения медицинской помощью. Однако, несмотря на реализуемые мероприятия, в первичном звене здравоохранения сохраняются следующие проблемы: дефицит и дисбаланс кадров, текучесть кадров, проблемы привлечения и удержания кадров на рабочих местах, рост и большая вариативность коэффициента совместительства медицинских работников, увеличение нагрузки на врачей-терапевтов участковых; нерациональное использование рабочего времени врача-терапевта участкового как в структуре амбулаторного приема пациента, так и в структуре рабочей смены; привлечение к выполнению некоторых видов работ на участке специалистов с более высоким уровнем образования; снижение престижа профессии врача-терапевта участкового и медицинской сестры участковой.

Практика отечественного и зарубежного здравоохранения показывает, что к основополагающим направлениям развития здравоохранения относится рационализация форм организации оказания медицинской помощи, которая способна дать значительную медико-экономическую эффективность. Обеспеченность системы здравоохранения медицинскими кадрами определяет ее доступность и опосредованно влияет на качество оказания медицинской помощи. Эффективность труда медицинского персонала, наряду с обеспечением медицинских организаций квалифицированными кадрами, активным внедрением цифровых технологий в здравоохранение, совершенствованием материально-технического оснащения медицинских организаций в том числе влияет на результативность работы всей системы здравоохранения. Поэтому задачи, стоящие сегодня перед организаторами здравоохранения всех уровней, диктуют необходимость пересмотра организационных технологий оказания ПМСП.

Научная новизна исследования заключается в научном обосновании бригадной формы организации труда на терапевтическом участке; разработке пошагового алгоритма перехода к бригадной форме организации труда на локальном и региональном уровнях; изучении рисков и сдерживающих факторов внедрения бригадной формы организации труда на локаль-

ном уровне, тиражирования – на региональном и федеральном уровнях; обосновании необходимости пересмотра потребности в медицинских кадрах на локальном уровне.

Цель исследования – усовершенствование организации оказания ПМСП на врачебном терапевтическом участке путем внедрения новых организационных технологий. Основной инструмент достижения цели предлагаемого проекта – внедрение бригадной формы организации труда на терапевтических участках, при этом участковая бригада является функциональной единицей.

Существующие организационные решения. С целью снижения нагрузки на врача-терапевта участкового, повышения доступности услуг ПМСП организуют работу кабинетов неотложной медицинской помощи (осуществляется прием пациентов без предварительной записи в случае невозможности направления пациента к лечащему врачу непосредственно в момент обращения в медицинскую организацию), кабинетов выписки льготных лекарственных препаратов, кабинетов (отделений) медицинской профилактики, формируют выездные бригады для обслуживания вызовов врача на дом (из дежурных врачей-терапевтов участковых или фельдшеров); в ряде случаев в медицинских организациях сокращают время на амбулаторный прием пациента (первичный) до 10-12 мин с целью увеличения пропускной способности на участке в течение рабочей смены. Однако данные решения не всегда носят научно обоснованный характер, применяются без учета анализа исходной ситуации, без проведения оценки экономической эффективности. Ряд организационных решений приводит к фактической отмене территориально-участкового принципа оказания ПМСП.

В 2014 году Минздравом России утвержден план мероприятий по расширению функций специалистов со средним медицинским образованием (приказ Минздрава России от 25.06.2014 № 309), однако по итогам реализации пилотных проектов какие-либо организационные решения не нашли отражения в нормативных правовых актах и не получили широкого распространения в медицинских организациях субъектов Российской Федерации. В том числе анализ нормативных правовых актов показал, что «расширение» функций медицинских сестер происходит в рамках компетенции и в соответствии с базовым уровнем подготовки.

В настоящее время продолжается изучение вопросов перераспределения функций между врачебным и средним медицинским персоналом, привлечения специалистов без медицинского образования к работе в первичном звене здравоохранения.

Анализ нормативных правовых актов. В соответствии со статьей 33 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» ПМСП, являясь основой системы здравоохранения, включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, наблюдению за течением беременности, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения.

В соответствии с Положением об организации оказания ПМСП взрослому населению, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 № 543н, и Порядком оказания медицинской помощи по профилю «терапия», утвержденным приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 923н, стандартной моделью организации оказания ПМСП на врачебном (терапевтическом) участке является совместная работа врача-терапевта участкового и медицинской сестры участковой, соотношение врачебного и среднего медицинского персонала на врачебном терапевтическом участке определено как 1:1,5 и 1:1 соответственно. Рекомендуемым соотношением врачебного и среднего медицинского персонала, по мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является 1:4.

В соответствии с приказами Минздрава России от 07.12.2005 № 765 «Об организации деятельности врача-терапевта участкового» и от 21.06.2006 № 490 «Об организации деятельно-

сти медицинской сестры участковой» в функции врача-терапевта участкового и медицинской сестры участковой входит широкий круг мероприятий (таблица 1).

Таблица 1 — Функции врача-терапевта участкового и медицинской сестры участковой.

№ п/п	Функции врача-терапевта участкового (приказ Минздрава России от 07.12.2005 № 765)	Функции медицинской сестры участковой (приказ Минздрава России от 21.06.2006 № 490)
1.	Формирует врачебный (терапевтический) участок из прикрепленного к нему населения	Формирует совместно с врачом-терапевтом участковым врачебный (терапевтический) участок из прикрепленного к нему населения, ведет персональный учет, информационную (компьютерную) базу данных состояния здоровья обслуживаемого населения, участвует в формировании групп диспансерных больных
2.	Осуществляет санитарно-гигиеническое образование, консультирует по вопросам формирования здорового образа жизни	Проводит мероприятия по санитарно-гигиеническому воспитанию и образованию обслуживаемого населения, консультирует по вопросам формирования здорового образа жизни
3.	Осуществляет профилактические мероприятия по предупреждению и снижению заболеваемости, выявление ранних и скрытых форм заболеваний, социально значимых болезней и факторов риска, организует и ведет школы здоровья	Осуществляет профилактические мероприятия по предупреждению и снижению заболеваемости, выявление ранних и скрытых форм заболеваний, социально значимых болезней и факторов риска, организует и ведет занятия в школах здоровья
4.	Изучает потребности обслуживаемого им населения в оздоровительных мероприятиях и разрабатывает программу проведения этих мероприятий	Изучает потребности обслуживаемого населения в оздоровительных мероприятиях и разрабатывает программу проведения этих мероприятий
5.	Осуществляет диспансерное наблюдение пациентов, в том числе имеющих право на получение набора социальных услуг, в установленном порядке	Осуществляет диспансерное наблюдение больных, в том числе имеющих право на получение набора социальных услуг, в установленном порядке
6.	Организует и проводит диагностику и лечение различных заболеваний и состояний, в том числе восстановительное лечение пациентов в амбулаторных условиях, дневном стационаре и стационаре на дому	Организует проведение диагностики и лечения заболеваний и состояний, в том числе восстановительного лечения больных в амбулаторных условиях, дневном стационаре и стационаре на дому

№ п/п	Функции врача-терапевта участкового (приказ Минздрава России от 07.12.2005 № 765)	Функции медицинской сестры участковой (приказ Минздрава России от 21.06.2006 № 490)
7.	Оказывает неотложную медицинскую помощь пациентам при острых заболеваниях, травмах, отравлениях и других неотложных состояниях в амбулаторных условиях, дневном стационаре и стационаре на дому	Оказывает неотложную доврачебную медицинскую помощь больным при острых заболеваниях, травмах, отравлениях и других неотложных состояниях в амбулаторных условиях, дневном стационаре и стационаре на дому
8.	Направляет пациентов на консультации к специалистам, в том числе для стационарного и восстановительного лечения по медицинским показаниям	Оформляет направление больных на консультации к врачам-специалистам, в том числе для стационарного и восстановительного лечения по медицинским показаниям
9.	Организует и проводит противоэпидемические мероприятия и иммунопрофилактику в установленном порядке	Проводит мероприятия по профилактике инфекционных заболеваний, организует и проводит противоэпидемические мероприятия и иммунопрофилактику в установленном порядке
10.	Проводит экспертизу временной нетрудоспособности в установленном порядке и оформляет документы для направления на медико-социальную экспертизу	Оформляет документацию по экспертизе временной нетрудоспособности в установленном порядке и документы для направления на медико-социальную экспертизу
11.	Выдает заключение о необходимости направления пациентов по медицинским показаниям на санаторно-курортное лечение	Оформляет заключение о необходимости направления пациентов по медицинским показаниям на санаторно-курортное лечение
12.	Взаимодействует с медицинскими организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения, страховыми медицинскими компаниями, иными организациями	Взаимодействует с медицинскими организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения, страховыми медицинскими компаниями, иными организациями
13.	Организует совместно с органами социальной защиты населения медико-социальную помощь отдельным категориям граждан: одиноким, престарелым, инвалидам, хроническим больным, нуждающимся в уходе	Организует совместно с органами социальной защиты населения медико-социальную помощь отдельным категориям граждан: одиноким, престарелым, инвалидам, хроническим больным, нуждающимся в уходе
14.	Руководит деятельностью среднего медицинского персонала, осуществляющего первичную медико-санитарную помощь	Руководит деятельностью младшего медицинского персонала, осуществляющего первичную медико-санитарную помощь

№ п/п	Функции врача-терапевта участкового (приказ Минздрава России от 07.12.2005 № 765)	Функции медицинской сестры участковой (приказ Минздрава России от 21.06.2006 № 490)
15.	Ведет медицинскую документацию в установленном порядке, анализирует состояние здоровья прикрепленного населения и деятельность врачебного участка	Ведет медицинскую документацию в установленном порядке, анализирует состояние здоровья прикрепленного населения и деятельность врачебного (терапевтического) участка
16.		Проводит доврачебные осмотры, в том числе профилактические, с записью в медицинской карте амбулаторного больного
17.		Обеспечивает врача-терапевта участкового необходимыми медикаментами, стерильными инструментами, спецодеждой
18.		Организует амбулаторный прием врача-терапевта участкового, подготавливает к работе приборы, инструменты, обеспечивает бланками рецептов, направлений

Также результаты анализа профессионального стандарта «Медицинская сестра/медицинский брат», утвержденного приказом Минтруда России от 31.07.2020 № 475н, показывают, что медицинская сестра может выполнять работу непосредственно с пациентом:

- проводить оценку функциональной активности и самостоятельности пациента в самообслуживании, передвижении, общении; выявлять потребность в посторонней помощи и сестринском уходе;
- выполнять медицинские манипуляции при оказании медицинской помощи пациенту;
- выявлять факторы риска падений, развития пролежней, осуществлять профилактику пролежней, контактного дерматита, включая позиционирование и перемещение в постели, передвижение и транспортировку пациента с частичной или полной утратой способности самообслуживания, передвижения и общения;
- проводить динамическое наблюдение за показателями состояния здоровья пациента с последующим информированием лечащего врача;
- контролировать выполнение пациентами приема лекарственных препаратов, применения медицинских изделий, двигательного режима и лечебного питания по назначению лечащего врача;
- проводить обучение пациента (его законных представителей) и лиц, осуществляющих уход, приемам ухода и самоухода, консультирование по вопросам ухода и самоуход;
- оказывать медицинскую помощь в неотложной форме при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, отравлениях, травмах;
- проводить оценку интенсивности и характера болевого синдрома с использованием шкал оценки боли;
- проводить мероприятия по санитарно-гигиеническому просвещению населения, индивидуальное и групповое консультирование населения по вопросам профилактики заболеваний;

- проводить работы по формированию и реализации программ здорового образа жизни, в том числе программ снижения потребления алкоголя и табака, предупреждения и борьбы с немедицинским потреблением наркотических средств и психотропных веществ;
- выполнять работы по проведению профилактических медицинских осмотров населения, по диспансеризации населения с учетом возраста, состояния здоровья, профессии, по диспансерному наблюдению пациентов при хронических заболеваниях и (или) состояниях;
- выполнять работы по проведению иммунопрофилактики инфекционных заболеваний в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и по эпидемическим показаниям;
- выявлять заболевших инфекционным заболеванием, контактных с ними лиц и подозрительных на заболевания инфекционными болезнями и выполнять работы по проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий при регистрации инфекционных заболеваний.

В текущей ситуации с организацией оказания ПМСП выполнение медицинской сестрой участковой самостоятельной работы по оказанию медицинской помощи пациентам, профилактической работе с пациентами с последующим информированием лечащего врача – врача-терапевта участкового – технологически невозможно. В структуре рабочей смены врача-терапевта участкового продолжительностью 7,8 часов на амбулаторный прием пациентов по предварительной записи выделено 6 часов (продолжительность амбулаторного приема регламентирована приказом Минздрава России от 02.06.2015 № 290н), на обслуживание вызовов врача на дом 1,8 часов (регламентированные нормативы времени на прием на дому не утверждены, с учетом перехода медицинского работника от медицинской организации на участок, между адресатами на участке выделяют 30 мин. на прием одного пациента на дому). Медицинская сестра работает на амбулаторном приеме с врачом в одном кабинете и выполняет назначения врача пациентам на дому (внутримышечные или внутривенные инъекции).

С целью изучения текущей ситуации с организацией работы на врачебном терапевтическом участке в конкретных медицинских организация были проведены фотохронометражные наблюдения за работой врача-терапевта участкового и медицинской сестры участковой в параллели с использованием разработанной под задачи проекта библиотекой действий, составлена маршрутизация пациентов в зависимости от повода обращения в медицинскую организацию (в частности – в зависимости от повода обращения к врачу-терапевту участковому), проведено картирование процессов на врачебном (терапевтическом) участке.

Анализ полученных данных показал, что у врача недостаточно времени во время амбулаторного приема на консультативную работу с пациентами; медицинская сестра участковая на приеме с врачом занимается оформлением медицинской документации, часть времени не загружена или используется для оформления медицинской документации, не связанной с приемом текущего пациента или иной организационно-методической работой. Время в структуре рабочей смены на организационно-методическую работу и работу с медицинской документацией не выделено, в связи с чем врач и медицинская сестра занимаются этой работой в случае неявок пациентов или при отсутствии необходимости оказания медицинской помощи пациентам на дому.

Вместе с тем, в соответствии с пунктом 20 Положения об организации оказания ПМСП взрослому населению, утвержденному приказом Минздравсоцразвития России от 15.05.2023 № 543н, «в зависимости от конкретных условий оказания первичной медико-санитарной помощи населению в целях обеспечения ее доступности могут формироваться постоянно действующие медицинские бригады, состоящие из врача-терапевта участкового, фельдшеров,

акушеров и медицинских сестер, с распределением между ними функциональных обязанностей по компетенции, исходя из установленных штатных нормативов, предназначенных для расчета количества должностей, предусмотренных для выполнения медицинской организацией возложенных на нее функций». Также, в соответствии с приказами Минздрава России от 15.05.2023 № 543н и от 11.12.2021 № 1317н, с целью выполнения работ (услуг) по сестринскому делу при оказании медицинской помощи предусмотрена организация кабинетов доврачебной помощи и проведение медицинской сестрой самостоятельных приемов пациентов по компетенции.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 23.03.2012 № 252н, предусмотрена возможность привлечения фельдшеров к работе в медицинских организациях, оказывающих ПМСП, в случае неукомплектованности участков врачебными кадрами.

Таким образом, в рамках законодательства возможно внедрение бригадной формы организации труда непосредственно на врачебном терапевтическом участке в зависимости от конкретных условий оказания ПМСП с привлечением специалистов с различным уровнем образования для работы на врачебном терапевтическом участке с целью максимально эффективного использования труда медицинских работников. В том числе формирование бригады непосредственно на участке позволит сохранить территориально-участковый принцип оказания медицинской помощи, наличие постоянного лечащего врача-терапевта участкового, медицинской сестры участковой, что в свою очередь может способствовать выстраиванию доверительных отношений между пациентами и медицинскими работниками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повысить доступность первичной медико-санитарной помощи для населения можно как за счет экстенсивного (наращивание численности медицинских кадров), так и за счет интенсивного подхода путем внедрения новых организационных технологий. Второй путь представляется более перспективным, так как не требует временного лага, дополнительных финансовых затрат и позволяет в полной мере учесть все региональные особенности.

Внедрение бригадной формы организации труда позволяет создать условия для максимальной реализации профессиональных возможностей врачей-терапевтов участковых, фельдшеров, медицинских сестер участковых; повысить мотивацию медицинского персонала к работе в первичном звене здравоохранения за счет соответствия распределения функций между членами участковой бригады уровням их подготовки.

Экономическая эффективность может быть получена за счет:

- уменьшения суммарной стоимости подготовки персонала вследствие перераспределения функций работников первичного звена и увеличения среди них доли лиц со средним медицинским и немедицинским образованием;
- уменьшения суммарного времени на подготовку медицинских работников первичного звена, входящих в состав участковых бригад;
- уменьшения затрат медицинских организаций на оплату труда медицинских работников и специалистов без медицинского образования, входящих в состав участковых бригад;
- перераспределения средств фонда оплаты труда за счет уменьшения потребности медицинских организаций во врачебных кадрах.

Практическая значимость реализации проекта состоит в выработке предложений по совершенствованию нормативных правовых актов; выработке методических рекомендаций по переходу на бригадную форму работы с учетом рисков и сдерживающих факторов внедрения

новых организационных моделей, алгоритмов работы медицинского персонала, маршрутизации пациентов.

Проведенное исследование может быть основанием для организаторов здравоохранения всех уровней для использования эффективного кадрового менеджмента в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь взрослому населению.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Организация первичной медико-санитарной помощи: тенденции и перспективы: аналитический доклад / Шишкин С.В., Алмазов А.А., Корнилов М.Н. и др.; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». – М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2022. – 143, [1] с. – 200 экз.
2. Международный опыт моделей первичной медико-санитарной помощи. Экспертный обзор. Е. И. Аксенова, Н. Н. Камынина, Е. О. Короткова – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 57 с.
3. Салагай О.О., Родионова А.Д. Возможности участия средних медицинских работников в оказании помощи по отказу от потребления табака. Профилактическая медицина. 2022;25(10):6-15. https://doi.org/10.17116/profmed2022251016
4. Задворная, О.Л. Проблемы и направления развития первичной медико-санитарной помощи / О.Л. Задворная // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 3. – С. 653-672. – DOI 10.24412/2312-2935-2021-3-653-672.
5. Александрова, О. А. Адаптация врачей к расширению роли медицинских сестер при оказании медицинской помощи / О. А. Александрова, Ю. С. Ненахова, О. Н. Махрова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – № 9-10. – С. 62-69. – DOI 10.26347/1607-2502202109-10062-069. – EDN ONLNNP.
6. Павлов, Ю. И. Комплексная сестринская бригада как структурный элемент мультидисциплинарной команды при ведении пациентов с синдромом диабетической стопы / Ю. И. Павлов, С. В. Лапик // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22. – № 1(105). – С. 109-113. – DOI 10.36361/1814-8999-2021-22-1-109-113.
7. Диспансеризация населения: ожидания и реальность / И. М. Шейман, С. В. Шишкин, В. И. Шевский [и др.] // Мир России. Социология. Этнология. – 2021. – Т. 30. – № 4. – С. 6-29. – DOI 10.17323/1811-038X-2021-30-4-6-29.
8. Руголь, Л.В. Влияние кадрового обеспечения первичной медико-санитарной помощи на эффективность ее деятельности / Л. В. Руголь, И. М. Сон, Л. И. Меньшикова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2020. – Т. 66. – № 3. – С. 10. – DOI 10.21045/2071-5021-2020-66-3-9. – EDN XWPVOA.
9. Мясников, А. О. Первичная медико-санитарная помощь, как базовый элемент системы здравоохранения на современном этапе (основные принципы и Ключевые задачи) / А. О. Мясников, А. Ю. Новиков, М. А. Садовская // The Scientific Heritage. – 2020. – № 43-1(43). – С. 43-48.
10. Петрова Р.Е., Рыбаков О.Ю., Шеяфетдинова Н.А. и др. Нормативно-правовое регулирование рабочего времени медицинских работников: необходимость, возможности и защита прав. Профилактическая медицина. 2020;23(3):20-26. https://doi.org/10.17116/profmed20202303120
11. Шейман И.М. Шевский В.И., Сажина С.В. Приоритет первичной медико-санитарной помощи - декларация или реальность? Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2019; 65(1). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1043/30/lang,ru/. DOI: https://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-1-3.

12. Шейман И.М., Сажина С.В. Кадровая политика в здравоохранении: как преодолеть дефицит кадров // Мир России. 2018;3:130-153. https://cyberleninka.ru/article/n/kadrovaya-politika-v-zdravoohranenii-kak-preodolet-defitsit-vrachey/viewer. DOI: 10.17323/1811-038X-2018-27-3-130-153
13. Вечорко В.И. Распределение рабочего времени на амбулаторном приеме врача-терапевта участкового с медицинской сестрой в поликлинике города Москвы (фотохронометражное наблюдение) / Вечорко В.И.// Социальные аспекты здоровья населения. – 2016;6(52);4. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27537611_86552407.pdf
14. Вечорко В.И. Распределение рабочего времени медицинских сестер, работающих на амбулаторном приеме с врачом-терапевтом, в поликлинике города Москвы / В. И. Вечорко // Социальные аспекты здоровья населения. – 2017;2(54):4. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29305169_14655129.pdf
15. Затраты рабочего времени врачей-терапевтов участковых при посещении одним пациентом / Люцко В.В., Сон И.М., Иванова М.А. и др. // Терапевтический архив. – 2019;1:19-23. https://cyberleninka.ru/article/n/zatraty-rabochego-vremeni-vrachey-terapevtov-uchastkovyh-pri-poseschenii-odnim-patsientom/viewer. DOI 10.26442/00403660.2019.01.000023
16. Приказ Министерства просвещения Российской Федерации от 04 июля 2022 г. № 527 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования по специальности 34.02.01 Сестринское дело» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).
17. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 475н «Об утверждении профессионального стандарта «Медицинская сестра/медицинский брат» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).
18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 июня 2014 г. № 309 «Об утверждении плана мероприятий («дорожная карта») по расширению функций специалистов со средним медицинский образованием» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 923н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «терапия» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 декабря 2020 г. № 1317н «Об утверждении требований к организации и выполнению работ (услуг) по сестринскому делу» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).
21. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02 июня 2015 г. № 290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача-акушера-гинеколога» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).
22. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).
23. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 марта 2012 г. № 252н « Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функ-

ций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).

24. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 июля 2010 г. № 541н «Об утверждении единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).
25. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 19 апреля 2007 г. № 282 «Об утверждении критериев оценки эффективности деятельности врача-терапевта участкового» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).
26. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21 июня 2006 г. № 490 «Об организации деятельности медицинской сестры участковой» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).
27. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 декабря 2005 г. № 765 «Об организации деятельности врача-терапевта участкового» // СПС «Консультант» (дата обращения 24.09.2023).

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ВРАЧОМ КАБИНЕТА НЕОТЛОЖНОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Кудрявцева В.И.[1], Пономарева Е.Ю.[2], Арефьева И.А.[2], Радостев А.А.

1. Клинический ординатор;
2. Врач-офтальмолог;
3. Врач-офтальмолог.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ литературных данных показывает высокую распространенность офтальмологической патологий во всем мире. При этом, нарушения зрения представляют собой серьезную проблему, являясь причиной снижения качества жизни и инвалидизации населения. Согласно оценки Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2022 году, касающиеся глобальных масштабов и причин нарушений зрения, подтверждают, что 80% всех причин нарушений зрения можно предотвратить или излечить. Учитывая высокую распространенность и медико-социальную значимость болезней органов зрения, показана важность проведения исследований, направленных на разработку проектов, усовершенствующих этиологию заболевания.

Актуальность данного проекта имеет большое значение, т.к. данный проект обеспечит снижение слепоты, слабовидения и инвалидности, повышение качества жизни у пациентов, страдающих патологиями заднего отрезка

Главным результатом проекта будет являться междисциплинарный подход к решению выбора в тактике лечения при наиболее вероятном этиопатогенезе заболевания.

У современных пациентов в последние годы преобладает полиморбидность заболеваний, которые могут быть связаны или не связаны между собой. В данных условиях снижается первичная диагностическая ценность симптомов. Также в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается вопрос о роли соматического статуса (полиморбидности) в прогрессировании офтальмологических проявлений. Поражение сосудистой оболочки (увеиты) и глаукома занимают лидирующее положение среди причин слабовидения, слепоты и инвалидности [1, 5, 6]. Медико-социальная актуальность данных патологий определяются поражением лиц трудоспособного возраста, приводящих тяжелым исходам [5, 8, 9, 12]. На сегодняшний день инвалидность при системных заболеваниях составляет 30%, при инфекционных поражениях сосудистого тракта – 15% [3,6]. Данная ситуация обусловлена: увеличением продолжительности жизни населения Российской Федерации, наличием сопутствующих соматических заболеваний: сердечно-сосудистых (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца) [5, 8], иммуновоспалительных (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит, диффузные заболевания соединительной ткани, васкулиты) [7, 9], ростом ВИЧ-инфицированных пациентов [3, 6], офтальмологической и соматичской коморбидности [4, 5].

Информационные технологии на сегодняшний день широко внедряются в практическое здравоохранение. Данные, как правило, включают в себя стандартные методы исследова-

ния, которые проходят по системе ОМС и не учитывают особенности коморбидного статуса пациента. Поэтому новизна исследований заключается в имеющихся баз данных 1С-системы и формирования прогнозной модели течения заболевания с учетом коморбидности, инструментальных и лабораторных данных. Разработка данной прогностической модели может быть произведена с использованием технологии нейросетей. Необходимо создание базы данных возможных факторов заболевания на основе данных медицинской документации пациентов, данных анамнеза жизни и заболевания, результатов лабораторных и инструментальных исследований. На основе выявленных факторов планируется создание и внедрение прогностической модели.

Проблема патологии заднего отрезка глазного яблока имеет, как медицинское, так и социальное значение, что обусловлено снижению качества жизни и возникновению инвалидности. Успехи последних лет в диагностике, мониторинге и лечении различных заболеваний органа зрения напрямую связаны с использованием новейших технологий и совершенствованием уже известных методов, например оптической когерентной томографии, УЗИ. Но все известные диагностические методы не дают информации о этиопатогенетической природе выявленного заболевания.

Раскрытие механизмов патогенеза и разработка методов эффективной диагностики и терапии воспалительных заболеваний органа зрения человека является актуальной проблемой современной теоретической и клинической медицины. Одно из распространенных глазных заболеваний – это увеит, сопряженный с разрушением гематоофтальмического барьера и в финале приводящий к деструктивным изменениям в переднем и заднем отделе увеального тракта, сетчатке, стекловидном теле [1, 2].

На данный момент нет прогностической модели в которой бы учитывались в совокупности все данные: анамнез (наличие коморбидности), лабораторные и инструментальные данные, которые приведут к правильному выбору диагноза и этиопатогенетическому лечения, а так же рассчитать Удельный вес увеитов в структуре глазной патологии достигает у взрослых 5-15%, у детей – 5-12% [1], а среди больных в стационарах 5-7% [12]. Болезнью, преимущественно, страдают лица молодого и трудоспособного возраста (25-44 года). Рецидивирующий характер течения заболевания в 59% случаев приводит к инвалидности по зрению, вследствие развития многочисленных осложнений.

Способ прогнозирования обострения хронического увеита у мужчин с анкилозирующим спондилитом характеризующийся тем, что у мужчин, страдающих анкилозирующим спондилитом и увеитом, с дебютом анкилозирующего спондиллита в возрасте от 12 лет и старше и длительностью заболевания от 16 лет и более, проводят забор крови; после чего определяют уровень общего холестерина и проводят общий анализ крови; после чего рассчитывают индекс аллергизации (ИАЛ) по формуле, ИАЛ = (лимфоциты % + 10 х (эозинофиллы % + 1)) / (нейтрофиллы % + моноциты % +базофиллы %) и маркер вирусных инфекций (МВИ) по формуле, МВИ = (лимфоциты %) / (моноциты %); при показателях уровня общего холестерина выше 5,5 ммоль/л, индекса аллергизации 2,0 и менее, маркера вирусных инфекций от 4,0 и выше прогнозируется обострение хронического увеита.

Следует отметить, что друзы диска зрительного нерва (ДЗН) – патология с недостаточно ясной этиологией [3, 12]. Встречаемость друз ДЗН составляет от 3,4 до 20 на 1000 случаев в популяции [3, 14]. Диск зрительного нерва является небольшой частью замкнутой системы, которой является глазное яблоко. Диск зрительного нерва — единственная часть, дающая возможность визуально наблюдать за состоянием переднего отрезка зрительного нерва. Сосудистое поражение диска зрительного нерва - ишемия (передняя ишемическая нейропатия) и воспалительное поражение диска зрительного нерва - неврит (папиллит) при офтальмоскопии глазного дна имеют одинаковую картину изменения: отек диска зритель-

ного нерва и ватоподобный отек сетчатки вокруг него; на поверхности диска и в перипапиллярной зоне появляются геморрагии в виде полос небольших размеров, расположенных в слое нервных волокон; иногда на поверхности диска зрительного нерва образуется «мягкий экссудат».

Поэтому офтальмологам амбулаторного звена, кабинета неотложной офтальмологической помощи, специализированных офтальмологических отделений бывает сложно определить причину, приведшую к изменениям диска зрительного нерва. Способ дифференциальной диагностики сосудистого или воспалительного поражения диска зрительного нерва включающий наличие при офтальмоскопии отека диска зрительного нерва и перипапилярного слоя нервных волокон сетчатки; геморрагий в виде полос небольших размеров на поверхности диска и в перипапиллярной зоне, определение возраста пациента, индекса аллергизации (ИАЛ), маркера вирусных инфекций (МВИ) отличающийся тем, что в возрасте старше 50 лет, ИАЛ выше 15,1 и МВИ выше 4,1 определяется сосудистое поражение диска зрительного нерва, у лиц в возрасте от 18 лет и до 40 лет, при ИАЛ до 15 и МВИ до 4,0 диагностируется воспалительное заболевание диска зрительного нерва. Патологии ДЗН часто приводят к полной потере зрения и инвалидизации.

Система поддержки принятия решения врача будет включать:

1. Анализ базы данных системы 1С;.

1.1. Анамнез заболевания;

1.2. Анамнез жизни;

1.1.3. Соматический статус;

1.1.4. Локальный статус;

1.1.5. Данные лабораторных исследований: ОАК с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, изучение гемокоагуляции, введение новых показателей крови: маркер вирусных инфекций, индекс аллергизации, индекс сдвига лейкоцитов;

1.1.6. Данные инструментальных исследований: УЗИ, визиометрия, офтальмоскопия прямая и обратная, биомикроскопия с асферичной высокодиоптрийной линзой, тонометрия, ОКТ, КТ головного мозга и орбиты (с контрастированием и без контрастирования), МРТ.

2. На основании первого этапа разработки прогнозной модели развития заболеваний: постановка диагноза и определение ее этиологии.

3. Изучение коморбидного статуса пациента, определение новых показателей крови: маркер вирусных инфекций, индекс аллергизации, индекс сдвига лейкоцитов в соответствии с разработанной прогнозной моделью и возможности коррекции лечения. Будет сформирована система ранней диагностики и лечения патологий заднего полюса как инструмент улучшения качества жизни и снижении инвалидизации населения на примере Тюменской области.

Мультидисциплинарный подход к изучению медицинских профилей (маркеры индексов периферической крови, биохимических показателей, коагулограммы и инструментальных данных) при патологиях заднего отрезка глазного яблока, позволит решить основные задачи исследования по созданию целостной картины патологического процесса в рамках конкретной нозологической единицы с целью назначения персонифицированного подхода в лечении и снижению антибиотикорезистентности и повышению осознанности в назначении лечения.

В результате анализа медико-биологического исследования с применением IT-технологий будет впервые разработана прогностическая система помощи (рисунок1). Окклюзии вен сетчатки составляют около 60% всей острой сосудистой патологии органа зрения, при этом наиболее часто встречаются тромбозы ветвей центральной вены сетчатки. Окклюзия ветви центральной вены сетчатки обусловлена сочетанием трех основных факторов: ком-

прессией вены в области артериовенозного перекреста, дегенеративными изменениями сосудистой стенки, нарушениями реологических свойств и фибринолитической активности крови. В настоящее время достаточно хорошо изучена связь тромбоза ветвей ЦВС с различными формами тромбофилий. В отличие от тромбоза ЦВС, при окклюзии ветвей ЦВС дефицит естественных антикоагулянтов – протеинов С и S, антитромбина III, наличие, антифосфолипидного синдрома – не является достоверным фактором риска.

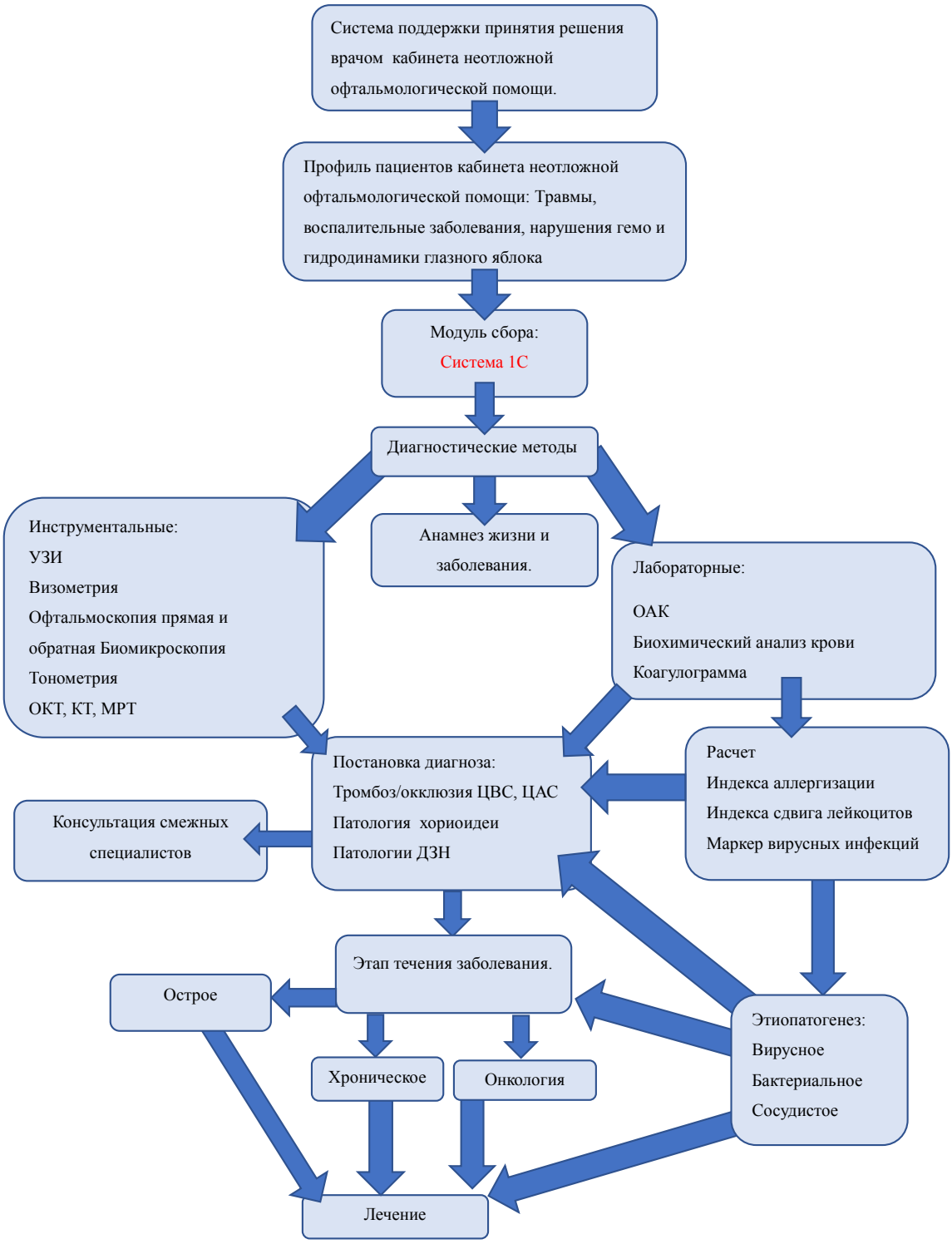


Рисунок 1 — Дизайн исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выше представлена предлагаемая прогностическая модель, в которой представлен алгоритм действия врача, которая поможет определиться как с выбором диагноза, с течением заболевания и этиопатогенеза, так и с правильным подбором лечения, что сможет снизить риск антибиотикорезистентности при отсутствии воспалительной природы заболевания. Коморбидный фон играет важную роль в лечении, так как требует мультидисциплинарного подхода.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Анализ причин возникновения воспалительных заболеваний сосудистого тракта глаза/ А.Ю. Конькова, Д.А. Бояршинов, Т.В. Гаврилова, М.Б. Гитман // Российский журнал биомеханики. 2019. Т. 23, № 1: 22–32
2. Конькова А. Ю., Гаврилова Т. В., Черешнева М. В. Заболеваемость увеитами населения пермского края // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. XXXII. № 6. С. 54–59
3. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов // Русский медицинский журнал. 2016. Т. 16. № 3. С. 155–159
4. Конькова А.Ю., Бояршинов Д.А., Гаврилова Т.В., Гитман М.Б. Анализ причин возникновения воспалительных заболеваний сосудистого тракта глаза // Российский журнал биомеханики. 2019. Т. 23. № 1. С. 22–32
5. Cem Ozgonul, Erdim Sertoglu, Onder Ayyildiz, Tarkan Mumcuoglu, Murat Kucukevcilioglu, Gokcen Gokce, Ali Hakan Durukan. Novel biomarkers for patients with idiopathic acute anterior uveitis: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio // Int J Ophthalmol. 2017. Vol. 10. P. 262–266
6. Кузнецова Т.И., Астахов Ю.С. Можно ли сократить долю увеитов неясной этиологии? // Офтальмологические ведомости. 2019. Т. 12. № 3. С. 21–30
7. Амансахатов Ш.А., Ялкабова А.П. Ретроспективный анализ госпитальной заболеваемости увеитами // Современные технологии в офтальмологии. 2021.№ 2. С. 116-120
8. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016. № 3. С. 155–159
9. Астахов Ю. С., Петрищев Н. Н., Тульцева С. Н. и др. Тромбоз вен сетчатки: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей — СПб.: СПбГМУ, 2005. — 60 с.
10. Тульцева С. Н. Значимость полиморфизмов генов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов в патогенезе тромбоза вен сетчатки // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Том I, № 4. — С. 5–12

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОХЕМОАТТРАКТАНТОВ В НЕИНВАЗИВНОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ СОСУДИСТО-НЕРВНЫХ ПУЧКОВ ПРИ НЕВРОТМЕЗИСЕ

Организация: Санкт-Петербургский Государственный Университет

Проектная команда: Куликов Г.С.[1], Чурилов Л.П.[2], Нуриева Э.Ф.[3]

1. Студент 5 курс;
2. Кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологии;
3. Студентка 5 курс.

ВВЕДЕНИЕ

Работа выполнена в рамках реализации программы мегагрантов Правительства РФ по Соглашению от 30.06.2022 № 075-15-2022-1110 и содержит результаты научных исследований Лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза СПбГУ.

Травматическое поражение нерва с его разрывом – невротмезис – одна из наиболее распространенных клинических ситуаций современной неврологии, так от 3 до 14% всех травматических поражений конечности сопряжены с данной формой патологии [1], при этом зачастую страдает не нерв изолированно, а весь сосудисто-нервный пучок (СНП). Нерв представляет собой конгломерацию отдельных фрагментов нейронов (аксон/дендрит), являющихся частями своих же отдельных нейрорефлекторных дуг; поэтому при его разрыве происходит фульминантная гибель дистальной его части при сохранных глиальных элементах, питаемых мелкими сосудами.

На сегодняшний день стандартом лечения такой формы патологии является хирургическая операция с наложением эпиневрального или периневрального шва [2] с последующим сшиванием питающих нерв сосудов (vasa nervorum). Суть этой методики заключается в сопоставлении концов разобщенного нервного волокна. При этом идет врастание проксимальной части нерва в его же дистальную часть, но сами дистальные и проксимальные части нейрона не объединяются, а происходит повторное прорастание аксона или дендрита поверх старого аналога. Вслед за этим происходит и рост капилляров, питающих аксональный конус и новые глиальные элементы. Скорость подобного роста составляет около 1 мм в сутки [3, 4].

Упорядоченный ход нервного волокна и сопряженных с ним сосудов внутри СНП как при его повторном прорастании, так и в ходе эмбриогенеза существенен и для регенерации нерва и для кровотока в этих сосудах и обеспечивается определенными аутакоидами местного, зонального и фокального действия – хемоаттрактантами. При эмбриогенезе их вырабатывает непосредственно сам орган-мишень подключения [5], а при поражении нерва – дистальная его погибшая часть. Если в ходе эмбрионального развития прорастание нерва с сосудами идет параллельно с развитием мишени подключения [6], то при травмах зачастую имеется диастаз между проксимальной частью нерва и источником нейрохемоаттрактанта, поэтому при сохранной потребности роста нерва с формированием нового аксонального конуса, ход новых нервных волокон будет неупорядоченным, что ведет к формированию булавовидных утолщений (так называемых «невром») [7] или к врастанию нерва [8], что уже, в свою очередь, ведет к развитию невралгий [9] и проникновению нерва в окружающие ткани с образованием рубца.

Хирургические методы коррекции невротмезиса несут определенные недостатки:

1. Отсутствие сопоставления отдельных нервных волокон внутри нерва при эпиневральном шве и невозможность полного сопоставления волокон при периневральном шве [10]. При неправильном сопоставлении нервных волокон происходит их неправильное подключение с расстройством чувствительной и двигательной функции в зоне иннервации [11].
2. Ограничение во времени эффективности операции по сопоставлению нерва в связи с истощением запасов хемоаттрактантов в проксимальной части нерва [12].
3. Низкая эффективность методики эпиневральнго шва и высокая сложность периневрального шва, осуществляемого только в специализированных стационарах.
4. Невозможность сшивания нерва без заимствования донорского фрагмента нерва при наличии большого диастаза или при его формировании после выведения невромы.

Цель исследования. Разработка и создание новой неинвазивной методики лечения невротмезиса за счет нейрохемоаттрактантов. Суть методики заключается в инъекционном создании пути для нервного волокна и питающих его элементов методом микрокаппинга, не требующего субстрата в виде проксимального участка поврежденного нерва. При этом чувствительные и двигательные нервные волокна имеют различные нейрохемоаттрактанты [13], поэтому появляется возможность разобщения и таргетного подключения различных элементов нервов смешанной чувствительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка нового метода лечения невротмезиса позволит наравне с хирургическими методиками, доступными только в специализированных стационарах высшей квалификации, оказывать аналогичное неврологическое лечение в рамках стандартного отделения. Кроме того, данная методика является малоинвазивной, что позволит исключить ряд хирургических осложнений, а также, за счет иного принципа осуществления терапевтического эффекта, применение нейрохемоаттрактантов в неинвазивном лечении невротмезиса сможет расширить терапевтическое окно и увеличить точность переподключения нервных волокон. Вышеописанные преимущества и особенности предложенной методики способны значительно увеличить объем оказания подобной помощи, за счет возможности эффективной терапии пациентов с низкой результативностью хирургического вмешательства. Улучшится и качество оказания помощи, за счет возможности таргетного разобщения различных типов волокон внутри нерва при оказываемом неврологическом лечении.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Булатов А.Р. Клинико-инструментальные характеристики и метаболическая терапия травматических невропатий конечностей. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, 2020. 25 с.
2. Древаль О.Н, Кузнецов А.В., Джинджихадзе Р.С., Пучков В.Л., Берсенев В.П.. Клинические рекомендации по диагностике и хирургическому лечению повреждений и заболеваний периферической нервной системы. Ассоциация нейрохирургов России. Москва, 2015.
3. Лехечка М., Лааксо А., Кивелёв Ю. В., Хернесниеми Ю.. Приемы и советы от профессора Хернесниеми. Микронейрохирургия Хельсинки: [Пер.с англ. и ред. Ю. В. Кивелёва]. — СПб : ООО «Б. Браун Медикал», 2012 — 344 с.

4. Карагяур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К., Стамбольский Д.В., Калинина Н.И., Парфёнова Е.В.. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии. Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, 2017
5. Дондуа А.К. Биология развития. В 2-х т. СПб.: Издательство С.-Петербургского университета., 2005.
6. Фейсал А.А., Селен Л. П., Вольперт Д. М.: Шум в нервной системе. Британский научный журнал. 2008, 9 (4): 292-303 с.
7. Douglas R. Gnepp Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck, Elsevier Health Sciences, 2009
8. Маргасов А.В. Актуальные проблемы травмы периферических нервов. РМЖ. 2018;12(I):21-24 с.
9. Бородулина И. В., Рачин А. П.. Посттравматический болевой синдром, обусловленный повреждением периферических нервов: особенности патогенеза, клиники и лечения. Амбулаторная хирургия 2017; 1–2: 65–66 с.
10. Ибрагимов Р.К., Тимербулатов М.В., Казбулатов С.С., Ибрагимов Д.Р., Мухаметьянов А.М. Эпиперинервальный шов при дистальной реплантации верхней конечности. Медицинский вестник Башкортостана. Том 11, № 2 (62), 2016
11. Тутуров, А.О. Роль хирургии периферических нервов в реиннервации тканей. Нейрохирург Чин Jl 5, 5 (2019). https://doi.org/10.1186/s41016-019-0151-1
12. Е.И. Гарелик, М.Ш. Агаханов, М.А. Махачева, Д.Н. Туружбаева, А.С. Чакрян, В.Г. Чичкин Операции на периферических нервах с применением микрохирургической техники: Учебное пособие. г.Москва ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2020. – 90 с.
13. Дейвис Джейми Онтогенез. От клетки до человека. Издательство: Питер, 2017 г
14. Н. К. Костенко, Г. А. Юнси, С. А. Василенко, У.Э. Абдурахимов. Значение WNT- сигнализации в эмбри- и онтогенезе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018, т. 8, № 2 26-31 с.
15. Fuccillo M., Joyn A.L. Gord Fishell Morphogen to mitogen: the multiple roles of hedgehog signalling in vertebrate neural development. Nature Reviews Neuroscience V.7, № 10. 2006 P.772-783
16. Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В. Об эмбриогенезе венозной системы нижних конечностей человека. Флебология. 2010;4(1):410.
17. Хан М.А, Вахова Е.Л, Александров А.В., Турова Е.А, Гусакова Е.В., Смирнов А.А. Современные технологии медицинской реабилитации детей с посттравматическими нейропатиями верхних конечностей Вестник восстановительной медицины Том 20, №4 2021
18. Снытников К. Ю., Халяпин Д. В., Бельчинский В. В.. Лечение больных при повреждении нервов Молодой ученый. — 2016. — № 5 (109). — С. 234-237.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИОПИЕЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ПРИ ПОМОЩИ ИНТРАСТРОМАЛЬНОГО КОЛЬЦЕВИДНОГО ПОЛИМЕРНОГО ИМПЛАНТА

Проектная команда: Куликова И.Л.[1], Терентьева А.Е., Синицын М.В.[2]

1. Доктор медицинских наук;
2. Кандидат медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Миопия высокой степени встречается у 163 млн человек, что составляет 2,7% населения земного шара. Высокий интерес к данной проблеме в последние годы связан с увеличением распространения близорукости среди населения всего мира, в особенности ее высоких степеней – от - 6,0 дптр и выше. По данным ВОЗ, число людей, страдающих миопией в развитых странах, варьирует от 10 до 90%. В России более 10% населения близоруки [1].

Коррекция миопии высокой степени является одной из самых дискутабельных тем в рефракционной хирургии и представляет значительный интерес, так как общепризнанного метода коррекции, имеющего минимальное количество недостатков и оптимального для каждого пациента, на сегодняшний день не существует.

Методом первого выбора является ношение очков как самого безопасного и наиболее распространенного метода коррекции. В то же время коррекция миопии высокой степени очками не позволяет получить качественное ретинальное изображение, сужает поле зрения, что вызывает определенный дискомфорт и определяет переход к контактной коррекции [2,3]. Контактные же линзы (КЛ), несмотря на очевидные преимущества в качестве зрения, имеют и недостатки, основными из которых являются: индивидуальная непереносимость, риск инфекционных осложнений, синдром сухого глаза и несовместимость ношения с рядом профессий. Кроме этого, длительное ношение КЛ неизбежно приводит к изменению гистоморфологии роговицы [4,5,6]. По данным ряда авторов, осложнения, связанные с использованием контактных линз, отмечаются у 41% пациентов [7].

Хирургическая коррекция миопии высокой степени ставит перед рефракционными хирургами ряд задач, основная из которых, помимо получения высоких показателей остроты и качества зрения, – безопасность вмешательства. Сохранение биомеханического статуса роговицы играет ключевую роль в профилактике такого грозного осложнения, как кератэктазия. Предупреждение ослабления роговицы определяет основные сложности в коррекции миопии высокой степени у пациентов с тонкой роговицей. Данная проблема обусловлена тем, что при ограниченном объеме испаряемой роговичной ткани необходимо добиться максимально возможного рефракционного эффекта и сохранить качество зрения.

Несмотря на разнообразие доступных вариантов коррекции, включая рефракционные и хирургические методы, безопасное и предсказуемое достижение удовлетворительных визуальных результатов остается актуальной задачей.

Большинство пациентов отдают все же предпочтение хирургическому лечению [8], поскольку это не только убирает зависимость от традиционных методов коррекции, но и, что немаловажно, повышает качество жизни пациентов.

В 2002 году Российская академия наук приняла программу «Фундаментальные науки – медицине». Ее участники – ведущие академические институты, в содружестве с ведом-

ственными учреждениями, в том числе и с медицинскими, разработали оригинальные методики и приборы, уже использующиеся в клиниках России и за рубежом. С начала 60-х годов прошлого века в нашей стране и в США начались интенсивные исследования взаимодействия лазерного излучения с веществом. Для лазерного излучения характерны: монохроматичность, высокая эффективная температура, острая направленность, благодаря чему удается концентрировать на значительных расстояниях огромную энергию и мощность, возможность варьировать режимы излучения от непрерывного до импульсного и импульсно-периодического с различной длительностью импульсов, наконец, когерентность и поляризация. Уникальное сочетание этих свойств позволяет реализовать различные механизмы взаимодействия – как тепловые (плазмообразование, абляция, испарение, плавление, нагрев), так и нетепловые (спектрально-резонансные) на вещества, от сугубо технологических до тончайших спектрально-селективных, оказывающих влияние на сложные атомные и молекулярные системы [20].

Фемтолазерные технологии не просто изменили хирургию роговицы в течение последних десятилетий, а в значительной степени вывели лазерную коррекцию на более высокий качественный уровень.

В 1983 году доктор физико-математических наук П.Г. Крюков, один из основоположников направления фемтосекундной лазерной техники в нашей стране и мире, с аспирантами А. Шарковым и А. Конященко в отделении квантовой радиофизики ФИАН в Троицке, впервые в Советском Союзе запустили фемтосекундную установку [21]. Первые клинические испытания фемтосекундного лазера на роговице прошли в Венгрии в 1998 году в клинике «Focus Medical Eye Microsurgery and Laser Center» (Будапешт) при участии проф. D. Schanzlin, проф. С.Н. Федорова и к.м.н Г.Ф. Качалиной.

В Чебоксарском филиале впервые в России в 2007 году были выполнены операции ФемтоЛАЗИК для коррекции аметропий, в 2008 году – имплантация интрастромальных роговичных сегментов (ИРС) у пациентов с кератоконусом и сквозная кератопластика (СКП), в 2013 году – имплантация кольца MyoRing у пациентов с кератоконусом, с тонкой роговицей и миопией высокой степени с использованием фемтолазера IntraLase FS 60 кГц [22]. В последние годы совершен мощный прорыв в лечении кератоконуса и пересадке роговой оболочки при различных ее дистрофиях с использованием лазерных установок. Этому немало способствовало внедрение в 2015 году в работу первого российского фемтосекундного лазера ФемтоВизум (Оптосистемы, Троицк) [23, 24].

С появлением эксимерного лазера в рефракционной хирургии роговицы наступил коренной перелом, а на исходе прошлого тысячелетия фемтосекундные лазеры ультракоротких импульсов подняли на совершенно иной уровень качества эффективность не только рефракционной, но и катарактальной хирургии [25]. Расширились показания к проведению рефракционных вмешательств, повысилось качество зрения пациентов после выполнения такого рода операций, уменьшилось количество осложнений.

Однако лазерные рефракционные операции на роговице (ЛАЗИК и ФемтоЛАИК) не позволяют корригировать сверхвысокую миопию, в связи с общепринятым пределом допустимой коррекции и пределом минимальной остаточной толщины стромы роговицы. Согласно стандартам рефракционной хирургии общепризнанной безопасной остаточной толщиной стромы роговицы считается 250 мкм, но, по данным разных авторов, эта величина составляет 270-300 мкм в связи с высокими рисками развития послеоперационной эктазии [9,10,11].

На протяжении последних десятилетий активно разрабатывались и внедрялись в клиническую практику и интраокулярные операции для коррекции миопии высокой и сверхвысокой степени. При невозможности полной коррекции миопии кераторефракционными лазерными методами применяются интраокулярные, такие как имплантация отрицатель-

ной факичной интраокулярной линзы и замена прозрачного или катарактально измененного хрусталика. Факичные интраокулярные линзы (ФИОЛ) хорошо зарекомендовали себя и способны решить ряд проблем рефракционной хирургии. Опубликованные рандомизированные исследования свидетельствуют, что имплантация ФИОЛ является наиболее безопасной для коррекции миопии высокой степени по сравнению с ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК [12,13]. Несмотря на большое количество преимуществ, не все пациенты соответствуют общестандартным критериям отбора на имплантацию ФИОЛ (глубина передней камеры не менее 2,8 мм, плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) не менее 2000 кл/мм2) и не все пациенты соглашаются на полостную хирургию в связи с риском возможных осложнений (развитие катаракты, повышение внутриглазного давления, потеря эндотелиальных клеток и др.), частота которых, по данным разных авторов, варьирует от 13,3 до 52,3% [8,10].

Первые публикации о возможности коррекции миопии на основе имплантации интрастромальных роговичных сегментов благодаря уплощению центральной оптической зоны и увеличению толщины роговицы на периферии появились в зарубежной литературе в 1949 году [14,15], в отечественной – в 1973 году в работах Блаватской Е. Д. [16]. Однако был опубликован ряд работ, согласно которым предсказуемость коррекции миопии высокой степени данным методом снижена, в связи с чем интраламеллярная кератопластика получила большее распространение в зрительной реабилитации пациентов с кератэктазиями [17].

В настоящее время существует еще один многообещающий альтернативный метод коррекции миопии высокой степени – имплантация интрастромального замкнутого полимерного импланта (кольца) в роговичный карман. Метод применяется при невозможности полной коррекции миопии кераторефракционными методами (ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК), имплантации факичной интраокулярной линзы из-за несоответствия общестандартным критериям отбора на имплантацию факичной интраокулярной линзы либо при отказе пациента от проведения полостной хирургии.

Имплантация интрастромального кольца в роговичный карман позволяет скомпенсировать миопию до - 20,0 дптр и сопутствующий миопический астигматизм до -4,5 дптр [18]. В отличие от эксимерлазерной коррекции при выполнении данной операции не выполняется абляция стромы, роговица не истончается и полностью сохраняются ее биомеханические свойства [27,28].

С учетом данных, представленных в обзоре литературы, вопросы, касающиеся внедрения фемтолазерной имплантации кольца для коррекции миопии высокой степени, остаются весьма актуальными. Анализ зарубежной и отечественной литературы выявил небольшое количество публикаций по коррекции миопии высокой степени данным методом [18,19], не разработана формула для расчета необходимых параметров колец для коррекции миопии высокой степени. Остается открытым вопрос о разработке технологии докоррекции остаточной миопической аметропии после ранее выполненной имплантации кольца.

Эти нерешенные вопросы обусловили **цель** нашего проекта – оптимизировать технологию имплантации кольцевидного полимерного импланта для коррекции миопии высокой степени.

Для реализации данной цели были разработаны **задачи**:

1. Разработать оптимизированную технологию коррекции миопии высокой степени на основе интрастромальной имплантации кольцевидного полимерного импланта, в том числе отечественного производства, с применением отечественного фемтосекундного лазера.
2. Построить модель множественной регрессии для оценки прогнозирования рефракционного эффекта при коррекции миопии высокой степени методом имплантации кольцевидного полимерного импланта.

3. Разработать технологию докоррекции остаточной аметропии на основе фоторефракционной кератэктомии после имплантации кольцевидного полимерного импланта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые разработана оптимизированная технология коррекции миопии высокой степени на основе фемтолазерной имплантации интрастромального кольца, имеющая преимущество над стандартной технологией, так как она исключает риск развития такого осложнения, как протрузия кольца, а также позволяет выполнять при необходимости докоррекцию остаточной аметропии за счет большей остаточной толщины роговицы над кольцом по сравнению со стандартной технологией.

Впервые на основе регрессионного анализа разработана формула расчета рефракционного эффекта, используемые при планировании имплантации интрастромального кольца для достижения максимальных рефракционных результатов при коррекции миопии высокой степени.

Впервые разработана технология докоррекции остаточной аметропии методом фоторефракционной кератэктомии у пациентов после фемтолазерной интрастромальной имплантации кольца по оптимизированной технологии.

Таким образом, проект показал, что на сегодняшний день имплантация внутрироговичного кольца является полноценным способом реабилитации тяжелой группы пациентов с миопией высокой степени, к которым не применим ни один из общеизвестных кераторефракционных и интраокулярных методов коррекции. Имплантация внутрироговичного кольца позволяет получить высокие зрительные результаты, сохранить биомеханический статус роговицы, а также улучшить качество жизни пациентов.

Технология получения рефракционного результата в настоящее время может быть получена с использованием отечественных лазерных установок (ФемтоВизум, Микроскан-Визум), отечественных интрастромальных колец и номограмм, что делает ее полноценной и независимой от внешних источников.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Holden, B. A. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050 / B. A. Holden, R. F. Timothy, D. A. Wilson [et al.]. – DOI 10.1016/j.ophtha.2016.01.006. – Text : electronic // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123, № 5. – P. 1036–1042.
2. Reinstein, D. Why SMILE is my procedure of choice for low-to-moderate myopia / D. Reinstein. – Text : immediate // The Ophthalmologist. – 2016. – № 36. – P. 14–16.
3. Schiefer, U. Refractive errors / U. Schiefer, C. Kraus, P. Baumbach [et al.]. – DOI 10.3238/arztebl.2016.0693. – Text : electronic // Ditsch. Arztebl. Int. – 2016. – Vol. 113, № 41. – P. 693–670.
4. Галина, А. Ф. Язва роговицы, обусловленная ношением мягких контактных линз на фоне конъюнктивита (клинический случай) / А. Ф. Галина, М. М. Гафурова, Э. А. Латыпова. – Текст : непосредственный // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2020. – № S2. – С. 40–43.
5. Закирова, Г. З. Грибковый кератит, ассоциированный с контактной коррекцией / Г. З. Закирова. – DOI 10.17116/oftalma202113701174. – Текст : электронный // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 1. – С. 74–77.

6. Zhu, Q. Retardation of Myopia Progression by Multifocal Soft Contact Lenses / Q. Zhu, Y. Liu, S. Tighe [et al.]. – Text : immediate // Int. J. Med. Sci. – 2019. – Vol. 16, № 2. – P. 198–202.
7. Лихникевич, Я. Е. Сравнительная оценка эффективности применения факичных интраокулярных и контактных линз для коррекции близорукости высокой степени : специальность 14.01.07 «Глазные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лихникевич Ярослав Евгеньевич ; НИИ ГБ РАМН. – Москва, 2010. – 87 с. – Место защиты : НИИ ГБ РАМН. – Текст : непосредственный.
8. Балашевич, Л. И. Хирургическая коррекция аномалий рефракции и аккомодации / Л. И. Балашевич. – Санкт-Петербург : Человек, 2009. – 296 с. – Текст : непосредственный.
9. Аветисов, С. Э. Современные подходы к коррекции рефракционных нарушений / С. Э. Аветисов. – Текст : непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2006. – Т. 122, № 1. – С. 3–8.
10. Коновалов, М. Е. Клинический анализ осложнений имплантации различных типов факичных интраокулярных линз / М. Е. Коновалов, Е. М. Молокотин. – Текст : непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–18.
11. Santhiago, M. R. Ectasia risk factors in refractive surgery / M. R. Santhiago, N. T. Giacomin, D. Smadja [et al.]. – DOI 10.2147/OPTH.S51313. – Text : electronic // Clin. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 10. – P. 713–720.
12. Yishan, Q. Comparison of efficacy and visual outcomes after SMILE and FS-LASIK for the correction of high myopia with the sum of myopia and astigmatism from –10.00 to –14.00 dioptres / Q. Yishan, C. Xun, R. K. Naidu [et al.]. – DOI 10.1111/aos.14078. – Text : electronic // Acta. Ophthalmol. – 2020. – Vol. 98, № 2. – P. e161–e172.
13. Barsam, A. Excimer laser refractive surgery versus phakic intraocular lenses for the correction of moderate to high myopia / A. Barsam, B. D. Allan. – DOI 10.1002/14651858.CD007679.pub4. – Text : electronic // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Vol. 17, № 6. – P. CD007679.
14. Barraquer, J. I. Modification of refraction by means of intracorneal inclusion / J. I. Barraquer. – Text : immediate // Int. Ophthalmol. Clin. – 1966. – Vol. 6, № 1. – P. 53–78.
15. Rapuano, C. J. Intrastromal corneal ring segments for low myopia: a report by the American Academy of Ophthalmology / C. J. Rapuano, A. Sugar, D. D. Koch [et al.]. – DOI 10.1016/s0161-6420(01)00804-1. – Text : electronic // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108, № 10. – P. 1922–1928.
16. Блаватская, Е. Д. Рефракционная кератопластика / Е. Д. Блаватская. – Ереван : Айастан, 1973. – 190 с. – Текст : непосредственный.
17. Güell, J. L. Are intracorneal rings still useful in refractive surgery? / J. L. Güell. – DOI 10.1097/01.icu.0000172831.18523.dd. – Text : electronic // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 16, № 4. – P. 260–265.
18. Daxer, B. MyoRing Treatment for Keratoconus: DIOPTEX PocketMaker vs. Ziemer LDV for corneal pocket creation / B. Daxer, H. Mahmoud, A. Daxer. – https://www.ijkecd.com/doi/pdf/10.5005/jp-journals-10025-1029. – Text : electronic // Int. J. Keratoconus Ectatic. Corneal. Dis. – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 151–152.
19. Jabbarvand, M. Continuous intracorneal ring implantation for keratoconus using a femtosecond laser / M. Jabbarvand, A. Salamatrad, H. Hashemian [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcrs.2013.02.054. – Text : electronic // Cataract. Refract. Surg. – 2013. – Vol. 39, № 7. – P. 1081–1087.

20. Кононов В.И., Осико В.В., Щербаков И.А. Фундаментальные достижения оптики и лазерной физики для медицины. // ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, 2004, том 74, № 2, с. 99-124.
21. Крюков П.Г. Лазеры ультракоротких импульсов / П.Г.Крюков // Квановая электроника. -2001.- Т.31, №2.
22. Куликова, И.Л. Первые результаты коррекции аметропий с использованием фемтосекундного кератома / И.Л. Куликова, Н.П. Паштаев // Клиническая офтальмология. – 2008. – № 3. – С. 87-90.
23. Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Синицын М.В., Шленская О.В. Коррекция миопии высокой степени в сочетании с тонкой роговицей методом фемтолазерной интрастромальной имплантации кольца MyoRing // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 25-28.
24. Паштаев, Н.П. Первые результаты использования фемтосекундного лазера при сквозной кератопластике / Н.П. Паштаев, Л.В. Лебедь, Н.А. Поздеева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 104-110.
25. Binder P. Flap dimensions created with the IntraLase FS laser // J. Cataract. Refract. Surg. – 2004. – Vol. 30. – P. 26-32.
26. Nagy Z. Z. Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery // J. Refract. Surg. – 2009. – Vol. 25. – P. 1053-1060.
27. Куликова И.Л., Поздеева Н.А., Терентьева А.Е., Синицын М.В. Отдаленные клинико-функциональные результаты коррекции миопии высокой степени методом интрастромальной имплантации кольца с фемтолазерным сопровождением // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т.138, №4. – С. 74 -80.
28. Куликова И.Л., Терентьева А.Е., Синицын М.В. Отдаленные клинико-функциональные результаты коррекции миопии высокой степени методом интрастромальной имплантации кольца MyoRing с фемтолазерным сопровождением. Офтальмология. 2023;20(1):105-111. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-105-111

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ИССЛЕДОВАНИЯ СИНДРОМОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Организация: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Проектная команда: Кунгурцева А.Л., Витебская А.В.

ВВЕДЕНИЕ

Орфанные (редкие) болезни, или, как их называли в 1980-х годах, «болезни – сироты», несмотря на свою «исключительность», являются одной из самых актуальных проблем в здравоохранении всего мира.

Впервые термин «орфанные болезни» (англ. orphan disease) появился в январе 1983 года в США, как «болезни или состояния, затрагивающие менее 200 000 людей в США» («any disease or condition that affects less than 200,000 persons in the United States»), или приблизительно 1 человека из 1500. Термин был принят в связи с Законом об орфанных болезнях 1983 года («Orphan Drug Ac») в США [1]. С 2000 года аналогичный Закон начал действовать на территории Европейского союза [2].

В Российской Федерации понятие «редкие (орфанные) заболевания» на государственном уровне было введено в Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ (323-ФЗ) «Об охране здоровья граждан» в 2011 году [3]. Согласно пункту 1 статьи 44 ФЗ редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения. В настоящее время в перечень орфанных болезней входят 275 нозологий (перечень редких (орфанных) заболеваний от 08 августа 2023 года) [4]. На 2020 год в России было зарегистрировано всего около 16000 человек с редкими заболеванием, т.е. 0,011% от всей численности населения РФ в 2020 году.

Всего на сегодняшний день в мире насчитывается около 7000 орфанных заболеваний и проводится около 400 исследований патогенетической терапии этих заболеваний.

К сожалению, «редкость» заболеваний вносит и свои трудности: отсутствие «орфанной» настороженности у многих специалистов, ограниченный выбор и исключительная дороговизна патогенетического лечения, трудности диагностики в ряде регионов, связанные с логистикой анализов для осуществления генетического исследования, отсутствие единых подходов и рекомендаций по диагностики и терапии большинства редких заболеваний, отсутствие качественной информации для родителей пациентов по большинству орфанных заболеваний и т.д. В последние годы многие эти проблемы нашли свои решения: создание фонда «Круг добра» для обеспечения детей с редкими заболеваниями дорогостоящим лечением, яркое освещение проблем редких болезней через научно-практические конференции и научно-популярные программы.

В мире сегодня проводится сотни исследований по изучению и разработке терапии орфанных болезней: изучение редких нейродегенеративных заболеваний, болезней обмена, митохондриальных заболеваний, редких офтальмологических и эндокринных заболеваний.

Одной из самых малоизученных, как в Российской Федерации, так и во всем мире, группой заболеваний являются синдромы преждевременного старения у детей. Это ультраор-

фанные (ультра-редкие) заболевания, которые характеризуются преждевременным старением кожи, органов и систем организма и, как следствие, «преждевременной» смертью. К синдромам преждевременного старения у детей, на сегодняшний день, относятся: синдром Видемана-Раутенштрауха (неонатальный прогероидный синдром), синдром Хатчинсона-Гилфорда (прогерия), мандибулоакральная дисплазия с липодистрофией типа А и В, синдром Блума, синдром Ротмунда-Томсона, пигментная ксеродерма, синдром Коккейна, трихотиодистрофия.

Их плохая изученность, а также отсутствие единых подходов к диагностике и терапии связана с единичными случаями во всем мире. Например, синдром Хатчинсона-Гилфорда в настоящее время зарегистрирован у 128 детей во всем мире и у 4 детей в Российской Федерации, синдром Коккейна зарегистрирован у 3 детей в России, а синдром Видемана-Раутенштрауха всего у 1 девочки в России и у около 30 человек в мире.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Проходя обучение в клинической ординатуре, я сталкивалась с разными пациентами с орфанными заболеваниями, но именно пациенты с синдромами преждевременного старения, хоть и единичные, вызывали большой интерес и, к сожалению, больше вопросов, чем ответов.

В 2022 года нами был инициирован большой научный проект по изучению синдромов преждевременного старения в Российской Федерации. На момент начала исследования у нас было около 4 пациентов с данными заболеваниями, а любые исследования требуют, конечно, большего количества пациентов.

Большое количество очных и онлайн выступлений, озвучивание проблемы диагностики и лечения синдромов преждевременного старения помогло привлечь докторов из разных регионов России, которые наблюдают таких пациентов. Хочется также отметить, что большая часть пациентов была найдена благодаря самим родителям наших маленьких пациентов. Родители, отчаявшись получить хоть какую-либо информацию о своем заболевании, найти врача, который им поможет, разыскивали людей, чьи дети страдают от таких же заболеваний. Они объединялись в неформальные пациентские сообщества с целью помощи друг другу. Благодаря этому, найдя одного пациента, мы смогли связаться со многими пациентами с этими заболеваниями, живущими в России. За год, до сентября 2023 года, мы смогли найти еще 7 пациентов с данными заболеваниями, пригласить их на госпитализацию, провести полноценное расширенное обследование и по сегодняшний день находиться с ними на связи с целью помощи родителям в улучшения качества жизни их детей. Поиск и обследования пациентов продолжаются и будут продолжаться в дальнейшем.

Начиная исследования, учитывая хорошую научно-техническую базу в России, было принято решение о тесном взаимодействии с ведущими российскими учеными в области биологии, биохимии, молекулярной генетики, иммунологии с целью изучения синдромов старения не только со стороны наблюдения пациентов, но и со стороны изучения фундаментальных основ заболевания: молекулярно-генетической, клеточной и тканевой. Несколько месяцев шли встречи и переговоры с ведущими учеными России об актуальности исследований, об их уникальности, о возможностях, если и не вылечить детей с данными болезнями, то хотя бы внести вклад в развитие этой области знаний. В итоге были достигнуты договоренности и подписаны договоры о совместных исследованиях с несколькими научными институтами, подведомственными Российской академии наук.

Все большие фундаментальные исследования в мире, чаще всего, проводятся на биоматериалах пациентов, в частности, на фибробластах. Наиболее верный способ их получе-

ния – биоптат кожи пациента. Возникла проблема… Большинство пациентов с синдромами преждевременного старения имеют очень тонкую, морщинистую, гиперпигментированную кожу с отсутствием подкожно-жировой клетчатки. Как брать биоптаты кожи у таких больных? Согласятся ли родители маленьких пациентов?

После получения согласия родителей на проведение процедуры по взятию биоптата кожи, совместными усилиями с дерматологами, процедуры по взятию биоптатов проводятся на самом высоком уровне и не имеют последствий, несмотря на особенности кожи пациентов.

Благодаря согласию родителей, храбрости наших маленьких пациентов, слаженной работе мультидисциплинарной команды врачей, наряду с ведущими учеными, начала формироваться база биоматериалов, так называемый биобанк, первый биобанк материалов пациентов с синдромами преждевременного старения в Российской Федерации. Из биоптатов кожи выращиваются клетки, часть из которых уходят на проведение исследований в настоящее время, а часть замораживается и будет храниться долгое время для исследований, которые, возможно, будут проводиться через много лет и служить на благо науки России. Одна из мам наших пациентов сказала: «Может быть, мой ребенок родился и жил, чтобы сдать этот биоптат и когда-то кто-то придумает лечение для других таких же детей…» В настоящее время проводятся большие фундаментальные исследования, направленные на изучение иммунной, нервной систем и молекулярной генетики синдромов преждевременного старения.

Учитывая, что синдромы сопровождаются различными патологическими состояниями эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой, зрительной, слуховой, дыхательной, пищеварительной, костно-мышечной, зубочелюстной систем, для полного изучения и обследования привлечена мультидисциплинарная команда ведущих специалистов высокого класса: врачи-детские пульмонологи, гастроэнтерологи, кардиологи, оториноларингологи, неврологи, стоматологи, координатором которой выступает детский эндокринолог.

Одной из важных побед также считаю получение для наших пациентов с синдромом Хатчинсона-Гилфорда новейшей патогенетической терапии. В 2020 году препарат Лонафарниб (Зокинви) был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) в качестве патогенетической терапии при синдроме Хатчинсона-Гилфорда и для лечения прогероидных ламинопатий (либо с гетерозиготной мутацией LMNA с накоплением прогерин-подобного белка, либо с гомозиготными или сложными гетерозиготными мутациями в гене ZMPSTE24) у пациентов в возрасте ≥ 12 месяцев с площадью поверхности тела ≥ 0,39/м2. В июле 2022 года препарат был одобрен на территории стран Европейского союза. В Российской Федерации препарат официально не зарегистрирован, однако наши пациенты обеспечиваются препаратом при помощи Программы управляемого предоставления недоступного препарата (Managed Access Program - MAP), компанией Eiger BioPharmaceuticals вот уже на протяжении 1,5 лет. Все дети с синдромом Хатчинсона-Гилфорда в Российской Федерации бесплатно обеспечены терапией.

Взяв во внимание проблему отсутствия качественной информации для родителей пациентов с синдромами преждевременного старения по организации бытовой жизни их детей, с целью объединения родителей пациентов и поиске врача, имеющих опыт работы с данной группой пациентов, было принято решение о создание сайта о синдромах преждевременного старения в сети Интернет. Данный сайт поможет каждому родителю, чей ребенок столкнулся с данным заболеванием, найти врача в своем регионе, кто имеет опыт ведения таких пациентов; найти информацию по организации бытовых условий для ребенка, информацию о необходимых периодических диагностических исследованиях. В настоящее время осуществляется поиск финансирования для создания сайта в сети Интернет.

Главной идеей научного проекта, безусловно, является прикладное и фундаментальное изучение заболевания, проведение исследований, которые ранее не были проведены в мире и которые внесут вклад в изучения этой группы заболеваний. Более того, синдромы преждевременного старения являются мощной модельной системой и, даже, фундаментом для изучения физиологического старения, поэтому результаты, полученные при проведении научного проекта, создадут фундамент для ученых, изучающих физиологическое старение.

Также, одной из главных идей является написание официальных рекомендаций по диагностике, ведении и лечении детей с синдромами преждевременного старения в Российской Федерации, что поможет другим специалистам вести данных пациентов в регионах по месту жительства пациента, без приездов в Москву, что иногда является как финансовой, так и физической трудностью для семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение орфанных болезней – одна из актуальнейших проблем в медицинской науке и здравоохранении детского возраста, а разработка патогенетической и/или генной терапии является вызовом как для здравоохранения Российской Федерации, так и для всего мира.

В свой научный проект, в первую очередь, мы вкладываем то, для чего мы учились много лет – помощь пациентам! Уже сегодня мы получаем первые результаты исследований, которые ранее не проводились никем в мире, уже сегодня обследованы и получают помощь дети с заболеваниями «старения», считающиеся самыми редкими в мире. На основании результатов исследований и обследований пациентов формируются единые подходы к диагностике заболевания, в том числе к генетическим исследованиям, к ведению пациентов, к симптоматической и патогенетической терапии.

Также повторюсь, что болезни преждевременного старения человека являются мощными модельными системами для изучения клеточных механизмов, лежащих в основе физиологического старения. Их исследование также приводит нас к лучшему пониманию причин и потенциальных терапевтических стратегий распространенных заболеваний, связанных со старением, таких как неврологические расстройства, нарушения углеводного обмена, сердечно-сосудистые заболевания, онкология.

Да, сегодня орфанные болезни до сих пор во многом окутаны туманом неизвестности, однако продолжение курса на широкое освещение проблемы редких болезней, помощь родителям и детям в получении дорогостоящих препаратов, развитие медико-генетической службы в каждом регионе России, объединение фундаментальных специалистов-биологов, биохимиков, молекулярных генетиков, химиков, биофизиков, иммунологов, микробиологов с клиническими врачами непременно приведут нас к потрясающим результатам в изучении редких болезней.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Белоусов, Ю. Б. Болезни-сироты и сиротские лекарства / Ю. Б. Белоусов // Ремедиум. — 2007. — № 9.
2. Campos-Castelló J. Medicamentos huérfanos y enfermedades huérfanas [Orphan drugs and orphan diseases]. Rev Neurol. 2001 Aug 1-15;33(3):216-20.
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
4. https://minzdrav.gov.ru/documents/ Перечень редких (орфанных) заболеваний от 8 августа 2023 года

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕЧЕБНЫХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ С НАНОПОКРЫТИЕМ

Организация: Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Курбанова Р.Ш.[1], Исмаилов М.И.[2], Рагимов Р.М.[3], Абдуллаева Н.М.[3]

1. Студентка 4 курса лечебного факультета;

2. Главный врач Центра медицины Высоких технологий, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней;

3. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии; Кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. По данным Всемирной охраны здоровья, различные заболевания роговицы глаза наблюдаются у 25-30% пациентов, обращающихся к офтальмологу, а частота послеоперационных роговичных осложнений еще выше. Так, например, в ходе исследования, целью которого было установить частоту и изучение клинических исходов роговичных осложнений после операции SMILE (Small Incision Lenticule Extraction), были выявлены точечные эпителиальные эрозии в 208 глазах (3,3%). В 14,9% случаев они были диагностированы в первый день после операции, в 36,1% случаев – через 1 неделю, в 35,6% случаев – через 1 месяц, в 12,55% случаев – через 2 месяца, в 1,0% случаев – через 3 месяца после операции (Yan Wang, Jiaonan Ma, Lin Zhang et al. Postoperative corneal complications in Small Incision Lenticule Extraction: long-term study. Journal of Refractive Surgery. 2019; 35 (3): с. 146-152). Создание антибактериальных условий после проведения билатеральной хирургии благодаря нанопокрытию и введению антибиотиков широкого спектра действия посредством лечебной линзы в послеоперационном периоде даст возможность устранить данные последствия.

Есть и другое грозное заболевание – хроническая рецидивирующая эрозия роговицы. В норме регенерация эпителиального слоя заканчивается на 5-7 сутки. Однако при определенных патологических состояниях, дефектах базальной мембраны, например, химическом или термальном ожоге, механической травме, синдроме Шегрена, нейротрофической кератопатии, некоторых дистрофиях роговицы, бактериальной и вирусной инфекции, развивается состояние, при котором самостоятельная пролиферация эпителиальных клеток замедляется или невозможна, что характеризует данное заболевание. Учитывая вышеизложенные обстоятельства, мы можем сказать, что нанопокрытие с высокой антибактериальной активностью, нанесенное посредством метода АСО, будет способствовать устранению и уничтожению колоний бактерий, созданию благоприятных условий для регенерации эпителия роговицы, повышению качества свойств лечебной линзы из силикон-гидрогелевого материала, может получить широкое назначение в офтальмологии, офтальмохирургии, микрохирургии глаза. Так как снижение риска возникновения послеоперационных осложнений напрямую связано с достижением хороших результатов операции.

Проблема, изложенная в рамках данного проекта, является достаточно важной и имеет ряд других медицинских приложений (назначений), например, в случае биомедицинских

устройств, таких как катетеры, протезы, имплантаты, защитных масок, респираторов и т.д., бактериальное заражение их поверхностей может привести к инфекции. И потому существует огромный интерес к разработке антимикробных наноматериалов и биопленок для дальнейшего их использования в области здравоохранения и биомедицинских приборов, индустрии личной гигиены.

Научная новизна заключается в создании новой технологии производства нанопленки, которая будет покрывать поверхность лечебных мягких контактных линз, с помощью метода молекулярно-слоевого осаждения. Нанопокрытие будет обладать высокой антибактериальной активностью, бактерицидным и противовирусным действием, а также способностью к созданию необходимых условий для полноценной регенерации эпителиального слоя роговицы, повышению качества свойств лечебной линзы, изготовленной из силикон-гидрогелевого материала. Преимуществами предлагаемой нами технологии атомно-слоевого осаждения (АСО) и молекулярно-слоевого осаждения (МСО) являются:

1) регулирование толщины осаждаемых пленок;
2) высокая плотность и конформность нанопленок;
3) контроль состава осаждаемой пленки на атомарном уровне;
4) равномерность осаждения на гладких поверхностях (линзе);
5) минимизировать количество дефектов пленок (высокое качество);
6) низкая температура процесса осаждения на поверхность материала мягкой линзы;
7) легко коммерциализуемо (покрытия партиями в больших количествах);
8) практически отсутствует выброс токсичных веществ в атмосферу;
9) обеспечение прозрачности и оптической проводимости за счет оксида кремния.

ВЫВОДЫ

Изделие – лечебные мягкие контактные линзы с нанопленкой – будет предназначено для пациентов, имеющих послеоперационные осложнения глаз, а также с хронической рецидивирующей эрозией роговицы, ожогами, бактериальным кератитом, язвами роговицы, травмой глаза. Изделие будет общедоступно, в том числе для любых медицинских учреждений. После реализации проекта планируется подача заявки для защиты интеллектуальной собственности, так как в нашем проекте предлагается использование наносубстрата для антибактериального покрытия и более усовершенствованный подход осаждения на мягкие контактные линзы на основе АСО.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Yan Wang, Jiaonan Ma, Lin Zhang et al. Postoperative corneal complications in Small Incision Lenticule Extraction: long-term study. Journal of Refractive Surgery. 2019;35(3): 146–152.
2. Abdulagatov A.I., Yan Y., Cooper J.R., Zhang Y., Gibbs Z.M., Cavanagh A.S., Yang R.G., Lee Y.C., George S.M.. Al2O3 and TiO2 Atomic Layer Deposition on Copper for Water Corrosion Resistance. ACS Appl. Mater. Interfaces, 2011, 3 (12), 4593–4601.
3. Wang W., Tian M., Abdulagatov A.I., George S.M., Lee Y.C., Yang R.G.. Three-Dimensional Ni/TiO2 Nanowire Network for High Areal Capacity Lithium-Ion Microbattery Applications. Nano Letters, 2011, 12 (2), 655-660.
4. Abdulagatov A.I., Hall R.A., Sutherland J.L., Yoon B., Cavanagh A.S., George S.M.. Molecular Layer Deposition of Titanicone Films using TiCl4 and Ethylene Glycol or Glycerol: Growth and Properties. Chem. Mater., 2012, 24(15), 2854-2863.

ПРЕДИКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Организация: ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина»

Проектная команда: Курочкина О.Н.[1], Сажина А.С.[2]

1. Доктор медицинских наук, профессор.
2. Врач-ординатор второго года обучения.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время около 60 млн. людей живут с диагнозом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА с 1998 по 2014 гг. число случаев сердечной недостаточности (СН) увеличилось вдвое [2]. За последние десятилетия наблюдается увеличение частоты госпитализаций по поводу СН во всем мире [3, 4, 5]. Рост числа госпитализаций наблюдается как в течение года после установки диагноза, так и при повторных госпитализациях в последующее время, в среднем составляет 64 события на 100 пациенто-лет [3].

Цель работы: ретроспективно выявить предикторы риска неблагоприятных событий в трехлетнем периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 278 случаев стационарного лечения пациентов в ГУ РК «Клинический кардиологический диспансер» за 2019 год с хронической сердечной недостаточностью.

Критерии включения: Пациенты стационара с ишемической болезнью сердца (ИБС), мужчины и женщины, с указанием в диагнозе на ХСН II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. Проведена оптимальная визуализация сердца при ЭхоКГ исследовании с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). ФВ ЛЖ измеряется в процентах и показывает долю крови, которая выбрасывается из левого желудочка в аорту во время каждого сокращения сердца. В настоящее время принято классифицировать ХСН по ФВ ЛЖ: ХСН с сохраненной ФВ (≥50%), ХСН с промежуточной ФВ (40-49%), ХСН с низкой ФВ (<40%).

Критерии исключения: указание в основном диагнозе на гипертрофическую кардиомиопатию, дилатационную кардиомиопатию, гемодинамически значимые пороки сердца, инфекционный эндокардит, артериальную гипертензию.

Произведена выборка данных: пол, возраст, основной диагноз, сопутствующая патология, перенесенные оперативные вмешательства, ФВ ЛЖ по Эхо-КГ, индекс массы тела, уровень гемоглобина, лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в общем анализе крови. Далее оценивалась трехлетняя выживаемость пациентов и частота последующих госпитализаций с помощью региональной медицинской информационной системы (РМИС). Рассчитан индекс коморбидности Чарлсона. Он представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия сопутствующей патологии, дополнительно за каждые 10

лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста добавляется 1 балл. Далее в соответствии с итоговым баллом оценивается десятилетняя выживаемость в процентном соотношении. Все данные внесены в таблицу в программе Excel 2019, статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Excel и XLSTAT с расчетом линейной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективную когорту включены 278 пациентов разного пола и возраста, с указанием в основном диагнозе на ишемическую болезнь сердца (ИБС), осложненную хронической сердечной недостаточностью (ХСН), проходивших стационарное лечение в ГУ РК «Клинический кардиологический диспансер» в 2019 г. Среди них было мужчин – 65% (n=181), женщин – 35% (n=97), на момент стационарного лечения средний возраст составлял 65,2±12,4 лет (25-94 года).

В исследуемой группе ведущее место в структуре заболеваемости ИБС занимает острый инфаркт миокарда, диагностированный у 38% (n=105), 18% – стенокардия напряжения (n=51), 16% – нестабильная стенокардия (n=44), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) и повторный инфаркт миокарда установлены у 15 % (n=43) и 13% (n=35) соответственно.

Среди сопутствующей патологии заболевания желудочно-кишечного тракта занимают ведущее место – 49,6% (n=138), наиболее часто встречающимся диагнозом является хронический гастрит, диагностирован у 19% (n=53), язвенная болезнь желудка 11,1% (n=31), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 7,9% (n=22), желчнокаменная болезнь 5,7% (n=16), прочие гастроэнтерологические патологии 5,7% (n=16).

Болезни эндокринной системы были вынесены в диагноз у 36% (n=101): сахарный диабет 2 типа (СД2) 25,9% (n=72), нарушение толерантности к глюкозе 4,7% (n=13), в т.ч. заболевание щитовидной железы: диффузный узловой зоб 2,1% (n=6), гипотиреоз – 3,6% (n=10). Ожирение встречалось у 26,6% (n=74), из них ожирение 1 степени 15,8% (n=44), ожирение 2 степени 7,5% (n=21), ожирение 3 степени – 3,2% (n=9).

Диагноз хронической болезни почек (ХБП) был установлен у 22% (n=62).

Цереброваскулярная патология диагностирована у 18,3% (n=51): атеросклероз брахицефальных артерий 13,6% (n=38), периферических артерий 3,6% (n=10), атеросклероз других локализаций 1% (n=3)

В 11% случаев (n=31) выявлены поражения легких, значимое место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 9% (n=26), бронхиальная астма установлена в 1,8% (n=5).

Реже всего встречалась патология суставов 5% (n=14) и злокачественный новообразования в анамнезе 4,3% (n=12).

На рисунке 1 представлена структура сопутствующих заболеваний у пациентов.

Важным показателем является фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), определяемая с помощью ЭхоКГ. В исследуемой группе пациентов средняя фракция выброса 39±9,7%, из них 53% (n=149) с промежуточной ФВ, 42% (n=117) с низкой ФВ 4,3% (n=12) с сохраненной ФВ.

Показатели общего анализа крови: уровень гемоглобина 131±20,4 г/л, лейкоцитов 9±3,44 109/л и СОЭ 18,6±14,4 мм/ч.

Произведен расчет индекса коморбидности Чарлсона (рисунок 2).

По расчетам индекса коморбидности Чарлсона 43% (n=121) исследуемых имеют индекс 6 и выше, что соответствует возможной десятилетней выживаемости менее 21%. И только у 0,3% (n= 1) десятилетняя выживаемость 96% (рисунок 3).

Медикаментозная терапия пациентов в исследуемой группе: 93% (n=258) получали бета-адреноблокаторы, чаще всего назначался бисопролол. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) были указаны в терапии, как и диуретики с их возможными комбинациями, у 88% (n=245). 87% (n=242) были назначены дезагреганты, их комбинации получали пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда и ЧКВ. Из группы статинов чаще всего в назначениях присутствует аторвастатин, статины получали 96% (n=267). Антикоагулянты, блокаторы кальциевых каналов и нитраты были назначены в 37% (n=102), 21% (n=58) и 18% (n=50) случаев соответственно. Амиодарон был указан в терапии в 13% (n=36). Реже всего, в 7% случаев (n=19), назначались дигоксин, мокоснидин, эмпаглифлозин, ивабрадин и сакубитрил/валсартан. На рисунке 4 представлена медикаментозная терапия и доля пациентов, получавших лечение.

При анализе данных пациентов с ХСН трехлетняя выживаемость составляет 67,3% (n=187) пациентов из исследуемой группы, 32,7% (n=91) пациентов умерли.

Выявлена статистически значимая прямая связь трехлетней выживаемости с показателями: низкая фракция выброса (p <0,0001), высокий индекс коморбидности (p <0,0001), увеличение СОЭ (p <0,0001), низкий гемоглобин (p <0,001), пожилой и старческий возраст (p <0,0001). Средние значения показателей возраста, ФВ, индекса коморбидности, гемоглобина и СОЭ у живых и умерших пациентов представлены на рисунке 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на прогресс в лечении сердечной недостаточности, показатели заболеваемости и смертности в популяции пациентов с ХСН остаются высокими. Это может быть связано с ростом сопутствующей патологии, которая является независимым прогностическим фактором, влияющим на процесс лечения, качество жизни пациентов, частоту повторных госпитализаций и смертность.

По мнению C. Lawson и соавт., к развитию ХСН приводят: артериальная гипертония (65%), ИБС (50%), ХБП (43%), фибрилляция предсердия (41%), ПИКС (27%), СД2 (27%), НЖО (23%), злокачественные новообразования (23%), хроническая обструктивная болезнь легких (23%), анемия (12%), инсульт (12%) [3].

ИБС, аортальный стеноз, СД и ХБП повышают риск смерти и частоту повторных госпитализаций [6].

ХОБЛ является часто встречающимся заболеванием – считается, что диагноз ХОБЛ имеют около 1/3 пациентов с ХСН. Доказано, что основные этиологические факторы ХОБЛ – табачный дым и аэрозоли промышленного производства [7]. При тяжелой форме ХОБЛ основной причиной смерти является дыхательная недостаточность. Но при легком и среднетяжелом течении ХОБЛ первое место в летальности пациентов занимают сердечно-сосудистые заболевания, в т.ч. ХСН. Общие факторы риска объясняют взаимосвязь механизмов развития ХОБЛ и ХСН. Табакокурение, гиподинамия, нерациональное питание, генетическая предрасположенность и возраст вносят вклад в системное воспаление организма и приводят к прогрессированию как ХСН, так и ХОБЛ. Только у 9% рассматриваемых пациентов выявлена ХОБЛ, этот показатель значительно ниже, чем в общей популяции. Диагностический поиск затрудняет схожесть симптомов при ХОБЛ и ХСН – одышка при физической нагрузке или в покое, слабость, утомляемость. Необходимо иметь настороженность в отношении коморбидности данных диагнозов, грамотно провести клинический осмотр и назначить необходимые дообследования, чтобы снизить вероятность диагностических ошибок и улучшить прогноз и качество жизни пациентов [8].

В исследуемой группе пациентов, доля пациентов с ХБП составила 26%. При этом хроническая болезнь почек присутствует у 4,5% населения, у пациентов с ХСН она встречается в 50% случаев. В течение 5 лет от постановки диагноза ХСН смертность пациентов увеличивается на 50%, в то время как совокупность ХСН и ХБП связана с удвоением в риске смерти от всех причин [9]. При присоединении ожирения к ХСН и ХБП достоверно увеличивается риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений [10].

Среди пациентов с ХСН, 72 пациентам установлен диагноз СД2. Важными патологиями как самостоятельно, так и с точки зрения мультидисциплинарного подхода, являются ХСН и СД2 [11]. В настоящее время они имеют тенденцию к высокому росту заболеваемости в общей популяции, схожесть в патогенезе, взаимное отягощение друг друга и ряд совместно действующих схем лечения [11, 12]. Сложностью данной коморбидной патологии является выполнение лечебных предписаний пациентами. Для достижения целевых цифр при СД2 врач назначает пациенту диетотерапию, обозначает уровень необходимой физической активности, контроль массы тела, регулярный мониторинг глюкозы крови, прием сахароснижающих лекарственных препаратов. Наличие ХСН, в дополнение к вышеперечисленному, будет сопровождаться в лечении ограничением приема поваренной соли, жидкости, контролем диуреза и приемом необходимых лекарственных препаратов. Сложность в том, что даже дисциплинированные и правильно мотивированные пациенты могут выделить для себя основные назначения, пренебрегая другими (например, регулярно контролировать уровень гликемии, но не стремиться снизить массу тела), что значительно снижает эффективность лечения [13]. По мере усугубления симптомов ХСН, пациент фокусируется на лечении данной патологии, а диагноз диабет и необходимый контроль сахара в крови и лечение диабета уходят на второй план. В связи с этим, лечащим врачам необходимо создать доброжелательную и доверительную атмосферу в общении с пациентом, донести грамотную индивидуальную схему лечения и контролировать процесс ее соблюдения [14, 15]
Уровень гемоглобина 131±20,4 г/л в исследуемой группе напрямую связан с неблагоприятный прогнозом у пациентов с ХСН. Анемия является частой проблемой у кардиологических пациентов с хронической сердечной недостаточностью [16]. Анемия снижает эффективность лечения, ухудшает течение ХСН, повышает частоту госпитализаций, увеличивает смертность больных [17]. При наличии анемии у пациента с ХСН усиливается ишемия миокарда и, как следствие, снижается работоспособность сердечной мышцы [18]. Как показывают исследования, у пациентов с ХСН для анемии характерны нормохромия, нормоцитарность, а также повышение уровня гепсидина и СРБ, неадекватность продукции ЭПО [19]. Исследование AFFIRM-AHF подтвердило необходимость восстановления дефицита железа при эпизоде декомпенсации ХСН, для снижения риска последующих госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН [20]. IRONOUT HF – РКИ, в котором было доказано, что пероральный прием препаратов железа не является эффективным и не рекомендуется для пациентов с ХСН [21]. Лечение внутривенным введением железа карбоксимальтозатом у пациентов со стабильным течением ХСН уменьшает клинические симптомы и улучшает качество жизни, а у пациентов с декомпенсацией ХСН и с ФВ ЛЖ <50% способствует предотвращению повторных госпитализаций [22].

Прогноз больных с ХСН может быть улучшен за счет оптимизации лечения пациентов с учетом особенностей пожилых больных, повышения квалификации врачей, обучения и вовлечения пациентов, обеспечения преемственности медицинской помощи, льготного лекарственного обеспечения этих пациентов, создания регистра сердечной недостаточности [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлена значимая взаимосвязь ХСН с возрастом, уровнем гемоглобина и СОЭ, фракцией выброса и коморбидной патологией, влияющими на смертность. Для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов с ХСН необходимо контролировать сопутствующую патологию, назначать оптимальную медикаментозную терапию для лечения ХСН, использовать мультидисциплинарный подход.

РИСУНКИ И ТАБЛИЦЫ

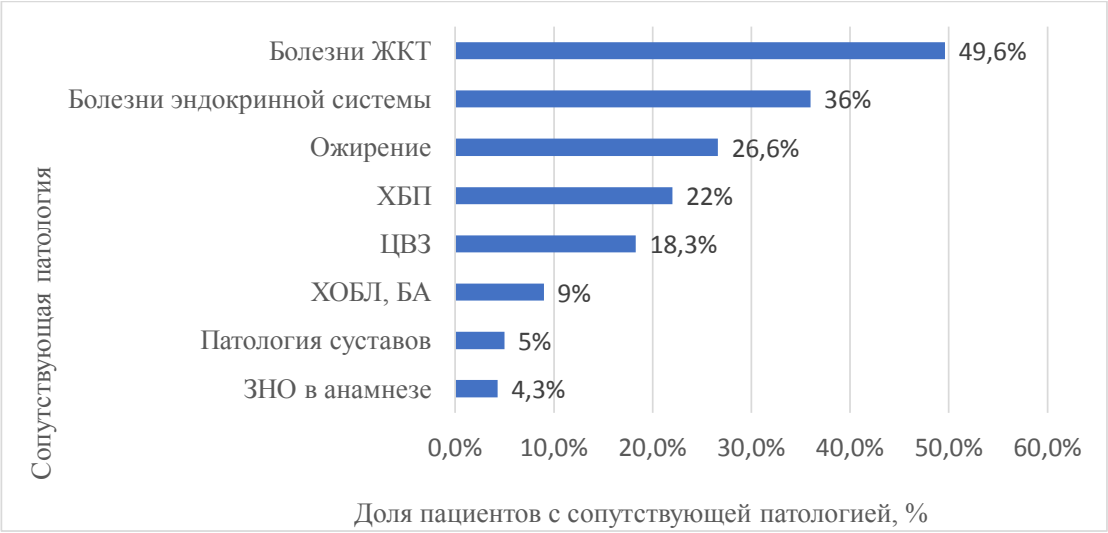


Рисунок 1 — Сопутствующие заболевания. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ХБП – хроническая болезнь почек, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ЗНО – злокачественные новообразования

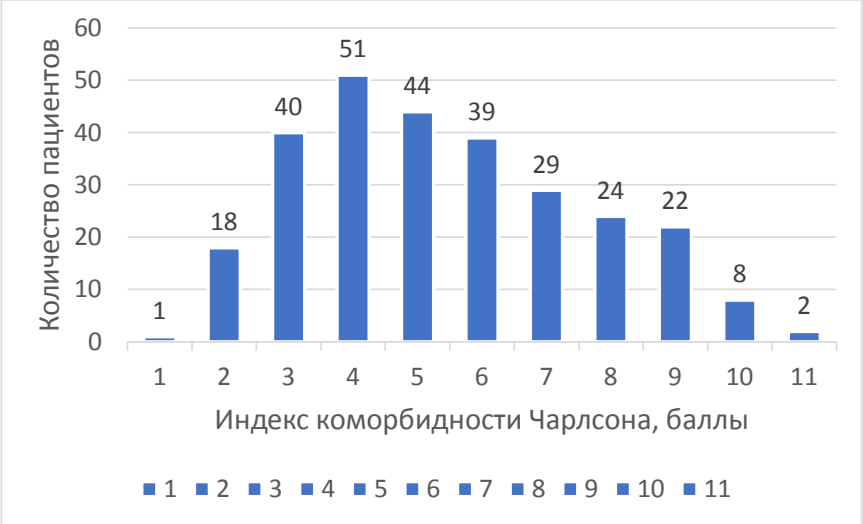


Рисунок 2 — Индекс коморбидности Чарлсона у пациентов с ХСН

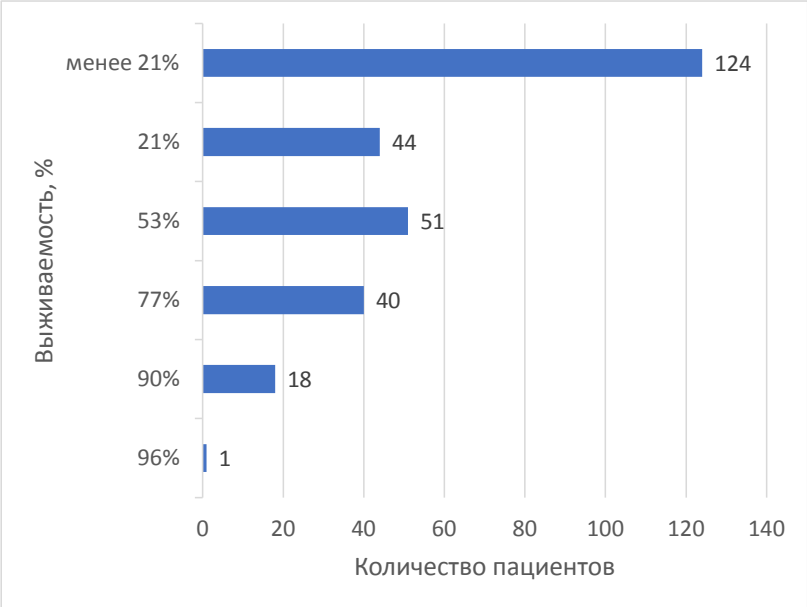


Рисунок 3 — Десятилетняя выживаемость в соответствии с индексом коморбидности Чарлсона.

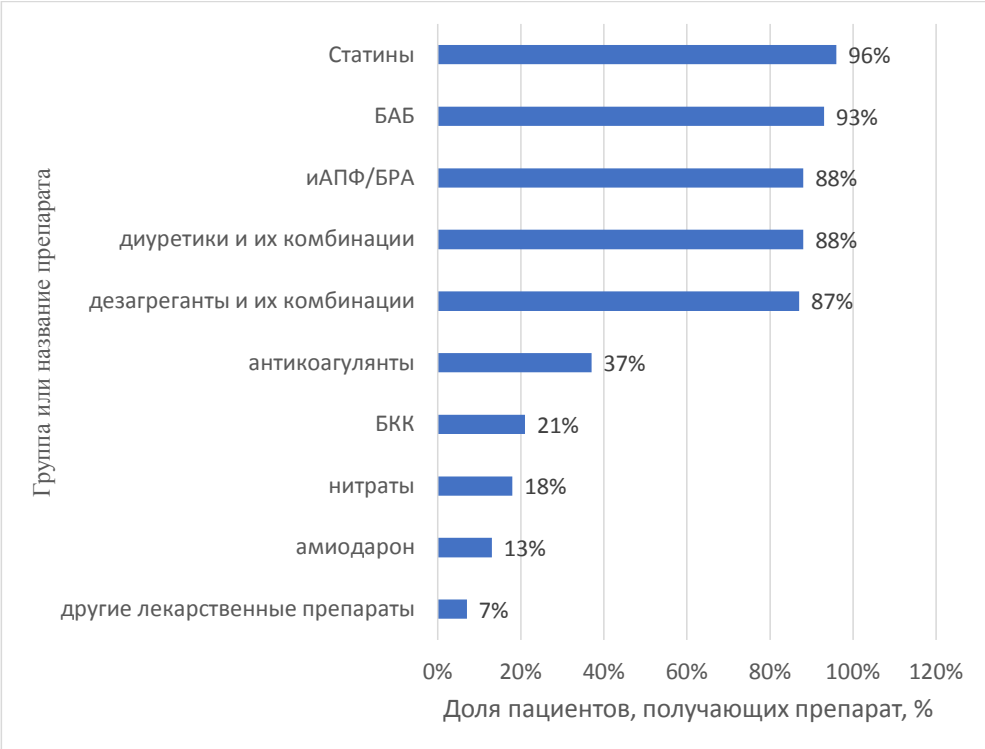


Рисунок 4 — Медикаментозная терапия. БАБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II. БКК – блокаторы кальциевых каналов.

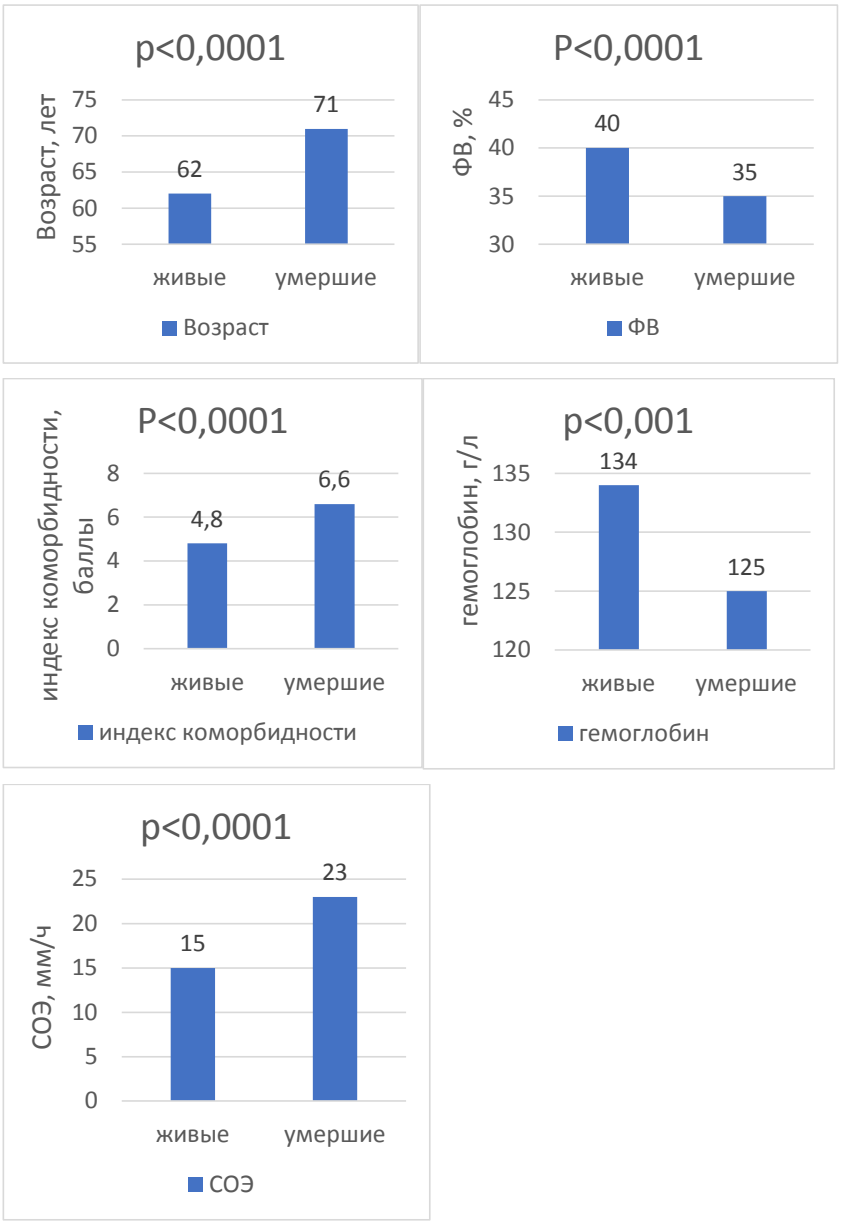


Рисунок 5 — Факторы, ассоциирующиеся со снижением отдаленной выживаемости пациентов с ХСН в трехлетнем периоде наблюдения. ФВ – фракция выброса. СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Список сокращений.

ИБС - Ишемическая болезнь сердца
НЖО - Нарушение жирового обмена
ПИКС - Постинфарктный кардиосклероз
СД2 - Сахарный диабет 2 типа
СН - Сердечная недостаточность
СОЭ - Скорость оседания эритроцитов
ФВ ЛЖ – Фракция выброса левого желудочка
ХБП - Хроническая болезнь почек
ХОБЛ - Хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН - Хроническая сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A et al.Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;zwaa147. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa147
2. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311-74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
3. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. The Lancet Public Health. 2019;4(8):e406–20. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30108-2
4. Sierpiński R, Sokolska JM, Suchocki T, Koń B, Urbański F, Kruk Met al. 10 year trends in hospitalization rates due to heart failure and related in-hospital mortality in Poland (2010–2019). ESC Heart Failure. 2020;7(6):3365–73. DOI: 10.1002/ehf2.13060
5. Agarwal MA, Fonarow GC, Ziaeian B. National Trends in Heart Failure Hospitalizations and Readmissions From 2010 to 2017. JAMA Cardiology. 2021;6(8):952. DOI:10.1001/jamacardio.2020.7472
6. Maddox T, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77(6):772-810. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.022
7. INME. GBD Compare | Viz Hub. Available at: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ [Assecced: July 13, 2021].
8. Токмачев Р.Е., Мухортова М.С., Будневский А.В., Токмачев Е.В., Овсянников Е.С. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):62-68. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68
9. Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. Eur Heart J 2014; 35: 455–469. [Abstract] [Google Scholar]
10. Стаценко М. Е., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. Поражение почек у больных хронической сердечной недостаточностью и ожирением: роль лептина и адипонектина. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(3):54-62. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-54-62.
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD). European heart journal. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486

12. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation. 2019;140(7):e294-e324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691.
13. Багрий А. Э., Супрун Е. В., Михайличенко Е. С., Голодников И. А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858
14. Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetus mellitus. 2019;22(S.1):1-121. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019;22(S.1):1-121. doi:10.14341/DM221S1.
15. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, et al. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Identify and Assess the Effectiveness of Therapy. Kardiologiia. 2017;57(7):35-42. (In Russ.) Фофанова Т. В., Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., и др. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. Кардиология. 2017;57(7):35-42.doi:10.18087/cardio.2017.7.10004
16. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron deficiency: a new target for patients with heart failure. Front Cardiovasc Med. 2021;908. doi:10.3389/fcvm.2021.709872.
17. Stuklov NI. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):651-60. (In Russ.) Стуклов Н. И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):651-60. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
18. Rukavitsyn OA. Anemia. 2nd ed., revised. and additional. M.:ьGEOTAR-Media, 2016. 250 p. (In Russ.) Рукавицын О. А. Анемии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.250 с. ISBN:978-5-9704-4475-7.
19. Гуркина А. А., Стуклов Н. И., Кислый Н. Д., Гимадиев Р. Р., Ковальчук М. С. Характеристика анемии при хронической сердечной недостаточности: обмен железа, активность эритропоэза и маркеры воспаления. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3332. doi:10.15829/1728-8800-2023-3332. EDN MNRENV
20. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet (London, England).2020;396(10266):1895904. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32339-4
21. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(19):1958–66. DOI: 10.1001/jama.2017.5427
22. Mareev Yu.V., Gilarevsky S.R., Begrambekova Yu. L., Lopatin Yu. M., Garganeeva A.A., Duplyakov D.V.et al. Expert consensus regarding treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with heart failure. Kardiologiia. 2021;61(4):73–78. [Russian: Мареев Ю.В, Гиляревский С.Р., Беграмбекова Ю.Л., Лопатин Ю.М., Гарганеева А.А., Дупляков Д.В. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита
23. Kurochkina O.N., Baranov A.V., Sazhina A.S., Bogomolov A.N. Possibilities of organizing the provision of medical care to patients with chronic heart failure in regions of Russia with low population density. Profilakticheskaya meditsina. 2023;26(5):101–108. [Russian:

Курочкина О.Н., Баранов А.В., Сажина А.С., Богомолов А.Н. Возможности организации оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в регионах России с низкой плотностью населения. Профилактическая медицина. 2023;26(5):101–108]. https://doi.org/10.17116/profmed202326051101

24. Kurochkina O.N., Baranov A.V., Sazhina A.S., Bogomolov A.N. Modern methods of treatment of elderly patients with chronic heart failure: a literature review. Farmateka. 2023;30(1-2):94-99. (In Russ.). [Russian: Курочкина О.Н., Баранов А.В., Сажина А.С., Богомолов А.Н. Современные методы лечения пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью: обзор литературы. Фарматека. 2023;30(1-2):94-99]. doi: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.94-99

ВНУТРИЯИЧНИКОВОЕ ВВЕДЕНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

Организация: ФГБУ «НМИЦ АГиП им.В.И.Кулакова»

Проектная команда: Мартиросян Я.О.[1], Кадаева А.И.[2], Шевцова Ю.А.3

1. Кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач акушер-гинеколог;
2. Аспирант, врач акушер-гинеколог;
3. Младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий.

ВВЕДЕНИЕ

Большой проблемой, лимитирующей эффективность программ ВРТ, является распространение в популяции бесплодных пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), а также возраст-ассоциированное снижение количества и качества фолликулов и, как следствие, снижение количества получаемых в программах ЭКО ооцитов и эмбрионов. Проблема преждевременной недостаточности яичников является комплексной и ассоциирована с двумя состояниями: сниженным овариальным резервом и истинной ПНЯ [1]. Этиология скорой утраты овариального резерва, как известно, связана с хромосомными Х-ассоциированными аномалиями, а также с точечными мутациями генов, аутоиммунными и ятрогенными факторами [2]. Последние являются наиболее часто встречающимися в клинической практике ситуациями: оперативные вмешательства по поводу доброкачественных и злокачественных опухолей яичников и химиолучевая терапия по поводу онкологического заболевания.

Терапия на основе использования внеклеточных везикул, полученных из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ВВ-ММСК), показала возможный огромный потенциал для лечения ПНЯ и сниженного овариального резерва [3].

ВВ-ММСК представляют собой круглые или овальные мембранные везикулы, которые могут агрегироваться и распределяться, а их мембранная структура четко определена. Они экспрессируют специфические для внеклеточных везикул (ВВ) четыре трансмембранных белка-маркера CD9, CD63, CD81 и белок гена восприимчивости опухоли 101 (TSG101), белок теплового шока70 (HSP70) и связанный с мультивезикулярным биосинтезом белок ALIX [4-10].

В 2017 году в работе Sun et al. впервые было описано применение ВВ для лечения ПНЯ [4]. Исследования показали, что ВВ подавляют апоптоз гранулезных клеток (ГК) in vitro, а лежащий в основе механизм может быть связан с повышением уровня регулятора апоптоза BCL2 и снижением уровня BCL2-ассоциированного X протеина, расщепленной каспазы-3 и Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [4, 7]. Кроме того, Sun et al. (2017) предполагают, что микроРНК-24, микроРНК-106a, микроРНК-19b и микроРНК-25, содержащиеся во внеклеточных везикулах, также оказывают ингибирующее влияние на активность проапоптических факторов [4]. Механизм положительного эффекта ВВ включает влияние на сигнальный путь Hippo и путь PI3KAKT [5,11]. Согласно данным Yang et al. (2019), ВВ также потенцируют усиление ангиогенеза [5]. Некоторые микроРНК, включая miR-126-3p, miR-21, miR-29a и miR-17-5P, могут играть роль на посттранскрипционном уровне [8-10, 12].

Связываясь с 3′UTR генов-мишеней, эти микроРНК подавляют экспрессию определенных молекул, подавляя продукцию реактивных форм кислорода и апоптоз, а также способствуя выживанию, пролиферации и ангиогенезу клеток.

Работа Zhongkang Li, et al., продемонстрирована лечебное воздействие внеклеточных везикул, полученных из МСК пуповины человека [11]. Представленная информация о путях воздействия ВВ, расскрывает перспективы лечения бесплодия у сложной категории пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины со сниженным овариальным резервом часто обращаются к программам ВРТ и в ряде случаев не готовы к использованию донорского материала, что обуславливает необходимость поиска путей активации функции яичников и получения собственных ооцитов. Представленная информация о путях воздействия ВВ раскрывает перспективы лечения бесплодия у данной категории пациенток. Дальнейшие исследования механизмов функционирования точек приложения ВВ необходимы для расширения терапевтических возможностей.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. De Vos M, Devroey P, Fauser BC (2010) Primary ovarian insufficiency. Lancet 376:911–921. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60355-8
2. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z (2019) The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. Climacteric 22:403–411. https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738
3. Sydsjö G, Bladh M, Rindeborn K, Hammar M, Rodriguez-Martinez H, Nedstrand E (2020) Being born preterm or with low weight implies a risk of infertility and premature loss of ovarian function; a national register study. Ups J Med Sci 125:235–239. https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1770380
4. Liping Sun, Dong Li, Kun Song, Jianlu Wei, Shu Yao, Zhao Li, Xuantao Su, Xiuli Ju, Lan Chao, Xiaohui Deng, Beihua Kong, Li Li. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced ovarian granulosa cell stress and apoptosis in vitro. Published: 31 May 2017. doi: 10.1038/s41598-017-02786-x.
5. Ziling Yang, Xin Du, Cunli Wang, Jin Zhang, Conghui Liu, Yu Li, Hong Jiang , "Therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived microvesicles on premature ovarian insufficiency in mice.," Stem Cell Res Ther, vol. 10, no. 1, p. 250, Aug. 2019, doi: 10.1186/s13287-019-1327-5.
6. Jin Zhang, Huiqun Yin, Hong Jiang, Xin Du, Ziling Yang.The protective effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on cisplatin-damaged granulosa cells.2020 Jul;59(4):527-533. doi: 10.1016/j.tjog.2020.05.010.
7. Zhiting Deng, Jieqiong Wang, Yang Xiao, Fei Li, Lili Niu, Xin Liu, Long Meng, Hairong Zheng. "Ultrasound-mediated augmented exosome release from astrocytes alleviates amyloid-β-induced neurotoxicity.," Theranostics, vol. 11, no. 9, pp. 4351–4362, 2021, doi: 10.7150/thno.52436.
8. J.-H. Cai, Y.-T. Sun, and S. Bao, "HucMSCs-exosomes containing miR-21 promoted estrogen production in ovarian granulosa cells via LATS1-mediated phosphorylation of LOXL2 and YAP.," Gen Comp Endocrinol, vol. 321–322, p. 114015, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.ygcen.2022.114015.

9. T. Gao, Y. Cao, M. Hu, and Y. Du, “Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Carrying MicroRNA-29a Improves Ovarian Function of Mice with Primary Ovarian Insufficiency by Targeting HMG-Box Transcription Factor/Wnt/β-Catenin Signaling.,” Dis Markers, vol. 2022, p. 5045873, 2022, doi: 10.1155/2022/5045873.
10. Qingxi Qu, Linghong Liu, Yuqian Cui, Hongli Liu, Jingyang Yi, Weidong Bing, Chunxiao Liu, Detian Jiang, Yanwen Bi. “miR-126-3p containing exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promote angiogenesis and attenuate ovarian granulosa cell apoptosis in a preclinical rat model of premature ovarian failure.,” Stem Cell Res Ther, vol. 13, no. 1, p. 352, Jul. 2022, doi: 10.1186/s13287-022-03056-y.
11. Zhongkang Li, Mingle Zhang, Jiahua Zheng, Yanpeng Tian, Huihui Zhang, Yi Tan, Qian Li, Jingkun Zhang, Xianghua Huang. “Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve Ovarian Function and Proliferation of Premature Ovarian Insufficiency by Regulating the Hippo Signaling Pathway.,” Front Endocrinol (Lausanne), vol. 12, p. 711902, 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.711902.
12. Chenyue Ding, Liping Zhu, Han Shen, Jiafeng Lu, Qinyan Zou, Chao Huang, Hong Li, Boxian Huang. “Exosomal miRNA-17-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improves ovarian function in premature ovarian insufficiency by regulating SIRT7.,” Stem Cells, vol. 38, no. 9, pp. 1137–1148, Sep. 2020, doi: 10.1002/stem.3204.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 НА МАНИФЕСТАЦИЮ И ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ

Организация: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), УКБ № 2, Клиника кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова

Проектная команда: Мартыненко Д.М.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. С декабря 2019 года по настоящее время новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (далее SARS-CoV-2) сохраняет свою актуальность для медицинского сообщества. В связи с постоянными мутациями этого вируса, SARS-CoV-2 является общезначимой проблемой всего человечества. Как известно, SARS-CoV-2 способна поражать не только легочную ткань, вызывая тяжелую пневмонию у инфицированного человека, но также может вызвать полиорганные поражения. Кроме того, за время пандемии у инфицированных пациентов были зафиксированы множественные случаи различных дерматологических проявлений, патофизиологические механизмы и патоморфологическая картина которых до сих пор остаются не до конца изученными.

Исследования последних лет, посвященные кожным проявлениям SARS-CoV-2, описывали лишь клинические примеры манифестации и течения дерматозов при этой вирусной инфекции, однако, ни в одной из этих работ не была определена корреляционная связь между тяжестью течения возникшего дерматоза и тяжестью самой вирусной инфекции, а также влияние SARS-CoV-2 на течение уже имеющихся кожных заболеваний.

Особый интерес представляют пациенты с хроническими дерматозами, находящиеся на системной биологической терапии и инфицированные вирусом SARS-CoV-2, так как до сих пор остается не изученным влияние данной вирусной инфекции на изменение течения самого кожного заболевания у этих пациентов, а также остается открытым вопрос дальнейшей тактики их лечения. Особо стоит выделить группу пациентов с псориазом, поскольку они составляют одну из наиболее часто встречающихся нозологических групп в практике врача-дерматолога. В связи с этим целесообразно продолжить изучение пациентов с псориазом, получающих и не получающих терапию генноинженерными биологическими препаратами и малыми молекулами (апремиласт) на фоне SARS-CoV2 в анамнезе, и провести комплексное клинико-морфологическое обследование с целью разработки методики ведения таких пациентов.

Таким образом, на сегодняшний момент в литературе отсутствуют систематизированные данные о влиянии вирусной инфекции SARS-CoV2 на дебют, течение хронических дерматозов, в частности псориаза, у пациентов, принимающих и не принимающих генно-инженерные биологические препараты и малые молекулы, а также не произведен корреляционный анализ между тяжестью течения SARS-CoV-2 инфекции и течением хронических дерматозов. Ввиду новизны вопроса данное исследование не имеет ближайших аналогов и прототипов. Исходя из всего изложенного выше, можно сделать вывод о перспективности и актуальности проведения данной работы.

Новизна предлагаемой темы:

- Впервые будут обобщены и морфологически обоснованы данные влияния вируса SARS-COV2 на дебют и течение хронических дерматозов.
- Впервые будет проведено комплексное клинико-морфологическое обследование пациентов с псориазом, получающих и не получающих генно-инжернерные биологические препараты или малые молекулы (апремиласт), с перенесенной SARS-COV2 инфекцией в анамнезе.
- Впервые будет изучено влияние принимаемой пациентами с псориазом терапии генно-инженерными препаратами и малыми молекулами (апремиласт) на тяжесть течения новой короновирусной инфекции SARS-COV2.
- Данное исследование ввиду новизны вопроса не имеет ни ближайших аналогов, ни прототипов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

В процессе исследования в рамках данной работы планируется оценить особенности клинико-морфологической картины хронических дерматозов у пациентов, перенесших новую короновирусную инфекцию SARS-CoV-2 в анамнезе; определить наличие вируса SARS-CoV-2 в биоптатах кожи пациентов с хроническими дерматозами с помощью иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования; оценить иммунопрофиль воспалительного инфильтрата в биоптатах кожи пациентов с псориазом перенесших новую короновирусную инфекцию SARS-CoV-2 в анамнезе, получающих и не получающих генно-инжернерные биологические препараты или малые молекулы (апремиласт); оценить влияние SARS-CoV-2 на течение псориаза у пациентов, получавших генноинженерные биологические препараты и «малые молекулы» (апремиласт), в сравнении с пациентами, не получавшими данную терапию, что по итогу позволит не только более детально понять клинико-морфологическое влияние SARS-CoV-2 инфекции на кожный процесс. Выполнив все вышеперечисленное, данная работа позволит нам не только более детально понять клинико-морфологические особенности течения кожных заболеваний на фоне SARS-CoV2 инфекции, но и оптимизировать алгоритм ведения и лечения пациентов с хроническими дерматозами, находящихся на системной биологической терапии, на фоне SARS-CoV2 вирусной инфекции.

Таким образом, тема исследования актуальна, имеет научную новизну и практически значима.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. World Health Organization. COVID-19 Situation report - 51. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
2. Коронавирус онлайн обновления (англ.). Johns Hopkins University; World Health Organization. COVID-19 Weekly epidemiological update
3. The PLOS ONE Staff (2021) Correction: Machine learning using intrinsic genomic signatures for rapid classification of novel pathogens: COVID-19 case study. PLoS ONE 16(1): e0246465. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246465
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(4):586-590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9

5. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. Allergy. 2020;75(11):2829-2845. doi:10.1111/all.14429
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
7. Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. Infez Med. 2021;29(1):20-36
8. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2021;113(1):45-57. doi:10.1007/s12185-020-03029-y
9. Jin H, Liu J, Cui M, Lu L. Novel coronavirus pneumonia emergency in Zhuhai: impact and challenges. J Hosp Infect. 2020;104(4):452– 453. doi: 10.1016/j.jhin.2020.02.005
10. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2021;20(1):35. Published 2021 May 18. doi:10.1186/s12941-021-00438-7
11. Seebacher N, Kirkham J, Smith SD. Cutaneous manifestations of COVID-19: diagnosis and management. Med J Aust. 2022;217(2):76-78. doi:10.5694/mja2.51621
12. Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F.. High expression of ACE2 on keratinocytes reveals skin as a potential target for SARS-CoV-2. J Invest Dermatol 2020. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1016/j.jid.2020.05.087
13. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. Am J Clin Dermatol. 2020;21(5):627-639. doi:10.1007/s40257-020-00558-4
14. Schwartzberg L, Lin A, Jorizzo J. Cutaneous Manifestations of COVID-19. Cutis. 2021;107(2):90-94. doi:10.12788/cutis.0176
15. Zara A, Fleming P, Lee K, Lynde C. The COVID-19 pandemic and its skin effects. Can Fam Physician. 2021;67(8):582-587. doi:10.46747/cfp.6708582
16. Drenovska K, Schmidt E, Vassileva S. Covid-19 pandemic and the skin. Int J Dermatol. 2020;59(11):1312-1319. doi:10.1111/ijd.15189
17. Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad RP. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. J Dermatol Sci. 2020;98(2):141-143. doi:10.1016/j.jdermsci.2020.04.007
18. Patsatsi A, Kyriakou A. Impact of the COVID-19 pandemic on the course and management of chronic inflammatory immune-mediated skin diseases: What's the evidence?. Clin Dermatol. 2021;39(1):52-55. doi:10.1016/j.clindermatol.2020.12.012
19. Amin M, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and Co-morbidity. Acta Derm Venereol. 2020;100(3): adv00033. Published 2020 Jan 30. doi:10.2340/00015555-3387
20. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(17):1653–1659
21. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020;323(19):1945-1960. doi:10.1001/jama.2020.4006
22. Honma M, Hayashi K. Psoriasis: Recent progress in molecular-targeted therapies. J Dermatol. 2021;48(6):761-777. doi:10.1111/1346-8138.15727
23. Wang L, Yang LM, Pei SF, et al. CRP, SAA, LDH, and DD predict poor prognosis of coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis from 7739 patients. Scand J Clin Lab Invest. 2021;81(8):679-686. doi:10.1080/00365513.2021.2000635

МОЛОДЕЖНЫЙ СОВЕТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ ХИРУРГОВ «КОЛОПРОКТОЛОГИЯ БУДУЩЕГО

Организации: Российское Общество колоректальных хирургов, Клиника колопроктологии и миниинвазивной хирургии на базе УКБ№ 2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, кафедра хирургии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Санкт-Петербургский государственный Университет, Волгоградский государственный медицинский университет; Курский государственный медицинский университет, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.

Проектная команда: Медкова Ю.С.[1], Трищенков С.Ю., Омельченко Д.В., Мурыгин Н.И., Волобуев Р.В., Мясников Н.Е., Старовойтова Е.М., Волкова А.С.

1. Кандидат медицинских наук, врач-хирург, колопроктолог, онколог.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальная хирургия (колопроктология) как самостоятельная отрасль медицины – достаточно новая, набирающая популярность, особенно у молодых врачей, специальность. Хотя изучением колопроктологических заболеваний занимались еще в древнем Египте, официально проктология в СССР как самостоятельная отрасль хирургии сформировалась только к 1965 году, и затем стала развиваться специализированная система оказания колопроктологической помощи, которая активно набирает обороты в последнее десятилетие.

К сожалению, преподаванию колопроктологии как отдельной дисциплины или как значимой отрасли общей хирургии в медицинских вузах зачастую уделяют крайне мало внимания. С одной стороны, это объясняется тем, что этот раздел медицины не выделен в качестве отдельной специальности, как, например, урология, гинекология, травматология, а изучается в разделе факультетской и госпитальной хирургии. С другой стороны, преподавание затруднено практически из-за отсутствия специальной учебной литературы для вузов по этому направлению.

Актуальность развития преподавания именно колоректальной хирургии связана и с тем, что отмечается рост числа больных с заболеваниями толстой кишки. В связи с этим врачи различных специальностей, в частности, хирурги, онкологи, урологи, гинекологи, гастроэнтерологи, терапевты, гематологи, инфекционисты, неврологи и даже психиатры в той или иной мере сталкиваются ежедневно с этими заболеваниями, что требует от них хорошего знания этого раздела медицины.

Активное развитее профессиональных сообществ в социальных сетях опытных специалистов, создание образовательных медицинских курсов и прогрессивная вовлеченность поколения молодых специалистов в социальные сети - все это побудило нас организовать первый в России Молодежный совет Российского общества колоректальных хирургов (РОКХ) «Колопроктология будущего», который под руководством старших коллег поможет студентам, ординаторам и молодым врачам встать на правильный научно- и практически ориентированный путь изучения колопроктологии.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Молодежный совет РОКХ «Колопроктология будущего» создан для обеспечения формирования эффективной системы подготовки молодых специалистов медицинского профиля, изучения и распространения передового опыта работы, а также выработки инновационных подходов к развитию государственной системы здравоохранения в разделе «Колопроктология» и «Онкология».

Основные цели деятельности Молодежного совета РОКХ «Колопроктология будущего»:

1. Обеспечение развития профессионального и творческого потенциала молодых специалистов РОКХ.
2. Создание условий для профессиональной и социальной адаптации молодых специалистов.
3. Продвижение молодежных социальных инициатив.
4. Создание доступной научно-практической базы для молодых специалистов в области колопроктологии и онкологии.
5. Организация и подготовка образовательных программ (в т.ч. в онлайн формате).
6. Подготовка и проведение молодежных научно-практических мероприятий.

Основные задачи Молодежного совета РОКХ»:

1. Подготовка и проведение мероприятий в области научной деятельности.
2. Организация для молодых специалистов мастер-классов, демонстрационных занятий и др.
3. Организация стажировок для студентов, ординаторов и молодых специалистов в лучших российских и зарубежных колопроктологических клиниках.
4. Организация и проведение профессиональных конкурсов, фестивалей, форумов.
5. Организация встреч молодых специалистов с председателем РОКХ, участниками совета РОКХ (в т.ч. в рамах научно-практических форумов, конференций).
6. Организация дискуссионных площадок с участием представителей молодежи РОКХ.
7. Ведение социальных сетей (ВКонтакте, Телеграмм, You-Tube) и распространение в них научно и практически значимой информации, демонстрация операций и оперативных техник в колопроктологии, онлайн-трансляции заседаний Молодежного совета РОКХ.
8. Привлечение студентов, ординаторов и молодых специалистов к участию в научных исследованиях с дальнейшими публикациями в высоко рецензируемых научных журналах.

Формы и методы решения задач, пути достижения целей.

Поставленные цели и задачи будут реализованы следующим образом:

Будут организованны ежемесячные образовательные заседания Молодежного совета РОКХ, которые будут проходить в офлайн и онлайн-формате, используя площадку сайта Российского общества колоректальных хирургов. На проводимых заседаниях будут освещаться актуальные вопросы общей колопроктологии, малой колопроктологии, онколопроктологии, анатомии, вопросы социализации и реабилитации проктологических больных, а также параклинические вопросы медицинской статистики, организации собственных научных исследований и онкопсихологии. Проведение мероприятий будет осуществляться в следующем формате: доклад по актуальной теме будет представлен студентом/ ординатором/ молодым специалистом, участниками круглого стола будут являться ведущие российские и иностранные лидеры мнений, у всех участников встречи будет возможность задать вопрос в прямом эфире, а также после окончания мероприятия повторно просмотреть

встречу в записи. В целях повышения активности аудитории в конце каждого заседания самому активному участнику будет вручен приз.

В социальных сетях Телеграмм и ВКонтакте еженедельно с периодичностью 6/1 будет публиковаться следующая информация согласно графику: ПН – Анонс предстоящих публикаций; ВТ – Публикации, посвященные различным нозологиям и синдромам в хирургии и колопроктологии; СР – Клинический случай и «живая» хирургия; ЧТ – Новые методы лечения в колопроктологии, ПТ – новые научные публикации в индексируемых журналах посвященные вопросам колопроктологии; СБ – Публикации художественной медицинской литературы, кино и сериалов, посвященных медицине, учебной литературы.

На видео-хостинге You-Tube будут публиковаться короткие видео (Shorts) с анонсами онлайн-заседаний, краткой полезной информации по теме колопроктологии; записи онлайн-заседаний, проводимых на площадке сайта РОКХ; полезные учебные материалы, касающиеся заболеваний в колопроктологии, анатомии и физиологии.

Организация мастер-классов, демонстрационных занятий будет проводиться как в онлайн, так и в офлайн-формате раз в две недели с приглашением ведущих колопроктологов страны (онлайн-формат), Москвы и МО (офлайн и онлайн-формат), зарубежных специалистов (синхронный перевод будет осуществляться за счет врачей, свободно владеющих английским языком).

Организация и проведение профессиональных конкурсов, фестивалей, форумов планируется за счет финансовой поддержки от полученных грантов, спонсоров после реализации пилотного проекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие молодежного движения по направлению колопроктология и онколопроктология будет способствовать популяризации данных специальностей, активно развивающихся в последние десятилетия среди студентов, ординаторов и молодых специалистов. Освещение главных тем колопроктологии и достижение основных целей Молодежного совета при Российском обществе колоректальных хирургов за счет интернет-ресурсов будет давать возможность каждому, независимо от того, где находится человек и какой у него часовой пояс, получить знания, подготовленные под руководством старших коллег на безвозмездной для участника основе. Опыт, накопленный коллегами и транслируемый на заседаниях и мастер-классах, позволит будущим специалистам за короткое время получить практические знания, которые формировали опытные врачи многие годы своей практики.

Главной целью и задачей совета является формирования вектора развития молодых коллег их активное вовлечение не только в колопроктологию, но и в медицину в целом, развитие и продвижение ее в Российской Федерации.

Полученные ресурсы будут направлены на развитие онлайн площадок и социальных сетей для проведения заседаний, научного информирования молодежи, а также проведение олимпиад среди студентов и ординаторов, организацию конференций и мастер-классов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Клиническая оперативная колопроктология: Руководство для врачей / Под редакцией Федорова В. Д., Воробьева Г. И., Ривкина В.Л. — М.: ГНЦ проктологии, 1994. — 432 с. с илл.

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ГИДРОФИЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ГИДРОГЕЛИ КАК ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЛОКАЛЬНАЯ ТРАНСПОРТНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ДОСТАВКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОЧАГ ИНФЕКЦИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Меликова Р.Э., Цискарашвили А.В.

ВВЕДЕНИЕ

Ортопедическая инфекция является грозным и разрушительным осложнением, частота встречаемости которой ежегодно растет, что связано с увеличением числа тяжелой механической травмы, хирургической активности, расширением показаний к выполнению тотального первичного эндопротезирования, а также ятрогенными дефектами лечения [1, 2, 3, 4]. Доля ее составляющих в структуре заболеваний опорно-двигательной системы в случае хронического остеомиелита достигает 3-25% [5], в случае перипротезной инфекции (ППИ) после первичного эндопротезирования – 0,3-2,4% [6] и после ревизионного вмешательства – 6-8% [7].

В основе патогенеза ортопедической инфекции лежат условно-патогенные и вирулентные микроорганизмы, способные образовывать трудно поддающиеся лечению микробные биопленки. Наиболее распространенными возбудителями в более половине случаев наблюдений являются грамположительные бактерии, среди которых лидирует Staphylococcus aureus (S. aureus) [8, 9, 10, 11], далее следуют коагулазонегативный Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis) и представители рода Enterococcus. Доля грамотрицательных микроорганизмов (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli и др.) в этиологической структуре ортопедической инфекции составляет 5-35% [12, 13, 14], но, несмотря на небольшой процент, они вызывают настороженность во всем мире из-за тенденции к ежегодному росту их числа и антибиотикорезистентности [15]. Редко встречаются ортопедические инфекции, вызванные анаэробами (2-4%) [16] и грибковыми микробами (2%) [17].

В последние годы настораживает и полимикробная инфекция (2 и более микроорганизмов в биопленке), частота которой достигает 1020% [10, 17, 18].

Лечение ортопедической инфекции – трудоемкий, длительный, многоэтапный процесс, требующий специального оборудования, высокой квалификации ортопеда [19] и пролонгированной антибактериальной терапии, нередко дорогостоящими препаратами, что сопровождается существенными экономическими затратами [20]. Так, стоимость лечения данного инфекционного осложнения в США обходится до 390 000 $ на одного пациента, в других зарубежных странах сумма составляет от 20 000 до 60 000 € [21]. Несмотря на это, положительный исход лечения крайне низкий [20]. Инвалидизация пациентов при неудовлетворительном исходе лечения составляет 50-90% [22], а смертность – 2,5% [23].

Основной метод лечения ортопедической инфекции заключается в тщательной хирургической санации очага с удалением нежизнеспособных костной и мягких тканей, адекватном дренировании раны и применением местной и системной антибактериальной терапии, на-

правленных на уничтожение фрагментов механически разрушенной бактериальной пленки и свободно плавающих планктонных форм микроорганизмов. Обеспечение местной терапии возможно путем имплантации локальных транспортных систем, осуществляющих доставку антибиотиков непосредственно в очаг инфекции. Наиболее распространенной в клинической практике депо-системой является костный цемент на основе полиметилметакрилата (ПММА) [24, 25, 26], несомненным достоинством которого является механическая прочность. Однако ряд имеющихся недостатков ПММА такие как: высокая токсичность летучих паров метилметакрилата [27]; высокая температура реакции полимеризации, способной вызвать некроз костной и мягкотканых структур на этапе имплантации [28] и ограничивающая спектр возможных для импрегнации антибиотиков; гидрофобная поверхность, не препятствующая прикреплению микроорганизмов к собственной поверхности и формированию ими микробных биопленок; высвобождение до 10% препарата от его общего загруженного объема [29]; неравномерное распределение антибактериальных агентов в цементной матрице, способствующее неравномерному высвобождению загруженного препарата; изменение гарантийных свойств при ручном смешивании компонентов цемента [30]; небиодеградируемость материала, требующая повторной операции по его удалению и сопровождающаяся дополнительной травматизацией и потерей костной и мягкотканых структур [31, 32]; а также содержание в составе цемента рентгеноконтрастных агентов (сульфат бария, диоксид циркония) индуцирующих высвобождение провоспалительных цитокинов, вызывающих остеолитическую реакцию тканей [33], которая в последствии приводит к дестабилизации имплантата, – не позволяют считать его оптимальной локальной транспортной системой.

Как показал анализ множества литературных источников [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45], какими бы способами ни совершенствовали методы оперативного лечения и не пытались повысить порогенность костного цемента, чтобы увеличить элюцию антибиотиков, достигнуть высвобождения более половины загруженного препарата из ПММА достаточно сложно. Частота рецидивов ортопедической инфекции при применении костного цемента колеблется от 6,3 до 38,9% [9, 19, 46, 47, 48, 49, 50, 51], что по-прежнему является высоким уровнем.

Таким образом, лечение ортопедической инфекции является актуальной проблемой не только в экономическом, но и в социальном аспекте [21]. ПММА, ввиду ряда недостатков, не способно успешно решить данную проблему, что по сей день является движущим элементом к поискам учеными новых депо-матриц, которые были бы лишены всех минусов костного цемента и обладали бы свойствами, близкими к оптимальной локальной транспортной системе.

Научная новизна. Создание новых биодеградируемых гидрофильных локальных транспортных систем, обладающих контролируемым высвобождением импрегнированных лекарственных агентов, многократно превосходящих элюционный и противомикробный потенциал костного цемента, и на протяжении длительного периода времени позволяющих стойко купировать инфекционно-воспалительный процесс.

Применение полимерных гидрогелей, насыщенных антибиотиками, в перспективе позволят снизить риск развития инфекционных осложнений после проведенного оперативного вмешательства и улучшить исходы лечения ортопедических инфекций не только за счет высокого высвобождающего и антимикробного потенциала, но и за счет гидрофильности, препятствующей адгезии микроорганизмов к собственной поверхности имплантата и формированию ими микробных биопленок. Биодеградируемость полимерного гидрогеля исключит необходимость повторной госпитализации пациента для выполнения оперативного вмешательства по его удалению, что значительно сократит затраты на лечение и выгодно в экономическом плане. Простая техника изготовления и быстрое время отверждения мате-

риала позволят сократить длительность операции. Отсутствие высвобождения токсичного мономера в процессе сшивки гидрогеля сделает его применение безопасным для окружающего медицинского персонала, а отсутствие реакции полимеризации не ограничит спектр антибиотиков, которые можно импрегнировать в его состав, и не вызовет некроз костной и мягких тканей при его имплантации. Вдобавок, возможность управления консистенцией гидрогеля и придания ему различной конфигурации позволит заполнить любой формы и объема костно- и мягкотканые полости.

Полимерный гидрогель как потенциальная депо-система обладает всеми перспективами дальнейшего его применения в клинической практике не только при лечении ортопедических и других инфекционных осложнений, но и в целях профилактики.

Главной идеей нашего проекта является создание новой биодеградируемой гидрофильной локальной транспортной системы, обеспечивающей высокие концентрации антибактериальных препаратов в очаге инфекции для стойкого купирования инфекционно-воспалительного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биодеградируемые полимерные гидрогели, ввиду их строения и некоторых свойств, в перспективе способны обеспечить механизм высвобождения антибиотиков, полностью основанный на диффузии, который в свою очередь обеспечит элюцию высоких эффективных концентраций антибиотиков в очаге воспаления в течение длительного периода времени и позволит добиться эффективной антимикробной активности в отношении возбудителей инфекции и стойко купировать инфекционно-воспалительный процесс костно- и мягкотканых структур.

Ожидаемые нами в ходе исследования результаты взаимодействия между матрицей полимерного гидрогеля и молекулами иммобилизуемых препаратов в его составе в дальнейшем позволят путем ее модификации создавать локальные транспортные системы с необходимым профилем контролируемого высвобождения импрегнированного лекарственного агента.

В довершение всего гидрофильная поверхность и биоразлагаемость полимерного гидрогеля, снижающие риск рецидива инфекции, эластичность, возможность регулировки текстуры материала и придания ей различных форм, простая и быстрая техника изготовления, минимальное время, необходимое для отверждения материала (до 5-15 сек), биосовместимость, отсутствие высвобождения токсичного мономера и реакции полимеризации при сшивке материала, а также необходимости повторного оперативного вмешательства по удалению имплантата, делают матрицу на основе полимерного гидрогеля наиболее подходящей и перспективной в качестве эффективной локальной транспортной системы для доставки препаратов непосредственно в патологический инфекционно-воспалительный очаг.

Область применения. Полимерный гидрогель, импрегнированный лекарственными препаратами, имеет достаточные перспективы успешного применения при лечении гнойно-воспалительных ран и послеоперационных инфекционных осложнений в клинической практике не только травматологии и ортопедии, гнойной хирургии, но и других направлений. Полимерный гидрогель не обладает жесткостными свойствами, как ПММА, но в перспективе позволит усилить местную антибактериальную терапию имплантируемого спейсера на промежуточном этапе двухэтапного метода ревизионного эндопротезирования и тем самым снизить процент неудовлетворительных исходов лечения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Гараев, М.Р. Хирургическое лечение хронического остеомиелита / М.Р. Гараев, В.С. Пантелеев, М.А. Нартайлаков, В.Д. Дорофеев, Д.В. Инюшев, Д.С. Голков // Креативная хирургия и онкология. – 2019. – том 9. – №3. – С. 209-215.
2. Цискарашвили, А.В. Биомеханически обоснованный чрескостный остеосинтез у пациентов с ложными суставами бедренной кости, осложненными хроническим остеомиелитом / А.В. Цискарашвили, А.В. Жадин, К.А. Кузьменков, Р.Э. Меликова // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2018. – Т. 3. – № 4. – С. 71-78.
3. Цискарашвили, А.В. Биомеханически обоснованный чрескостный остеосинтез в лечении переломов плечевой кости, осложненных хроническим остеомиелитом, и их последствий / А.В. Цискарашвили, Р.Э. Меликова, А.В. Жадин, К.А. Кузьменков // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2020. – Т. 27. – № 4. – С. 28-40.
4. Bühne KH, Bohndorf K. Imaging of posttraumatic osteomyelitis. Semin Musculoskelet Radiol. 2004 Sep;8(3):199-204. doi: 10.1055/s-2004-835360. PMID: 15478023
5. Ерофеев, С.А. Лечение больных с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей на основе использования армирующего локального антибактериального носителя / С.А. Ерофеев, Г.Г. Дзюба, Д.И. Одарченко // Гений ортопедии. – 2013. - №4. – С. 25-29.
6. Birt MC, Anderson DW, Bruce Toby E, Wang J. Osteomyelitis: Recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies. J Orthop. 2016 Oct 26;14(1):45-52. doi: 10.1016/j.jor.2016.10.004. PMID: 27822001; PMCID: PMC5090239
7. Божкова, С.А. Экспериментально-клиническое исследование фенотипических особенностей штаммов S. Epidermidis и их роль в возникновении и развитии имплантат-ассоциированной инфекции после ортопедических операций / С.А. Божкова, Т.Я. Богданова, М.В. Краснова, Л.О. Анисимова, Г.И. Нетылько, А.Н. Рукина, Лю Бо // Травматология и ортопедия России. – 2014. – 2(72). – С. 68-77
8. Клюшин, Н.М. Этиология острой перипротезной инфекции суставов и результаты хирургического лечения / Н.М. Клюшин, А.М. Ермаков, З.С. Науменко, Ю.В. Абабков, А.С. Тряпичников, А.Н. Коюшков // Гений ортопедии. – 2017. – 23(4). – С. 417-422.
9. Куковенко, Г.А. Важность выполнения алгоритма диагностики поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Г.А. Куковенко, П.М. Елизаров, С.С. Алексеев, Г.Л. Сорокина, Л.Р. Иваненко, Н.Е. Ерохин, А.В. Музыченков, В.Ю. Мурылев // Травматология и ортопедия России. – 2019. – 25(4). – С. 75-87.
10. Цискарашвили, А.В. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденция к резистентности / А.В. Цискарашвили, Р.Э. Меликова, Е.А. Новожилова // Гений ортопедии. – 2022. – Т. 28. – № 2. – С. 179-188.
11. Kheir MM, Tan TL, Higuera C, George J, Della Valle CJ, Shen M, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infections Caused by Enterococci Have Poor Outcomes. J Arthroplasty. 2017 Mar;32(3):933-947. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.017. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27789094
12. Benito N, Franco M, Coll P, Gálvez ML, Jordán M, López-Contreras J, Pomar V, Monllau JC, Mirelis B, Gurguí M. Etiology of surgical site infections after primary total joint

arthroplasties. J Orthop Res. 2014 May;32(5):633-7. doi: 10.1002/jor.22581. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24436163

13. Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodriguez-Pardo D, Sorlí L, Fresco G, Fernández-Sampedro M, Dolores Del Toro M, Guío L, Sánchez-Rivas E, Bahamonde A, Riera M, Esteban J, Baraia-Etxaburu JM, Martínez-Alvarez J, Jover-Sáenz A, Dueñas C, Ramos A, Sobrino B, Euba G, Morata L, Pigrau C, Coll P, Mur I, Ariza J; REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug;22(8):732.e1-8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.004. Epub 2016 May 13. PMID: 27181408
14. Drago L, De Vecchi E, Bortolin M, Zagra L, Romanò CL, Cappelletti L. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections. J Arthroplasty. 2017 Aug;32(8):2496-2500. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.005. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28390886
15. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, Palomino J, Euba G, Riera M, Sánchez-Somolinos M, Benito N, Fernández-Sampedro M, Sorli L, Guio L, Iribarren JA, Baraia-Etxaburu JM, Ramos A, Bahamonde A, Flores-Sánchez X, Corona PS, Ariza J; REIPI Group for the Study of Prosthetic Infection. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2014 Nov;20(11):O911-9. doi: 10.1111/1469-0691.12649. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24766536
16. Parikh MS, Antony S. A comprehensive review of the diagnosis and management of prosthetic joint infections in the absence of positive cultures. J Infect Public Health. 2016 Sep-Oct;9(5):545-56. doi: 10.1016/j.jiph.2015.12.001. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26829893
17. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. Int J Artif Organs. 2012 Oct;35(10):923-34. doi: 10.5301/ijao.5000168. PMID: 23138706
18. Божкова, С.А. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С.А. Божкова, А.Р. Касимова, Р.М. Тихилов, Е.М. Полякова, А.Н. Рукина, В.В. Шабанова, В.Н. Ливенцов // Травматология и ортопедия России. – 2018. – 24(4). – С. 20-31.
19. Кавалерский, Г.М. Ревизионная хирургия тазобедренного сустава: роль индивидуальных артикулирующих спейсеров / Г.М. Кавалерский, В.Ю. Мурылев, Я.А. Рукин, П.М. Елизаров, А.В. Музыченков // Кафедра травматологии и ортопедии. - №4(12). – 2014. – С. 4-8.
20. Вырва, О.Е. Инфекционные осложнения первичного тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов / О.Е. Вырва, В.В. Бурлака, Р.В. Малык, К.И. Озеров // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. – №3. – С. 60-67.
21. Romanò C.L., Bozhkova S., Artyukh V., Romanò D., Tsuchiya H., Drago L. Local antibacterial implant protection in orthopedics and trauma: what's new? // Травматология и ортопедия России. 2019. №4. С. 64-74
22. Миронов, С.П. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы) / С.П. Миронов, А.В. Цискарашвили, Д.С. Горбатюк // Гений ортопедии. – 2019. - том 25. - №4. – С. 610-621.
23. Vanhegan IS, Malik AK, Jayakumar P, Ul Islam S, Haddad FS. A financial analysis of revision hip arthroplasty: the economic burden in relation to the national tariff. J Bone

Joint Surg Br. 2012 May;94(5):619-23. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.27073. PMID: 22529080
24. Dusane DH, Diamond SM, Knecht CS, Farrar NR, Peters CW, Howlin RP, Swearingen MC, Calhoun JH, Plaut RD, Nocera TM, Granger JF, Stoodley P. Effects of loading concentration, blood and synovial fluid on antibiotic release and anti-biofilm activity of bone cement beads. J Control Release. 2017 Feb 28;248:24-32. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.01.005. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28087408
25. Gálvez-López R, Peña-Monje A, Antelo-Lorenzo R, Guardia-Olmedo J, Moliz J, Hernández-Quero J, Parra-Ruiz J. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Jan;78(1):70-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.014. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24231380
26. van Vugt TAG, Arts JJ, Geurts JAP. Antibiotic-Loaded Polymethylmethacrylate Beads and Spacers in Treatment of Orthopedic Infections and the Role of Biofilm Formation. Front Microbiol. 2019 Jul 25;10:1626. doi: 10.3389/fmicb.2019.01626. PMID: 31402901; PMCID: PMC6671866
27. Патент № 2195320 Российская Федерация A 61 L 27/28. Полимерная композиция для хирургического костного цемента : № 2001109075/14 : заявл. 02.04.2001 : опубл. 27.12.2002 / Кондратьев В.М., Глинских А.Ф., Навалихин В.Д., Корнилов Н.В., Хомяк Н.И., Машков В.М., Мамаева Е.Г. – 7 с.
28. Wall V, Nguyen TH, Nguyen N, Tran PA. Controlling Antibiotic Release from Polymethylmethacrylate Bone Cement. Biomedicines. 2021 Jan 1;9(1):26. doi: 10.3390/biomedicines9010026. PMID: 33401484; PMCID: PMC7824110
29. Luo S, Jiang T, Long L, Yang Y, Yang X, Luo L, Li J, Chen Z, Zou C, Luo S. A dual PMMA/calcium sulfate carrier of vancomycin is more effective than PMMA-vancomycin at inhibiting Staphylococcus aureus growth in vitro. FEBS Open Bio. 2020 Apr;10(4):552-560. doi: 10.1002/2211-5463.12809. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32052585; PMCID: PMC7137790
30. Цискарашвили, А.В. In vitro исследование антимикробной активности матриц на основе гидрогеля, импрегнированных антибиотиками, в отношении ведущих микроорганизмов ортопедической инфекции / А.В. Цискарашвили, Р.Э. Меликова, Т.Я. Пхакадзе, А.А. Артюхов, Н.В. Сокорова // Гений ортопедии. – 2022. – Т. 28. – № 6. – С. 794-802.
31. Kurebayashi L, de Melo AT, Andrade-Silva FB, Kojima KE, Silva JDS. Clinical evaluation of patients with vancomycin spacer retained for more than 12 months. Acta Ortop Bras. 2019 Jan-Feb;27(1):55-58. doi: 10.1590/1413-785220192701213649. PMID: 30774532; PMCID: PMC6362697
32. Божкова, С.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы) / С.А. Божкова, А.А. Новокшонова, В.А. Конев // Травматология и ортопедия России. – 2015. -3(77). – С. 92-103.
33. Giavaresi G, Bertazzoni Minelli E, Sartori M, Benini A, Parrilli A, Maltarello MC, Salamanna F, Torricelli P, Giardino R, Fini M. New PMMA-based composites for preparing spacer devices in prosthetic infections. J Mater Sci Mater Med. 2012 May;23(5):1247-57. doi: 10.1007/s10856-012-4585-7. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22359213
34. Amin TJ, Lamping JW, Hendricks KJ, McIff TE. Increasing the elution of vancomycin from high-dose antibiotic-loaded bone cement: a novel preparation technique. J Bone Joint Surg Am. 2012 Nov 7;94(21):1946-51. doi: 10.2106/JBJS.L.00014. PMID: 23014891

35. Anagnostakos K, Kelm J, Regitz T, Schmitt E, Jung W. In vitro evaluation of antibiotic release from and bacteria growth inhibition by antibiotic-loaded acrylic bone cement spacers. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2005 Feb 15;72(2):373-8. doi: 10.1002/jbm.b.30171. PMID: 15578650
36. Ensing GT, Hendriks JG, Jongsma JE, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. The influence of ultrasound on the release of gentamicin from antibiotic-loaded acrylic beads and bone cements. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2005 Oct;75(1):1-5. doi: 10.1002/jbm.b.30140. PMID: 16044459
37. Frutos G, Pastor JY, Martínez N, Virto MR, Torrado S. Influence of lactose addition to gentamicin-loaded acrylic bone cement on the kinetics of release of the antibiotic and the cement properties. Acta Biomater. 2010 Mar;6(3):804-11. doi: 10.1016/j.actbio.2009.08.028. Epub 2009 Aug 22. PMID: 19703595
38. Letchmanan K, Shen SC, Ng WK, Kingshuk P, Shi Z, Wang W, Tan RBH. Mechanical properties and antibiotic release characteristics of poly(methyl methacrylate)-based bone cement formulated with mesoporous silica nanoparticles. J Mech Behav Biomed Mater. 2017 Aug;72:163-170. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.05.003. Epub 2017 May 2. PMID: 28499164
39. Padilla S, del Real RP, Vallet-Regí M. In vitro release of gentamicin from OHAp/PEMA/PMMA samples. J Control Release. 2002 Oct 30;83(3):343-52. doi: 10.1016/s0168-3659(02)00168-2. PMID: 12387943
40. Rasyid HN, van der Mei HC, Frijlink HW, Soegijoko S, van Horn JR, Busscher HJ, Neut D. Concepts for increasing gentamicin release from handmade bone cement beads. Acta Orthop. 2009 Oct;80(5):508-13. doi: 10.3109/17453670903389782. PMID: 19916680; PMCID: PMC2823325
41. Schnieders J, Gbureck U, Thull R, Kissel T. Controlled release of gentamicin from calcium phosphate-poly(lactic acid-co-glycolic acid) composite bone cement. Biomaterials. 2006 Aug;27(23):4239-49. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.03.032. Epub 2006 Apr 18. PMID: 16620958
42. Shinsako K, Okui Y, Matsuda Y, Kunimasa J, Otsuka M. Effects of bead size and polymerization in PMMA bone cement on vancomycin release. Biomed Mater Eng. 2008;18(6):377-85. doi: 10.3233/BME-2008-0554. PMID: 19197114
43. Slane J, Gietman B, Squire M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin. J Orthop Res. 2018;36:1078–1085. doi:10.1002/jor.23722
44. Slane JA, Vivanco JF, Rose WE, Squire MW, Ploeg HL. The influence of low concentrations of a water soluble poragen on the material properties, antibiotic release, and biofilm inhibition of an acrylic bone cement. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2014 Sep;42:168-76. doi: 10.1016/j.msec.2014.05.026. Epub 2014 May 22. PMID: 25063107
45. Yan S, Cai X, Yan W, Dai X, Wu H. Continuous wave ultrasound enhances vancomycin release and antimicrobial efficacy of antibiotic-loaded acrylic bone cement in vitro and in vivo. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2007 Jul;82(1):57-64. doi: 10.1002/jbm.b.30705. PMID: 17078078
46. Курмангалиев, Е-Д. Т. Применение оригинальных, изготавливаемых во время операции спейсеров из костного цемента для выполнения первого этапа двухэтапной ревизии септического эндопротеза коленного сустава: дис. … кан. мед. наук: 14.01.15 / Курмангалиев Еркин-Дауир Толеуович. – М., 2018. – 117 с.

47. Леонова, С.Н. Результаты ревизионного эндопротезирования крупных суставов при перипротезной инфекции / С.Н. Леонова, А.Л. Камека, А.Н. Грищук // Acta biomedica scientifica. – 2019. – Vol. 4. - №6. – P. 108-111.
48. Одарченко, Д.И. Применение локальных армирующих антибактериальных носителей при лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей: автореф. дис. … кан. мед. наук: 14.01.15 / Одарченко Дмитрий Игоревич. – Курган., 2013. – 18 с.
49. Ермаков, А.М. Оценка эффективности двухэтапного хирургического лечения больных с перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов / А.М. Ермаков, Н.М. Клюшин, Ю.В. Абабков, А.С. Тряпичников, А.Ю. Коюшков // Гений Ортопедии. – 2018. – 24(3). – С. 321-326.
50. Toms AD, Davidson D, Masri BA, Duncan CP. The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 2006 Feb;88(2):149-55. doi: 10.1302/0301-620X.88B2.17058. PMID: 16434514
51. Uchiyama K, Takahira N, Fukushima K, Moriya M, Yamamoto T, Minegishi Y, Sakai R, Itoman M, Takaso M. Two-stage revision total hip arthroplasty for periprosthetic infections using antibiotic-impregnated cement spacers of various types and materials. ScientificWorldJournal. 2013 Dec 7;2013:147248. doi: 10.1155/2013/147248. PMID: 24381509; PMCID: PMC3871498
52. Tsai Y, Chang CH, Lin YC, Lee SH, Hsieh PH, Chang Y. Different microbiological profiles between hip and knee prosthetic joint infections. J Orthop Surg (Hong Kong). 2019 May-Aug;27(2):2309499019847768. doi: 10.1177/2309499019847768. PMID: 31117922
53. Van Erp JHJ, Heineken AC, Van Wensen RJA, Van Kempen RWTM, Hendriks JGE, Wegdam-Blans M, Fonville JM, Van Der Steen MCM. Optimization of the empirical antibiotic choice during the treatment of acute prosthetic joint infections: a retrospective analysis of 91 patients. Acta Orthop. 2019 Oct;90(5):455-459. doi: 10.1080/17453674.2019.1621595. Epub 2019 May 28. PMID: 31132902; PMCID: PMC6746268
54. Tande A.J., Patel R. Prosthetic joint infection // Clin. Microbiol. Rev. 2014. Vol. 27, No 2. P. 302-345. DOI: 10.1128/CMR.00111-13
55. Dudareva M, Hotchen AJ, Ferguson J, Hodgson S, Scarborough M, Atkins BL, McNally MA. The microbiology of chronic osteomyelitis: Changes over ten years. J Infect. 2019 Sep;79(3):189-198. doi: 10.1016/j.jinf.2019.07.006. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31319142
56. Патент № 2622209 Российская Федерация МПК G 09 B 23/28. Способ моделирования локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кролика : № 2016117035 : заявл. 28.04.2016 : опубл. 13.06.2017 / Конев В.А., Божкова С.А., Нетылько Г.И., Румакин В.П., Афанасьев А.В. – 14 с.

РАЗРАБОТКА БИОСИНТЕТИЧЕСКОГО ИМПЛАНТА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Мелконян К.И.[1], Фоменко А.А.[2]

1. Заведующая ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

2. Лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины.

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение периферического нерва — это тяжелая травма, которая характерна для повреждений, полученных в ходе ДТП, техногенных аварий, боевых действий, бытовых и производственных травм (встречается в 5-20% случаев). При этом около 45% повреждений нервов приходится на наиболее активную возрастную группу от 21 до 35 лет. Патология сопровождается нарушением иннервации тканей, расстройствами двигательной и/или чувствительной функции, к тому же практически в 60% случаев это приводит к длительной потере трудоспособности с высокой частотой инвалидизации пострадавших [1].

Ежегодно в России в проведении операций по поводу травм периферических нервов нуждается от 4 до 8 тысяч человек [2]. В настоящее время для лечения нервных повреждений используется только хирургический подход и для замещения дефектов размером более 30 мм в основном применяется два метода. При применении первого метода используют аутологичный нервный трансплантат из донорского участка, однако ограниченная доступность донорской ткани, болезненность и необратимые последствия после удаления нерва ограничивают использование этого метода.

Вторым методом является использование готовых нервных трансплантатов, изготовленных на основе материалов способных к биодеградации. Такие конструкции зачастую являются полыми - кондуит не имитирует внутреннюю среду нерва, а значит, поврежденный участок лишен питательных веществ и нервного импульса, поэтому скорость регенерации значительно снижается [3, 4, 5].

На сегодняшний день в качестве поддерживающей и стимулирующей направленную регенерацию нервов структуры, которая будет заполнять полость кондуита, считается применение внеклеточного матрикса (ВКМ). В ряде исследований как in vitro, так и in vivo, подчеркивается положительный эффект различных компонентов ВКМ на скорость восстановления аксонов [6, 7], что указывает на репаративный потенциал ВКМ. Отмечается, что использование ВКМ может обеспечивать процессы клеточной пролиферации и не требует, в отличие от синтетических полимеров, длительной стадии тканевого морфогенеза.

Стоит отметить, что тканевая инженерия на основе биоактивных каркасов является многообещающей стратегией, способствующей регенерации нервов, поэтому до сих пор ведется поиск биологически и одновременно физически инертных материалов.

Таким образом, значимость разработки отечественного нервного кондуита велика, так как в результате его использования происходит восстановление функции конечностей у пациентов с повреждениями периферических нервов, снижение длительности и стоимости

лечения, оптимизация физической и психологической реабилитации пациентов, перенесших параличи и парезы конечностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение повреждений периферических нервов — одна из самых сложных проблем клинической медицины, что объясняется низкой регенерацией нейронов и формированием соединительнотканного рубца при сшивании нервных стволов. Такие травмы в большинстве случаев приводят к потере трудоспособности с высокой частотой инвалидизации. Применение в таких случаях нервного кондуита крайне эффективно за счет того, что коллагеновая оболочка кондуита препятствует проникновению соединительной ткани в область травмы, поликапролактон, нагруженный частицами Ti способствует передаче нервного импульса, а наполнитель каркаса – дермальный гидрогель — является средой для стимулирования процесса регенерации. За счет применения нервного кондуита для лечения травм периферических нервов можно уменьшить риски инвалидизации и сократить сроки восстановления пациента.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Перспективные нервные кондуиты для стимуляции регенерации поврежденных периферических нервов / П.К. Мирошникова, [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. 2018. Т. 73, № 6. С. 388-400.
2. Искусственный нервный проводник для направленного роста периферических нервов (кадаверное исследование) / А.Г. Федяков [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2023. Т. 25, № 2. С. 99-106.
3. Mankavi F, Ibrahim R, Wang H. Advances in Biomimetic Nerve Guidance Conduits for Peripheral Nerve Regeneration // Nanomaterials (Basel). 2023. V. 13, № 18. P. 2528.
4. Carvalho CR, Oliveira JM, Reis RL. Modern Trends for Peripheral Nerve Repair and Regeneration: Beyond the Hollow Nerve Guidance Conduit // Front Bioeng Biotechnol. 2019. V. 7. P. 337.
5. In Vivo and In Vitro Evaluation of a Novel Hyaluronic Acid-Laminin Hydrogel as Luminal Filler and Carrier System for Genetically Engineered Schwann Cells in Critical Gap Length Tubular Peripheral Nerve Graft in Rats / N Dietzmeyer [et al.] // Cell Transplant. 2020. V. 29. P. 963689720910095.
6. Integrin-laminin interactions controlling neurite outgrowth from adult DRG neurons in vitro / S. Plantman [et al.] // Mol Cell Neurosci. 2008. V. 39, № 1. P. 50-62.
7. Affinity-based release of glial-derived neurotrophic factor from fibrin matrices enhances sciatic nerve regeneration / MD Wood [et al.] // Acta Biomater. 2009. V. 5, № 4. P. 959-68.
8. Оценка биосовместимости скаффолдов на основе поликапролактона в условиях in vivo / А.А. Алхазов [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2019. Т. 9, № 5. С. 220-221.
9. Рожнова О. М., Павлов В.В., Садовой М.А. Биологическая совместимость медицинских изделий на основе металлов, причины формирования патологической реактивности (обзор иностранной литературы) // Бюллетень сибирской медицины. 2015. Т.14, № 4. С. 110-118.
10. Оценка цитотоксичности репаративного гидрогеля на основе дермы свиньи / К. И. Мелконян [и др.] // Гены и Клетки. 2022. Т. 17, № 3. С. 150.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПЕРВЕНСТВА В МИРЕ ПО ПРОИЗВОДСТВУ БЕЗЛАКТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Мельникова А.А.[1]

1. Студентка лечебного факультета.

ВВЕДЕНИЕ

В мире проблема с непереносимостью лактозы распространена, и существуют явные различия в зависимости от региона и населения. Примерно 15-20% европейцев не переносят молочный сахар, в Африке или Восточной Азии этим заболеванием страдают от 65 до более 90% взрослого населения [2]. В последнее время на приеме у врача терапевта, гастроэнтеролога часто ставят диагноз синдром раздраженного кишечника (СРК). Причины возникновения и механизмы развития синдрома раздраженного кишечника изучены недостаточно. К факторам, оказывающим влияние на функциональное состояние кишечника и способствующие его раздражению относится непереносимость лактозы, дефецит лактазы, глюкозо-галактозная мальсорбация. При постановке диагноза СРК и при непереносимости лактозы, перед пациентом стоит сложная задача, отказаться от молочных продуктов, внимательно читать этикетки на наличие лактозы, моногидрата лактозы в продуктах и фармацевтических препаратах. Многие пациенты сталкиваются с ситуацией, когда в рекомендованных фармацевтических препаратах во вспомогательных веществах содержится: лактозы моногидрат (сахар молочный).

Результаты и обсуждение. Желудочно-кишечный тракт является взаимосвязанной системой органов пищеварения, разделенный на три части- верхнюю, среднюю и нижнюю.

Верхняя часть: рот и пищевод. Пищеварение начинается в полости рта. С помощью зубов пища механически измельчается, слюнные железы выделяют слюну, благодаря которой формируется пищевой комок. Пищевой комок из рта поступает в пищевод, волнообразными сокращениями пищевод продвигает пищевой комок к желудку. Чтобы содержимое желудка не могло вернуться обратно в пищевод, переход пищевода в желудок закрывается кольцевой мышцей.

Средний раздел желудка включает в себя желудок и тонкий кишечник. Желудок выстлан толстой слизистой оболочкой и вмещает примерно 1,5 литра. В слизистой оболочке вырабатывается желудочный сок. Соляная кислота обезвреживает поступившую в организм пищу от микробов и вызывает денатурацию белков. Моторика желудка способствует перевариванию пищи. Через привратник желудка пища проходит в двенадцатиперстную кишку, первую часть тонкой кишки. Тонкий кишечник является основным местом пищеварения и отвечает за расщепление и усвоение пищевых компонентов. При непереносимости лактозы лактоза не расщепляется в тонком кишечнике из-за недостаточного количества лактазы.

В толстой кишке нерасщепленная лактоза ферментируется кишечными бактериями. Последствием ферментации кишечными бактериями является расстройство пищеварения, вздутие живота, спазмы, диарея.

Лактаза – это фермент, ответственный за расщепление молочного сахара. Если его недостаточно или его вообще нет в тонком кишечнике, молочный сахар не расщепляется и попадает в толстую кишку, которая присоединяется к тонкому кишечнику. Там молочный сахар ферментируется кишечными бактериями с газообразованием. Это может вызвать дискомфорт, например, вздутие живота, вплоть до спазмов в животе. Кроме того, лактоза может вызвать увеличение притока воды в толстую кишку, что может привести к диарее. Если упомянутые жалобы возникают после употребления молочных продуктов, это называется непереносимостью лактозы (непереносимость молочного сахара). Из-за схожести жалоб непереносимость лактозы часто путают с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Различают 3 формы лактазной недостаточности:

- Первичная лактазная недостаточность (наследственную и приобретенную);
- Вторичная лактазная недостаточность (вызванную заболеванием);
- Врожденная лактазная недостаточность.

Симптомы при непереносимости лактозы:

- метеоризм;
- тошнота, рвота;
- боли в животе;
- диарея;
- симптомы дефицита витаминов.

Данные симптомы осложняют жизнь людям, страдающим от них. Это связано с тем, что во многих случаях врачам требуется много времени, чтобы определить нарушение микрофлоры кишечника как причину симптомов. Однако изменение баланса бактерий в кишечной флоре не является чем-то необычным.

Помимо непереносимости лактозы, существуют люди с нарушение всасывания глюкозы и галактозы, плохое «усвоение» также может быть причиной желудочно-кишечных симптомов после приема лактозы, поскольку лактоза гидролизуется до ее всасывания и расщепляется на галактозу и глюкозу. Нарушение всасывания глюкозы и галактозы – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором нарушается транспорт глюкозы и галактозы в клетки слизистой оболочки кишечника. Неабсорбированные моносахариды вызывают осмотический приток воды в просвет кишечника, что может привести к частичной тяжелой диарее. Симптомы нарушения всасывания глюкозы и галактозы можно уменьшить с помощью строгой диеты.

Научить пациента выстраивать правильный рацион питания, с учетом физиологических функций человека, важная и сложная работа врача. Необходимо психологически подготовить пациента заменять продукты на безлактозные. Рекомендовать учитывать «скрытую» лактозу в продуктах, где ее не ожидаешь увидеть: батон, зефир, пастила, печенье, кетчуп, ветчина, колбаса, рыбные изделия, крабовое мясо, паштеты, грибные изделия и т.д. Пациенту психологически тяжело справиться с данной задачей, удручают походы в магазин, т.к. необходимо внимательно читать все мелкие этикетки к продуктам питания, осложняются походы в гости и на мероприятия. Происходят срывы с диеты, научиться жить с непереносимостью лактозы сложно, но возможно.

Во многих фармацевтических препаратах во вспомогательных веществах содержится лактозы моногидрат (сахар молочный). В инструкции прописано противопоказание: непереносимость лактозы, дефецит лактазы, глюкозо-галактозная мальсорбация. Фармаконадзор постоянно мониторит нежелательные явления и реакции на препараты, но включение в состав лекарственного препарата лактозы моногидрата (молочный сахар) может усиливать нежелательные реакции. Применяется вспомогательное вещество лактозы моногидрат, в том числе в гастроэнтерологическом направлении, хотя в лечении таких пациентов

рекомендовано воздержание от лактозы. Пример: Тримедат, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат. Спазмолитическое средство, применяется при: болях, тяжести, дискомфорте в животе, метеоризме, диарее или запоре. Противопоказания: дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальсорбация. Побочное действие: со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, неприятные вкусовые ощущения, диарея, диспепсия, тошнота, запор [1]. Предполагаю, если убрать из состава вспомогательное вещество лактозы моногидрат, то таких побочных действий не будет. Во многих антибиотиках, НПВП, антигистаминных препаратах, иммуномодуляторах, спазмолитических препаратах, витаминных комплексах, противовирусных препаратах и т.д. содержится лактозы моногидрат. Количество потребителей с непереносимостью лактозы с каждым годом становится все больше, но выбор препаратов ограничен.

Важным моментом является изменение направления фармацевтического рынка. Мы живем во время перемен, где на данный момент у нас появляются большие перспективы развития Российского фармацевтического первенства в мире по производству безлактозных препаратов. С учетом того, что в мире есть страны с непереносимостью лактозы до 90% взрослого населения, востребованность данного направления высокая. Стоит также отметить пациентов с кожным гастроэнтеритом (желудочно-кишечные инфекции) – пассивная вторичная непереносимость лактозы. Хронические воспалительные заболевания кишечника, такие как язвенный колит, болезнь Крона. Пассивная вторичная непереносимость лактозы – при фекальном энтерите и инфекционных заболеваниях, ВИЧ, норовирусная инфекция, кишечные лимфангиэктазии, симптомы синдрома мальсорбации короткой кишки, частичное удаление тонкой кишки, Болезнь Уиппла, радиационно-индуцированный энтерит. К другим причинам безлактозной диеты можно отнести: гастрэктомию, резекции желудка, химиотерапию, лучевую терапию. В аптечных сетях фармацевты отмечают возросший интерес к препаратам, не содержащим лактозы моногидрат, – пациенты перед покупкой интересуются составом препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо воспользоваться сложившейся экономической ситуацией на мировом фармацевтическом рынке и своевременно занять свободный сегмент во всех фармацевтических группах в области безлактозных препаратов. Создать узнаваемый логотип для данных препаратов. Разработка, производство и продвижение безлактозных лекарственных препаратов имеет высокую инвестиционную привлекательность.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тримедат АО «Валента Фарм».
2. Фонд качества и экономики здравоохранения: непереносимость лактозы на gesundheitsinformation.de, получено 25 апреля 2022 года.

ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ СПОРТИВНЫХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Организации: Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и еабилитологии

Проектная команда: Менгисту Э., Прадхан П., Мохан Р.

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговые травмы (ЧМТ) составляют до 20% всех видов спортивных травм [1]. Большинство спортивных ЧМТ (около 97%) относятся к легким формам ЧМТ (ЛЧМТ), которые часто проявляются незначительными неврологическими симптомами. Легкая травма головного мозга – остро развившееся нарушение функции мозга вследствие тупого удара с внезапным ускорением, торможением или ротацией головы, при которых пациент находится в ясном сознании, или уровень бодрствования снижен до умеренного оглушения, при этом может отмечаться кратковременная потеря сознания (до 30 мин) и/или амнезия (до 24 ч.) [2, 3]. Молодые и мотивированные спортсмены, получившие ЛЧМТ, часто недооценивают серьезность своей травмы, что может привести к неправильной оценке тяжести и объема повреждения врачом [4]. Большинство спортсменов полностью восстанавливаются после ЛЧМТ в течение 1-2 недель, однако у 5-20% пострадавших могут сохраняться симптомы постконтузионного синдрома, такие как нарушения когнитивных функций, эмоциональные и поведенческие расстройства. Тяжесть ЧМТ принято оценивать по шкале комы Глазго, где ЛЧМТ соответствует оценке 13-15 баллов в остром периоде после травмы. ЛЧМТ включает в себя сотрясение и ушиб мозга легкой степени. При возникновении сотрясения мозга происходят нарушения метаболических, ионных, нейротрансмиттерных процессов и возникает нейровоспаление. При этом изменения на компьютерной и магнитно-резонансной томографии могут не обнаруживаться. При легком ушибе мозга могут возникнуть структурные изменения, такие как мелкие геморрагии и отек мозга, которые уже возможно визуализировать с помощью КТ или специальных режимов на МРТ. Последствиями сотрясения мозга могут быть инсульты, внутричерепные кровоизлияния и структурные изменения вещества головного мозга. Повторные сотрясения головного мозга значительно увеличивают риск развития судорожных расстройств, значительно увеличивает риск развития болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и хронической травматической энцефалопатии [5]. Синдром повторного повреждения играет важную роль в ухудшении прогноза травмы. Он возникает при получении нового сотрясения мозга в период особой уязвимости мозга, который может продолжаться от нескольких минут до нескольких дней после травмы. В этот период мозг особенно восприимчив к изменениям внутричерепного давления, кровотока и гипоксии. В настоящее время при спортивных сотрясениях мозга с неврологическими проявлениями обычно проводят симптоматическую фармакотерапию и рекомендуют сокращение физических нагрузок в реабилитационном периоде. Однако реабилитационные возможности при сотрясении мозга ограничены.

Ранее методы искусственной гипотермии применялись только при тяжелых травмах головного мозга, однако на сегодняшний день приобретает популярность и клиническое применение у пациентов при острых церебральных патологиях и также с последствиями

тяжелых повреждениях головного мозга различных этиологий (ЧМТ, аноксия, ОНМК). Снижение температуры головного мозга способствует развитию эффектов нейропротекции, таких как повышение устойчивости клеток мозга к различным вредным воздействиям и ограничение воспалительного ответа на повреждение. Использование терапевтической гипотермии для защиты мозга при сотрясении вследствие спортивных мероприятий кажется очень перспективным и целесообразным. Механизмы действия гипотермии на сегодняшний день весьма хорошо изучены, включая ее срочные и отсроченные эффекты на молекулярном уровне, которые обеспечивают развитие выраженных эффектов нейропротекции: повышение устойчивости клеток мозга к ишемии, гипоксии, реперфузии и травме; ограничение глутаматопосредованных реакций эксайтотоксичности; торможение воспалительного ответа на повреждение и развитие отека, а также ограничение апоптотических и некробиотических каскадов [6-8]. Терапевтическая гипотермия уже изучена в достаточной степени, включая механизмы ее действия и эффекты, которые развиваются как во время, так и после гипотермии. Основной молекулярный механизм заключается в инициации сниженными температурами экспрессии генов раннего реагирования, кодирующих стресс-протекторные белки. Повышение устойчивости клеток и тканей к повреждающим факторам объясняется широким кругом цитопротекторных реакций, которые развиваются при участии стресс-протекторных белков.

Существуют различные методики гипотермии, которые применяются в клинике для церебропротекции. Наиболее распространены общая гипотермия, при которой тело пациента охлаждается с помощью накожных аппликаторов, и инвазивная гипотермия, при которой кровь охлаждается с помощью внутривенных катетеров. Целью является снижение температуры тела до 32-33 °C. Однако использование таких низких температур требует тщательного соблюдения протокола и может сопровождаться побочными эффектами и осложнениями.

Также ограниченно применяется назофарингеальная гипотермия, при которой слизистые оболочки носоглотки охлаждаются с помощью спрея или охлажденных баллонов. Очевидно, что эти методы непригодны для использования в спортивной медицине. В спортивной медицине применяется методика краниоцеребральной гипотермии (КЦГ), которая основана на снижении температуры кожи головы в области головного мозга и применяется при легких черепно-мозговых травмах в сочетании с охлаждением шеи [9]. Возможно использование только КЦГ без охлаждения шеи, что доказало свою эффективность в лечении острого ишемического инсульта и некоторых других заболеваний, сопровождающихся повышением температуры головного мозга (синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности, делириозный и абстинентные синдромы, лихорадка) [10]. Селективная КЦГ не влияет на базальную температуру и другие показатели гомеостаза при сеансе охлаждения до 6 часов и является наиболее подходящим методом лечения спортивных ЛЧМТ. Стоит отметить, что большинство методов терапевтической гипотермии, применяемых для защиты головного мозга, подразумевают только снижение температуры с помощью общего охлаждения или КЦГ в сочетании с охлаждением шеи в области сонных артерий. Однако есть достаточные доказательства того, что селективное охлаждение кожи головы в области головного мозга достаточно для снижения температуры поверхности мозга. Вопросы, касающиеся эффективности и особенностей КЦГ в качестве метода предупреждения осложнений спортивных ЛЧМТ, все еще являются объектом дискуссии и требуют дальнейших исследований.

Актуальность. ЛЧМТ является распространённым и недостаточно освященным явлением среди спортсменов и спортивных врачей. Не смотря на большой диагностический спектр инструментальных методов диагностики ранние осложнения ЛЧМТ визуализировать не предоставляется возможным, в связи с чем внедрение новых, объективных и до-

ступных методик диагностики будут предоставлять перспективное направление. Не мало важно и лечение ранних осложнений ЛЧМТ, а в идеале их профилактика за счет повышения устойчивости клеток и тканей к повреждающим факторам за счет уже хорошо известных технологий, которые к большому сожалению недостаточно активно применяются на сегодняшний день.

Научная новизна. Впервые предложен объективный метод диагностики ЛЧМТ у спортсменов. Предложена технология профилактики спортивных черепно-мозговых травм и их осложнений.

Особенности спортивной легкой черепно-мозговой травмы и применение краниоцеребральной гипотермии коры головного мозга.

Повышение температуры при перегревании в связи с физическими нагрузками способно привести к значительным расстройствам мозгового кровообращения, способствует развитию отека мозга, повышению внутричерепного давления, нарушениям межнейрональных отношений, снижению уровня сознания и когнитивным нарушениям [11]. Гипервентиляция и снижение парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови (PCO2) сопровождается уменьшением церебральной перфузии в связи с закономерными реакциями ауторегуляции мозгового кровотока. Кроме того, развивается периферическое перераспределение кровотока в пользу рабочей мускулатуры и кожи для повышения теплоотдачи при потении; нарастают дегидратация и гиповолемия. В совокупности эти явления приводят к значительному снижению церебральной перфузии и оксигенации, формируя своеобразный синдром «обкрадывания» головного мозга, который в это период становится особенно уязвимым для травматического повреждения [12]. Повышение температуры головного мозга на фоне сниженной перфузии и оксигенации, по-видимому, лежит в основе центральных механизмов утомления, нарушении скоростных, силовых и координационных функций, что также способствует риску получения спортивных ЧМТ [13]. Развитие церебральной гипертермии формирует каскад реакций, свойственных повреждению нейронов при ишемии, гипоксии, реперфузии и нейротравме: увеличивается высвобождение глутамата, накапливаются провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6), нарастают свободнорадикальные процессы [14]. Церебральная гипертермия формирует порочные круги повреждения нейронов даже в тех случаях, когда первичное повреждение мозга отсутствует, а при его наличии – усугубляет патологический процесс. Для спортивных ЧМТ, особенно в единоборствах, характерно получение повторных травм в короткие промежутки времени. Таким образом, специфичными чертами спортивной ЧМТ являются повторные частые ЧМТ, высокая температура тела и головного мозга и снижение церебральной перфузии. Посттравматические изменения формируются в условиях высокого напряжения кардиоваскулярной системы. Своевременная объективная оценка ЛЧМТ весьма часто затруднена стертостью симптоматики и антиаггравационным поведением спортсменов, стремящихся скрыть симптомы травмы и продолжить участие в тренировочных и соревновательных циклах, что может стать причиной недооценки тяжести травмы. После спортивных ЛЧМТ, в частности полученных боксерами в спарринге и не сопровождающихся формированием неврологических симптомов, развивается фокальная гипертермия мозга с очагами повышения температуры до 38–40 °C [15]. Локализация очагов индивидуальна и часто проявляется в определенной проекции коры мозга, что свидетельствует о формировании слабого места, которое может стать со временем основой структурных нарушений головного мозга (лат. lokus minoris resistentia). Измерение температуры коры мозга с применением СВЧ-радиотермометрии в 9 симметричных областях [Шевелев и др. 2020 год] левого и правого полушария позволяет построить термокарту, демонстрирующую распределение температуры до и после ЛЧМТ (рисунок 1). Учитывая нейропротекторный потенциал гипотермии, патогенетическую роль

церебральной гипертермии и доказанную возможность достижения селективной гипотермии коры мозга при краниоцеребральном охлаждении, представляется целесообразным привести результаты практического применения гипотермии при физических нагрузках и ЛЧМТ [16-19]. У спортсменов циклических видов спорта проводили регистрацию аксиальной температуры и температуры коры больших полушарий методом СВЧ-радиотермометрии. Спортсмены выполняли тест на физическую работоспособность при пульсе 170 уд./мин (PWC-170). Измерения показали, что аксиальная температура после теста повысилась с 36,21 ± 0,07 до 37,67 ± 0,06 °С, а температура мозга – с 36,58 ± 0,07 до 38,17 ± 0,08 °С, т.е. выше температуры тела. С интервалом в сутки у этих же спортсменов проводили повторное исследование, а проведению нагрузочного теста предшествовал 60-минутный сеанс КЦГ. Спустя 20-30 мин. (период спонтанного согревания мозга) после сеанса гипотермии спорт сменам предлагали выполнить тест PWC-170: после нагрузки аксиальная температура повысилась до 37,23 ± 0,03 °С, мозга – до 37,60 ± 0,07 °С. Приведенные данные демонстрируют, что превентивный сеанс КЦГ позволил понизить выраженность общей и церебральной гипотермии, обусловленной тестовой нагрузкой. Кроме того, сеанс КЦГ, предшествующий проведению теста PWC-170, обеспечил достоверное увеличение максимального потребления кислорода на 9,5%, мощности выполняемой работы на аэробном пороге на 13,5%, а на анаэробном пороге – на 5,6% по сравнению с результатами, полученными при проведении теста без превентивного сеанса гипотермии. Факты того, что превентивная гипотермия мозга позволяет уменьшить степень развития физической общей и церебральной гипертермии, а также повысить аэробную и анаэробную производительность, оказываются чрезвычайно важными в плане оптимизации подготовки и в восстановительном периоде спортсменов. Введение в программы подготовки спортсменов однократных сеансов и курсового применения КЦГ позволит уменьшить риски, связанные с рабочей гипертермией и перегреванием, улучшить спортивные показатели, а также защитить головной мозг спортсменов от развития негативных последствий случайных и «планируемых» (единоборства) спортивных ЧМТ разной степени тяжести. В частности, после спаррингов, в которых были зарегистрированы пропущенные удары в голову, температура мозга спортсменов в очаге гипертермии достигала 38,1 ± 0,13 °С, а после сеанса КЦГ – 35,8 ± 0,25 °С. Данные факты весьма примечательны, поскольку демонстрируют возможность купирования очаговой гипертермии, что является основой предупреждения осложнений спортивной ЧМТ. Пример температурной карты мозга спортсмена приведен на рисунке 2. Существенно, что именно в спорте при планировании тренировочных и соревновательных циклов возможно максимально приблизить время проведения КЦГ к моменту получения травмы, что принципиально важно: чем раньше начата процедура гипотермии, тем лучше клинические эффекты ее применения. Результаты исследований, приведенные выше, получены с использованием аппарата терапевтической гипотермии «АТГ-01» (производство группы компаний «Калашников», Россия). Методически процедура легко воспроизводима и безопасна: на голову пациента надевают гипотермический шлем, контролируют равномерность и плотность прилегания внутренней поверхности шлема к поверхности головы; поверх гипотермического шлема надевают термоизолирующий шлем, уменьшающий потери холода во внешнюю среду. Охлаждение гипотермического шлема позволяет понизить температуру кожи головы до 5–7 °С и поддерживать ее на данном уровне в течение всей процедуры. Длительность процедуры определяется тяжестью травмы и клиническими задачами (острый период, превентивная гипотермия, реабилитация).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический опыт применения краниоцеребрального охлаждения у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга (инсульты, нейротравма, СПГА) позволяет экстраполировать целесообразность применения данной технологии при спортивной ЛЧМТ. Получение спортивной травмы в большой степени прогнозируемо для определенных видов спорта, в первую очередь для контактных единоборств, что позволяет сократить период от момента травматизации до начала оказания помощи, в том числе и применение краниоцеребральной гипотермии. Это важно, так как эффективность гипотермической нейропротекции тем выше, чем раньше начато охлаждение. Селективная краниоцеребральная гипотермия позволяет уменьшить выраженность церебральной гипертермии после физических нагрузок и купировать очаги повышенной температуры, манифестирующие получение травмы мозга; способна повлиять на процессы восстановления спортсменов и оказать положительное влияние на уровень работоспособности. Также представляется целесообразным применение СВЧ-радиотермометрии мозга для диагностики факта получения травмы и определения достаточности реабилитационных мероприятий. Тем не менее, учитывая потенциальные риски последствий травмы мозга, простоту и безопасность процедур гипотермии, а также имеющийся опыт клинического применения данной технологии, целесообразно рекомендовать ее к более широкому применению в спортивной медицине и реабилитации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Theadom A, Mahon S, Hume P, et al. Incidence of Sports-Related Traumatic Brain Injury of All Severities: A Systematic Review. Neuroepidemiology. 2020;54(2):192-199. doi:10.1159/000505424
2. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Легкая черепно-мозговая травма: клинические рекомендации. Москва: Ассоциации нейрохирургов России, 2016. 23 с
3. Ассоциация нейрохирургов России. Сотрясение головного мозга. Клинические рекомендации (Утв. МЗ РФ, пересмотр 2021 г
4. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. J Neurotrauma. 2021;38(10):1411-1440. doi:10.1089/neu.2015.4126
5. VanItallie TB. Traumatic brain injury (TBI) in collision sports: Possible mechanisms of transformation into chronic traumatic encephalopathy (CTE). Metabolism. 2019;100S:153943. doi:10.1016/j.metabol.2019.07.007
6. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, Li GY. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. Front Neurosci. 2019;13:586. Published 2019 Jun 11. doi:10.3389/fnins.2019.00586
7. Dietrich WD, Bramlett HM. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management for traumatic brain injury: Experimental and clinical experience. Brain Circ. 2017;3(4):186-198. doi:10.4103/bc.bc_28_17
8. Lee JH, Zhang J, Yu SP. Neuroprotective mechanisms and translational potential of therapeutic hypothermia in the treatment of ischemic stroke. Neural Regen Res. 2017;12(3):341-350. doi:10.4103/1673-5374.202915
9. Gard A, Tegner Y, Bakhsheshi MF, Marklund N. Selective head-neck cooling after concussion shortens return-to-play in ice hockey players. Concussion. 2021;6(2):CNC90. Published 2021 Apr 15. doi:10.2217/cnc-2021-0002

10. Шевелев О.А., Саидов Ш.Х., Петрова М.В., и др. Краниоцеребральная гипотермия как метод терапии нарушений температурного баланса головного мозга у пациентов в посткоматозном периоде // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2, № 1. С. 11–19
11. Sharma HS. Hyperthermia induced brain oedema: current status and future perspectives. Indian J Med Res. 2006;123(5):629-652.
12. Bain AR, Morrison SA, Ainslie PN. Cerebral oxygenation and hyperthermia. Front Physiol. 2014;5:92. Published 2014 Mar 4. doi:10.3389/fphys.2014.00092
13. Nybo L, Nielsen B. Middle cerebral artery blood velocity is reduced with hyperthermia during prolonged exercise in humans. J Physiol. 2001;534(Pt 1):279-286. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00279.x
14. Campos F, Pérez-Mato M, Agulla J, et al. Glutamate excitoxicity is the key molecular mechanism which is influenced by body temperature during the acute phase of brain stroke. PLoS One. 2012;7(8):e44191. doi:10.1371/journal.pone.0044191
15. Конов А.В., Шевелев О.А., Смоленский А.В., и др. Использование локальной терапевтической краниоцеребральной гипотермии для профилактики осложнений легкой черепно-мозговой травмы в спорте // Терапевт. 2015. № 11. С. 21–28.
16. Смоленский А.В., Шевелев О.А. Подходы к профилактике мягких черепно-мозговых травм в баскетболе // III Международная научно-практическая конференция «Интеграционные процессы науки и практики», 25 ноября: сборник статей. Москва, 2020
17. Шевелев О.А., Смоленский А.В., Тарасов А.В., и др. Температурный баланс коры головного мозга у спортсменов-боксеров во время тренировок и соревнований // Спортивно-педагогическое образование. 2020.№ 4. С. 59–63.
18. Смоленский А.В., Шевелев О.А., Тарасов А.В., и др. Оптимизация постнагрузочного восстановленияи подходы к профилактике осложнений легкой черепно-мозговой травмы в боксе // Альманах «Спорт». 2020. С. 32–34
19. Смоленский А.В., Шевелев О.А., Тарасов А.В., и др. Оптимизация постнагрузочного восстановления в боксе. Теория и методика ударных видов спорта спортивных единоборств // Всероссийская научнопрактическая конференция с международным участием: сборник статей. Москва, 2021

ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА БЕСПЛОДИЯ У СЕМЕЙНЫХ ПАР

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Минасова А.А.[1], Абрамовских К.А.[2]

1. Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИИ Иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России;

2. Врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Областной перинатальный центр», преподаватель.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тема бесплодия является одной из самых актуальных проблем акушерства и гинекологии. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сегодня бесплодными являются 48 млн. супружеских пар и 186 миллионов человек.

Бесплодие является распространенным заболеванием, от которого страдают около 15% пар во всем мире. Мужчины ответственны почти за половину случаев либо в качестве отдельного фактора, либо в сочетании с другими женскими проблемами [1]. Мужское бесплодие может возникнуть из-за хромосомных аномалий, генных дефектов, гормональных, экологических, физических или психологических проблем. Однако в ряде случаев основная причина мужского бесплодия остается неизвестной. Инфекция мужского мочеполового тракта является еще одним фактором бесплодия, который отмечается примерно у 15% бесплодных мужчин. Инфекции и последующие воспаления в желудочно-кишечном тракте могут по-разному влиять на мужские репродуктивные функции. Восхождение инфекционных агентов из нижних отделов ЖКТ может привести к орхитам, простатитам, эпидидимиту или обструкции семявыносящих протоков [2]. Аналогичным образом было показано, что загрязнение спермы микроорганизмами мочевыводящих путей связано с нарушением сперматогенеза и плохим качеством спермы, включая снижение подвижности сперматозоидов, аномальные функции митохондрий и акросом, а также потеря целостности ДНК [3].

Недавние исследования показывают негативное влияние бактериоспермии на количество сперматозоидов, подвижность и фрагментацию ДНК сперматозоидов [4]. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis и Chlamydia trachomatis являются наиболее распространенными возбудителями заболеваний, передающихся половым путем, в развитых странах [5]. Есть мнение о том, что лактобактерии оказывают благотворное влияние на процесс сперматогенеза, их наличие в сперме свидетельствует об улучшении ее качества, включая количество сперматозоидов, подвижность, нормальную морфологию, вязкость и лейкоцитоспермию [6, 7]. Однако в последнее время появились данные о том, что лактобактерии чаще встречаются при астенозооспермии и олигоастенозооспермии, чем при нормальной сперме. Возможно, данные противоречия в исследованиях связаны с принадлежностью лактобактерий к определенному виду.

В последнее время появилось такое понятие, как лактобациллез – состояние усиленного роста лактобактерий, приводящее к повреждению клеток эпителия [8,9]. Возникновение лактобациллеза вероятнее всего связано с определенными видами лактобактерий, а их видовую идентификацию никто не проводит, как у мужчин, так и у женщин.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В последнее время увеличивается количество семейный пар с проблемами бесплодия. Все это приводит к тому, что очень остро встает вопрос поиска новых вероятных причин бесплодия и путей их решения. В связи с чем в данном исследовании поставлены следующие задачи: оценка состава микрофлоры, в том числе видовая идентификация лактобактерий у мужчин репродуктивного возраста в норме, а также при бесплодии; выявление вклада микроорганизмов, присутствующих в урогенитальном тракте мужчин, в их репродуктивную функцию и взаимосвязь определенного вида лактобактерии с другими представителями микрофлоры.

Для осуществления поставленных задач будет изучен состав микрофлоры у мужчин с использованием тест-системы «Андрофлор», которая позволяет установить в том числе и количество лактобактерий, однако видовой состав ни одна тест-система, имеющая регистрационное удостоверение, не позволяет провести. В связи с чем будет опробирована тест-система для определения видового состава лактобактерий. На основании полученных данных будет выявлен наиболее часто встречающийся вид лактобактерий.

Данные исследования будут осуществлены в НИИ Иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России с помощью ПЦР-диагностики. «Андрофлор» – это современная и высокоточная технология на основе ПЦР в режиме реального времени, позволяющая максимально точно определить микрофлору урогенитального тракта мужчин. Видовой состав лактобактерий будет определяться с помощью комплекта реагентов для выявления и типирования ДНК лактобактерий методом ПЦР в режиме реального времени. Статистическая обработка данных будет проведена с помощью компьютерной программы SPSS Statistics 17.0.1 (SPSS Inc; США).

База НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России располагает следующим оборудованием:

1. Амплификаторы для проведения ПЦР и детекции в режиме «реального времени» с ПО для детекции однонуклеотидных полиморфизмов генов.
2. Настольная рефрижераторная центрифуга Hettich MICRO (с охлаждением) – для работы с микрообъемами.
3. Настольные центрифуги, в т.ч. миницентрифуги – для проведения общелабораторных процедур.
4. Ламинарные боксы биологической безопасности – для проведения общелабораторных процедур, для работы с ДНК при молекулярно-биологических исследованиях.
5. Термостаты (в т.ч. шейкеры-инкубаторы) – для иммунологических методов и молекулярно-биологических исследований, в протоколе которых имеется этап инкубации.
6. Холодильники (в т.ч. низкотемпературные) – для хранения реактивов, образцов биологического материала, нуклеиновых кислот.
7. Дозаторы переменного объема, штативы для дозаторов – требуются для всех лабораторных работ при проведении исследований.
8. Дополнительное вспомогательное оборудование - для обеспечения лабораторных исследовательских работ.
9. Персональные компьютеры с предустановленным ПО и доступом в интернет для регистрации материала, учета и статистической обработки полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования будет определен видовой состав лактобактерий у мужчин репродуктивного возраста, в том числе с проблемами бесплодия. Будут выявлены виды лактобактерий, играющие как положительную, так и отрицательную роль. Помимо видового состава лактобактерий, будет определена большая часть микроорганизмов, встречающихся в урогенитальном тракте мужчины, и установлена взаимосвязь выявленных микроорганизмов с видом лактобактерий, а также определения взаимосвязь вида лактобактерии с клинической картиной при наличии и отсутствии жалоб у обследуемых мужчин. Полученные результаты дадут возможность использовать данную тест-систему в практике врачей для более комплексной оценки состояния микрофлоры репродуктивного тракта.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., & Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E, 13, 37. https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1
2. Motrich, R. D., Cuffini, C., Oberti, J. P. M., Maccioni, M., & Rivero, V. E. (2006). Chlamydia trachomatis occurrence and its impact on sperm quality in chronic prostatitis patients. The Journal of Infection, 53(3), 175–183. https:// doi.org/10.1016/j.jinf.2005.11.007
3. La Vignera, S., Vicari, E., Condorelli, R. A., D'Agata, R., & Calogero, A. E. (2011). Male accessory gland infection and sperm parameters (review). International Journal of Andrology, 34(5Pt 2), e330–e347. https://doi.org/10.1111/j. 1365-2605.2011.01200.x
4. Farahani, L., Tharakan, T., Yap, T., Ramsay, J. W., Jayasena, C. N., & Minhas, S. (2021). The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis. Andrology, 9(1), 115–144. https://doi.org/10.1111/andr.12886
5. Yoshida, T., Maeda, S., Deguchi, T., & Ishiko, H. (2002). Phylogeny-based rapid identification of mycoplasmas and ureaplasmas from urethritis patients. Journal of Clinical Microbiology, 40(1), 105–110. https://doi.org/10.1128/JCM. 40.1.105-110.2002
6. Baud, D., Pattaroni, C., Vulliemoz, N., Castella, V., Marsland, B. J., & Stojanov, M. (2019). Sperm microbiota and its impact on semen parameters. Frontiers in Microbiology, 10, 234. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00234
7. Yao, Y., Qiu, X. J., Wang, D. S., Luo, J. K., Tang, T., Li, Y. H., Zhang, C. H., Liu, H., Zhou, L., & Zhao, L. L. (2022). Semen microbiota in normal and leukocytospermic males. Asian Journal of Andrology, 24(4), 398. https://doi.org/10.4103/ aja202172
8. Chen, H., Luo, T., Chen, T., & Wang, G. (2018). Seminal bacterial composition in patients with obstructive and nonobstructive azoospermia. Experimental and Therapeutic Medicine, 15(3), 2884–2890. https://doi.org/10.3892/etm. 2018.5778
9. Yang, H., Zhang, J., Xue, Z., Zhao, C., Lei, L., Wen, Y., Dong, Y., Yang, J., & Zhang, L. (2020). Potential pathogenic bacteria in seminal microbiota of patients with different types of dysspermatism. Scientific Reports, 10(1), 6876. https:// doi.org/10.1038/s41598-020-63787-x

БИЛИРУБИН-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТАКТИКА ПРИ ПРЕВЕНТИВНОМ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ ПОДХОДЕ ОНКОПОИСКА У БОЛЬНЫХ, ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ К КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Миронова П.И., Орлушин Д.В., Глухова С.М., Штырялева О.А., Аминева А.Ш., Деткова М.Е.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время группа онкологических заболеваний кишечника является одной из наиболее частых причин увеличения смертности (согласно статистике от июля 2023 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), колоректальный рак занимает 3-е место по распространенности от всех онкологических заболеваний, но при этом является 2-м в рейтинге летальности от рак-ассоциированных причин) среди онкологических больных вне зависимости от локализации поражения. Ровно у трети пациентов, у которых впоследствии был выявлен колоректальный рак, на момент обращения уже имели очаги отдаленных метастазов различных органов [1].

Раннее прогнозирование вероятного развития канцерогенеза в кишечнике позволит улучшить показатели выживаемости, а также минимизировать риск обратного метастатического поражения различных органов за счет густой сосудистой и лимфатической сетей.

В основе диагностики КРР лежит колоноскопия или фекальный иммунохимический тест на скрытую кровь. Также в качестве метода ранней диагностики можно рассмотреть и генотипирование. Скрининг КРР у асимптомных индивидуумов поддерживается многими профессиональными сообществами и профилактическими программами. Основной целью скрининга считается выявление заболевания на ранних стадиях, что, согласно гипотезам, должно весомо улучшить прогноз пациентов и значительно снизить смертность за счет позднего выявления канцерогенеза. Но, тем не менее, смертность от КРР в мире остается высокой, причем более 60% всех смертей приходится на страны с высоким или очень высоким индексом развития человеческого потенциала (ИРЧП) [2].

Одним из наиболее часто поражаемых метастазами органов является печень, благодаря ее анатомическим и функциональным особенностям [3,4]. В частности, аспекты билирубинового обмена, а также диффузные нарушения печени, к примеру, жировой гепатоз, фиброз и цирроз, являются распространенными патологическими состояниями, которые кратно увеличивают риск развития метастазирования в печень у больных с колоректальным раком [5]. В свете этого, на ранних этапах скрининга пациента необходимо приоритетно обращать внимание на прямую зависимость между состоянием печени, а именно влиянием патологических фракций билирубина на эндофлору кишечника и обратным метастазированием в печень у онкологических больных. В перспективе данная тактика скрининга пациентов позволит разработать новые стратегии профилактики канцерогенеза в толстом кишечнике, а в дальнейшем и предупреждения метастатического поражения органов. Данная работа подчеркивает важность оценки функционального состояния печени, лабораторных и физи-

ко-химических показателей, а также опухолевого потенциала кишечника у каждого пациента индивидуально.

Онкологические заболевания относятся к перечню социально-значимых, так как их распространенность прямо пропорциональна уровню и финансированию здравоохранения в стране: чем выше выявляемость рака на ранних стадиях, тем лучше прогноз пациента и длиннее продолжительность его жизни. При этом «рак молодеет», что означает, что увеличивается доля онкобольных среди трудоспособного населения страны: происходит сокращение и так немногочисленных трудовых ресурсов государства.

К тому же население России стареет, что еще больше увеличивает распространенность ЗНО, т.к. с возрастом риск онкологических заболеваний увеличивается. При этом распространенность первичной выявляемости онкологических заболеваний РФ на 22% ниже, чем в ЕС, но ряд экспертов считают, что это, напротив, говорит о недостаточной выявляемости ЗНО. С каждым годом увеличивается число пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу ЗНО (в 2019 – 3,928,338 пациентов, в 2020 – 3,973,295 пациентов).

Онкологические заболевания – вторая по встречаемости причина смерти в России (больше 300 000 человек в год умирают от рака). На лечение одного онкобольного в Российской Федерации в среднем тратится 12 000 $ по паритету покупательной способности. Согласно исследованиям 2020-го года Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, потери ВВП России от преждевременной смертности от колоректального рака составляют по меньшей мере 10 миллиардов рублей.

Кроме этого, каждый год увеличивается распространенность онкологических заболеваний среди детей. Например, за 2020-й год у 3751 детей в Российской Федерации были выявлены онкологические заболевания. В то же время, в 2020-ом году, на диспансерном учете находились почти 29 тыс. онкобольных детей в возрасте от 0 до 17 лет.

По мнению генерального директора ВОЗ, доктора Тедроса Аданома Гебреисуса, по крайней мере 7 млн человек в мире могут быть спасены в течение следующего десятилетия, если увеличится эффективность скрининга рака в развивающихся странах.

Мы говорим о возможности ранней диагностики КРР, если рассматривать патологический онкопроцесс не как следствие мутации генома, а как нарушение внутреннего гомеостаза, основную роль в регуляции которого осуществляет билирубиновый обмен, нарушения которого можно использовать в качестве маркеров на ранней стадии канцерогенеза. Именно эти маркеры и выступают основными катализаторами канцерогенеза и вероятного последующего метастазирования [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проект разработки и внедрения тактики «контроль билирубинового обмена и его нарушений» у пациентов с фоновыми заболеваниями печени, применяя дифференцированный выбор, основанный на селекции больных и скрининге течения процесса, с дальнейшей доказательностью идеи развития колоректального рака и/или системного атеросклероза сосудов. Клинической исследовательской группой создаются возможности использования новой комплексной модели оказания медицинской помощи, занимая ведущее место в одном ряду с другими университетскими исследовательскими клиниками по направлению мультидисциплинарного совершенствования онкологической помощи. Интеграция тактики «контроль билирубинового обмена и его нарушений» в систему практического здравоохранения является прорывным в исследованиях у пациентов с колоректальным раком, а технология его раннего обнаружения при дифференцированном подходе обеспечит уменьшение экономических затрат государства. В условиях современного образования проект является самоо-

купаемым, поскольку освещение результатов внедрения тактики «контроль билирубинового обмена и его нарушений» как научно-исследовательский процесс охватывает все уровни подготовки и встраивается в модель образования студентов, врачей-ординаторов, слушателей курсов, что позволяет реализовать стратегические проекты принципиально нового качества выпускников, способных к совершенно новым видам контролируемой деятельности: от открытий к лучшему качеству жизни человека. Новейшие технологии, применяемые в данном исследовании, направлены на формирование уникальной для России модели исследовательского медицинского университета мирового уровня в рамках трансформации из отраслевого в мультидисциплинарный университет.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Hourani I. F., Tkachuk T. V. Risk factors and problems of colorectal cancer screening // ПЭМ. 2014. №5-6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/risk-factors-and-problems-of-colorectal-cancer-screening
2. Prashanth Rawla, Tagore Sunkara, and Adam Barsouk. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Prz Gastroenterol. 2019. Vol. 14. No. 2. P. 89–103. DOI: 10.5114/pg.2018.81072
3. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, SeligmannJ, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee,Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†,Annals of Oncology (2022), doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003
4. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow HK, Duckworth A, Heister P, Praseedom R, Jah A, Balakrishnan A, Harper S, Liau S, Kosmoliaptsis V, Huguet E. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. World J Clin Oncol. 2020 Oct 24;11(10):761-808. doi: 10.5306/wjco.v11.i10.761. PMID: 33200074; PMCID: PMC7643190
5. Demircan N, Köstek O, Gökyer A, Küçükarda A, Hacıoğlu M, Erdoğan B, Uzunoğlu S, Çiçin İrfan. The albumin-bilirubin (ALBI) grade as a significant prognostic factor in colorectal cancer patients with liver metastases. J Surg Med [Internet]. 2019 Dec. 3 [cited 2023 Oct. 28];3(12):841-4. Available from: https://jsurgmed.com/article/view/597751/
6. Seyed Khoei, N., Jenab, M., Murphy, N. et al. Circulating bilirubin levels and risk of colorectal cancer: serological and Mendelian randomization analyses. BMC Med 18, 229 (2020) https://doi.org/10.1186/s12916-020-01703-w
7. «Bilirubin: The yellow hormone.» Libor Vitek, Claudio Tribelli. 2021 Jun.https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)00425-6/fulltext
8. «Hyaluronic acid-bilirubin nanomedicine for targeted modulation of dysregulated intestinal barrier, microbiome, and immune responses in colitis.» Yonghyun Lee,Kohei Sugihara,Merritt G. Gillilland, III,Sangyong Jon,Nobuhiko Kamada,and James J. Moon. 2020 Jan. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6923573/
9. «Single-cell transcriptional analyses of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia arising from acute drug injury and chronic inflammation in the stomach.» Kevin A Bockerstett, Scot A Lewis 2020 Jun https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481545 (4) «Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach.» Anne R. Meyer and James R. Goldering 2018 Sep. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117566/#tjp12852-bib-0008

10. «Biliverdin reductase and bilirubin in hepatic disease.» Lauren Weaver, Abdul-rizaq Hamoud, David E. Stec, and Terry D. Hinds 2018 Mar https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032063/
11. «An Updated Perspective on the Dual-Track Model of Enterocyte Fat Metabolism.» Joshua R. Cook,Alison B. Kohan,and Rebecca A. Haeusler 2022 Nov, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9593242/
12. «Effects of dietary lipid level on lipid metabolism in the intestine and liver, and choline requirement in Atlantic salmon.» Daphne Siciliani ,Trond M Kortner ,Gerd M Berge ,Anne Kristine Hansen ,Åshild Krogdahl 2023 May. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37252685/
13. «Biliverdin reductase and bilirubin in hepatic disease.» Lauren Weaver,Abdul-rizaq Hamoud,David E. Stec,and Terry D. Hinds, Jr. 2018 Mar. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032063/
14. «Bilirubin and cardiovascular risk.» Drapkina O.M., Kravchenko A. Ya, Budnevsky A. V., Kontsevaya A.V., Ryaskina M.S., Chernik T.A. 2021 Jul. https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4511/3488
15. Черепахин Д.И., Базылев В.В., Евтюшкин И.А., Сучков С.В., Богопольская О.М., Чарчян Э.Р., Белов Ю.В., Пальцев М.А. Современные маркеры в диагностике атеросклероза. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;5(3):2629

РАЗРАБОТКА БИОМЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ С РЕКОМБИНАНТНЫМ РОСТОВЫМ ФАКТОРОМ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Организации: ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров; ООО «Химическая компания «Орион», г. Санкт-Петербург

Проектная команда: Мистерова А.-А.В.[1], Волкова М.В.[2]

1. Аспирант;
2. Заместитель генерального директора по науке и разработкам

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время регенеративная медицина представляет собой одно из самых бурно развивающихся и наиболее перспективных направлений в лечении больных с различными патологиями: от эндокринологических заболеваний до патологий опорно-двигательного аппарата. Особое место в этом списке занимают травмы. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 15 млн случаев различного рода травм: от повреждения кожных покровов и переломов костей до серьезных травм внутренних органов [1]. Патогенез данных травм значительно различается, и, тогда как при лёгких травмах для выздоровления достаточно рекрутировать собственные ресурсы организма, при тяжелых травмах (ожогах II и более степеней, обморожениях, переломах, разрывах связок и т.д.) такая стратегия либо значительно увеличивает время заживления, надолго снижая качество жизни и трудоспособность пациента, либо, как в случае диабетических нейропатических язв, может привести к сепсису, ампутации пораженной конечности, летальному исходу пациента. По этой причине актуальной для лечения таких патологий является разработка высокоэффективных биомедицинских продуктов.

Для регенерации тканей необходимо три основных компонента: клетки, каркасы (матриксы) и сигнальные молекулы, такие как факторы роста. Смысл использования этих природных биологических медиаторов заключается в регулировании важнейших клеточных событий, участвующих в репарации тканей, включая синтез ДНК, пролиферацию клеток, хемотаксис, дифференцировку, синтез внеклеточного матрикса и васкуляризацию тканей. Внедрение в медицинскую практику факторов роста открыло новую эру в терапии ран, пародонтальной и костной регенерации в медицине и стоматологии [2]. Об этом свидетельствует растущее число выводимых на мировой рынок препаратов и регенеративных медицинских изделий, включающих в себя в качестве одного из активных ингредиентов какой-либо ростовой фактор [3]. Маркетинговые исследования российского рынка показали наличие различных изделий для лечения травм кожи и восстановления костей, однако медицинских препаратов, содержащих рекомбинантные ростовые факторы, в России не зарегистрировано.

Одним из наиболее востребованных в регенеративной медицине ростовых факторов является тромбоцитарный фактор роста (PDGF). В организме человека PDGF опосредует нормальные процессы заживления травм и восстановления тканей. В экспериментах на животных и клинических испытаниях было показано, что применение PDGF-BB стимулирует регенерацию травм кожи и связок, переломов костей [4], а также ускоряет приживаемость титановых имплантов [5], способствует восстановлению нервных волокон [6] и формированию зрелых кровеносных сосудов в месте имплантации [7]. PDGF является мощным хемоат-

трактантом для нейтрофилов, моноцитов/макрофагов и фибробластов, обладает значительной митогенной активностью в отношении мезенхимальных клеток, таких как фибробласты и остеоциты, в том числе – мезенхимальных стволовых клеток. По этой причине препараты с рекомбинантным человеческим PDGF-BB (rhPDGF-BB) в составе были одобрены FDA для терапии нейропатических диабетических язв, внутрикостных дефектов, фуркационных поражений и рецессий десны, а также для проведения артродеза голеностопного сустава [8, 9, 10]. При этом, анализ существующих и разрабатываемых методик лечения с использованием rhPDGF-BB показывает, что ключевую роль в эффективности разрабатываемого метода играет система доставки ростового фактора в травмированный участок. Так, например, препарат rhPDGF-BB, сформулированный в виде густого геля из анионного полимера (Regranex, Smith & Nephew), показал большую эффективность при лечении т.н. синдрома диабетической стопы, чем спрей, содержащий этот же активный ингредиент (BioChaperon PDGF, Adocia), который показал неудовлетворительные результаты в клинических испытаниях [11]. Применение скаффолдов – искусственной среды, моделирующей внеклеточный матрикс, позволяет обеспечить эффективную миграцию клеток из здоровых тканей в область поврежденного участка и их пролиферацию, ускоряя заживление пораженного участка. Большим преимуществом скаффолдов также является возможность создания благоприятных условий для молекул ростовых факторов, повышения их стабильности, модуляции их высвобождения в месте травмы и пролонгирования их терапевтического действия. Идеальный материал для скаффолда должен быть биосовместимым, биодеградируемым, нетоксичным для клеток, а также обладать механическими характеристиками, соответствующими типу восстанавливаемой ткани [12].

Несмотря на широкое распространение медицинских скаффолдов на основе лиофилизованных или ацеллюлярных тканей животных, а также коллагена, фибрина или полилактата, хитозан остается весьма перспективным полимером для медицинского применения с точки зрения удобства и эффективности применения, инфекционной безопасности, а также стоимости конечного изделия. Более того, хитозан обладает значительной гемостатической активностью и высокими мукоадгезивными свойствами, что является преимуществом при использовании во время хирургических операций и в целом лечении травм, сопровождающихся кровотечением [13]. Другим важным преимуществом является его структурное сходство с глюкозаминогликанами – основными компонентами внеклеточного матрикса тканей человека. Доказано, что хитозан может быть использован для заживления ран, в том числе в качестве средства доставки факторов роста в раны [14]. Бóльшими преимуществами обладает химически модифицированный хитозан. Путем модификации природного полимера получают его водорастворимые производные – соли хитозана. На сегодняшний день известны технологии получения нескольких видов изделий из солей хитозана, которые отличаются местом и способом применения [15]. На основе солей хитозана можно получать такие лекарственные формы, как термочувствительные гели, теряющие текучесть при температуре тела человека, лиофилизованные пористые скаффолды, пластыри, гранулы и т.д.

Хотя рынок медицинских изделий для лечения травм кожи и костной пластики в России довольно развит, ростовые факторы, значительно усиливающие регенеративный потенциал матриц, в существующих изделиях не применяются. В рамках представленного проекта мы стремимся создать медицинское изделие, объединяющее в себе преимущества регенеративного потенциала гемостатической матрицы из лактата хитозана и мощных пролиферативных свойств рекомбинантного ростового фактора rhPDGF-BB, эффективные технологии получения которых также были разработаны нами. Проектируемое изделие сможет применяться самостоятельно или использоваться для создания препаратов на основе стволовых клеток, что может дать толчок развитию биомедицинских клеточных продуктов, которые на российском рынке в данный момент представлены скудно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе мы проанализировали степень развития регенеративной медицины в части лечения травм кожи и опорно-двигательного аппарата, сравнили состояние этой отрасли науки в России и в мире. На основе этого анализа удалось определить некоторые пути развития регенеративной медицины в России, которые требуют пристального внимания – в частности, оценили доступность на российском рынке биомедицинских продуктов для эффективного лечения ожогов, обморожений, переломов, нейропатических язв, рецессии десны и костной ткани в случае периодонтитов и периимплантитов. Из широкого спектра биомедицинских изделий состава «матрица – ростовой фактор - клетки» в России доступны только изделия типа «матрица» и несколько клеточных продуктов, одним из которых является аутологичный хрящевой имплант для реконструктивной хирургии компании «Генериум». Количество изделий отечественной разработки в целом невелика по сравнению с импортными продуктами, и существует потенциал увеличения эффективности и безопасности, снижения стоимости существующих биомедицинских продуктов.

На наш взгляд, толчок развитию отечественной биомедицинской регенеративной отрасли может дать создание медицинского продукта формата «матрица – ростовой фактор», где материалы и ростовой фактор будут российского производства. На эту роль хорошо подходят салфетки из солей хитозана, содержащие рекомбинантный ростовой фактор PDGF-BB человека. Хитозан является более дешевой, удобной в производстве и безопасной альтернативой природным полимерам, таким как коллаген, и синтетическим – таким, как полилактид-гликолиды, обладающей к тому же ярко выраженными гемостатическими свойствами, тогда как rhPDGF-BB является одним из наиболее универсальных цитокинов, непосредственно участвующих в пролиферации и миграции клеток мезенхимального происхождения (остеоцитов, фибробластов, МСК), дифференцировке стволовых клеток и заживлении травм в организме человека.

На основании существующей лабораторной технологии производства rhPDGF-BB в дрожжах P. pastoris возможно, при переходе на полупромышленный процесс, разработать новое изделие, которое может не только стать продуктом своего прямого применения, но и дать толчок развитию других сфер регенеративной медицины – например, производству биомедицинских клеточных продуктов состава «матрица - ростовой фактор – стволовые клетки»; биомедицинских продуктов для лечения травм внутренних органов, связок, сухожилий, а также более совершенных имплантационных материалов. Помимо этого, данный проект, который представляет из себя сочетание технологической задачи эффективного получения рекомбинантных цитокинов и технологической задачи получения биомедицинского изделия, может способствовать развитию новых технологий и клеточных тест-систем для проведения доклинических и клинических исследований, и наконец – развитию отечественной биотехнологии в целом, шагом на пути России к технологическому и лекарственному суверенитету.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб. / Росстат. - М., 2021. – с. 49.
2. Wang Z., Wang Z., Lu W., Zhen W. et al. Novel biomaterial strategies for controlled growth factor delivery for biomedical applications // NPG Asia Materials, 2017. – V.9., e435. doi: 10.1038/am.2017.171

3. Ren X., Zhao M., Lash B., Martino M.M. and Julier Z. Growth Factor Engineering Strategies for Regenerative Medicine Applications // Front. Bioeng. Biotechnol. – 2020. V. 7. 469. doi: 10.3389/fbioe.2019.00469
4. Bakhshandeh B., Ranjbar N., Abbasi A., Ameri E. et al. Recent progress in the manipulation of biochemical and biophysical cues for engineering functional tissues // Bioeng Transl Med. – 2023. – V.8. №2. e10383. doi:10.1002/btm2.10383
5. Ma Q., Jiang N., Liang S., Chen F. et al. Functionalization of a clustered TiO2 nanotubular surface with platelet derived growth factor-BB covalent modification enhances osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells // Biomaterials. – 2020. – V. 230., 119650. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119650.
6. Wang Y.Y., Gong P., Zhang J. Effects of platelet-derived growth factor on nerve regeneration around implant in rats // West China Journal of Stomatology. – 2019. V.37. №4. P. 350-354. Chinese. doi: 10.7518/hxkq.2019.04.002.
7. Murali R., Ponrasu T., Cheirmadurai K., Thanikaivelan P. Biomimetic hybrid porous scaffolds immobilized with platelet derived growth factor-BB promote cellularization and vascularization in tissue engineering // J Biomed Mater Res A. – 2016. V.104. №2. P. 388-396. doi: 10.1002/jbm.a.35574.
8. Nagai M.K., Embil J.M. Becaplermin: recombinant platelet derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot ulcers // Expert Opin Biol Ther. - 2002. V.2. №2. P. 211-218. doi: 10.1517/14712598.2.2.211.
9. Nevins M., Kao R.T., McGuire M., McClein P., et al. Platelet-Derived Growth Factor Promotes Periodontal Regeneration in Localized Osseous Defects: 36-Month Extension Results From a Randomized, Controlled, Double-Masked Clinical Trial // J Periodontol. – 2013. – V.84. №3. P. 456-464. doi: 10.1902/jop.2012.120141
10. Augment Bone Graft [Электронный ресурс] // URL: https://www.augmentbonegraft.com/ (Дата обращения: 17.08.2023)
11. Adocia announces topline results of Indian Phase 3 trial of BioChaperone PDGF for diabetic foot ulcer [Электронный ресурс] // URL: https://www.adocia.com/wp-content/uploads/2014/08/140825_Adocia_Phase_3_DFU_EN_VF.pdf (Дата обращения: 17.08.2023)
12. Krishani M., Shin W.Y., Suhaimi H., Sambudi N.S. Development of Scaffolds from Bio-Based Natural Materials for Tissue Regeneration Applications: A Review // Gels. – 2023. V. 9. №2. 100. doi: 10.3390/gels9020100
13. Giri T.K., Thakur A., Alexander A., Ajazuddin A. et al. Modified chitosan hydrogels as drug delivery and tissue engineering systems: present status and applications // Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2012. V. 2. №5. P.439-449. doi: 10.1016/j.apsb.2012.07.004.
14. Dai T., Tanaka M., Huang Y.Y., Hamblin M.R. Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects // Expert Rev Anti Infect Ther. -2011. V.9. №7. P.857-879. doi: 10.1586/eri.11.59
15. Abourehab M. A. S., Sheersha P., Mohamed A. A., Bassam M. et al. Recent Advances of Chitosan Formulations in Biomedical Applications // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. V. 23. №18:10975. doi: 10.3390/ijms231810975
16. Kanemaru S. In-office patch myringoplasty // Operative Techniques in Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2021. V.32. №2. P.111-115. doi: 10.1016/j.otot.2021.05.008.
17. Fu X. Regenerative Medicine in China / Xiaobing Fu. – Springer Singapore, 2021. – P.345-362.

18. Xu J., Zgheib C., Hodges M.M., Caskey R.C. et al. Mesenchymal stem cells correct impaired diabetic wound healing by decreasing ECM proteolysis // Physiological Genomics. – 2017. V.49. №10. P. 541-548. doi: 10.1152/physiolgenomics.00090.2016
19. Misterova A-A.V., Chicherin V.A., Gerasimov A.S. Optimization of a Purification Method for the Recombinant Platelet-Derived Growth Factor rhPDGF-BB Expressed in the Methylotrophic Yeast Pichia Pastoris // Applied Biochemistry and Microbiology. – 2023. V. 59. № 4. P. 489–496. doi: 10.1134/S0003683823040087
20. Lin Cereghino J., Cregg J.M. Heterologous protein expression in the methylotrophic yeast Pichia pastoris // FEMS Microbiology Reviews. – 2000. V. 24. №. 1. P. 45–66. doi:10.1111/j.1574-6976.2000.tb00532.x
21. Dai M., Yu C., Fang T., Fu L. et al. Identification and Functional Characterization of Glycosylation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB in Pichia pastoris // PLoS ONE. – 2015. V.10. №12. e0145419. doi:10.1371/journal.pone.0145419
22. Головко К.П., Самохвалов И.М., Гришин М.С., Носов А.М. и др. Применение местного гемостатического средства на основе хитозана для контроля внутрибрюшного кровотечения // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2022. Т.24. №1. С. 43–54. doi: 10.17816/brmma91155
23. Ковалевский А.Я., Носов А.М. Остановка продолжающегося внутрибрюшного кровотечения перспективными местными биосовместимыми гемостатическими средствами // Russian Military Medical Academy Reports. - 2022. Т. 41. № 2. С. 187–194. doi: 10.17816/rmmar104689

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Организация: Институт стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Проектная команда: Морозова Н.С.[1], Козлитина Ю.А.[2], Щербакова М.М.[3], Саушкина А.А.[4]

1. Кандидат медицинских наук, профессор, кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии;

2. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии;

3. Аспирант 2 года обучения кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии;

4. Студент 4 курса.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Сахарный диабет первого типа (СД 1 типа) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется деструкцией β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [1]. Дети и подростки с данной патологией относятся к 3 и 4 группам здоровья. В 2021 году Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировала более 1,2 млн человек во всем мире с СД 1 типа. В России на 2021 год, по данным Федерального регистра сахарного диабета Российской Федерации, был установлен значительный прирост заболеваемости среди детей и подростков по сравнению с 2020 годом [2]. Отмечено, что при низком метаболическом контроле заболевания у пациента развиваются различные осложнения, в том числе и патологические процессы в ротовой полости. У детей, страдающих сахарным диабетом первого типа, происходит истощение местного и общего иммунитета, а также отмечено изменение качественного и количественного состава микробиоты полости рта [3, 4]. Точная этиология развития и прогрессирования данных заболеваний у детей с СД 1 типа не установлена. Пациенты всю жизнь учатся справляться со своим заболеванием, уделяя колоссальное количество времени поддержанию здоровья. Большинство детей и подростков с СД 1 типа проходят обучение в школах сахарного диабета, стоят на учете у эндокринолога. Задача врача в данной ситуации облегчить состояние пациента, улучшить его уровень жизни. Для пациентов детского и подросткового возраста сахарный диабет представляет угрозу не только для физического, но и для психологического здоровья.

Оценка современного состояния решаемой научной проблемы. При анализе данной тематики и изучении соответствующей современной научной литературы было найдено множество исследований, посвященным вопросам о разнообразии патологических проявлений СД 1 типа в полости рта у детей и подростков. Во многих работах проводят поиск корреляции между заболеваемостью СД 1 типа и распространенностью кариеса (индексы КПУ, кпу, КПУ+кп), уровнем индивидуальной гигиены полости рта (индексы OHI-S, API, PI) [5, 6, 7]. В некоторых исследованиях отмечается увеличение значений индексов, позволяющих оценить состояние тканей пародонта (индексы PMA, SBI, CPITN) [8, 9]. Кроме того, большое количество работ посвящены измерению скорости слюноотделения и буферной ёмко-

сти слюны, а также концентрации таких саливарных показателей, как лактоферрин, общий и ионизированный кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, остеокальцин, 25 гидроксивитамин D3, паратгормон [5, 10, 11]. В 2018 году Доменюк Д.А. с соавторами определили, что при плохом метаболическом контроле основного эндокринного заболевания происходит нарушение баланса между уровнями матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в ротовой полости и в сыворотке крови, что приводит к возникновению патологических процессов в тканях пародонта [8, 9]. У детей и подростков с СД 1 типа по мере прогрессирования заболевания наблюдается ухудшение функционирования микроциркуляторного русла тканей пародонта [12, 13]. В исследовании 2023 года были изучены защитные свойства слюны детей с СД 1 типа с точки зрения изменения экспрессии множества протекторных белковых молекул, таких как фосфопептиды, муцин, кератины [14]. Однако, некоторые результаты противоречивы, поэтому необходимо дальнейшее изучение рассматриваемой проблемы.

Во многих исследованиях используются старые классификации компенсации СД 1 типа, в современной клинической медицине используют критерии контроля по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c). Исследования осложнений СД 1 типа в полости рта проводились неоднократно, но до сих пор нет обобщенных данных для определения стоматологического статуса, критериев диагностики, а также рекомендаций для клинической практики. Главными задачами врача-эндокринолога и врача-стоматолога являются сохранение здоровья пациента, профилактика стоматологических заболеваний с целью предотвращения развития осложнений. Для обеспечения этих задач необходим междисциплинарный подход, осуществление которого в настоящее время зачастую не проводится. Следует осуществлять поиски новых форм помощи детям с патологией поджелудочной железы, так как они находятся в группе риска. Дети и подростки, страдающие СД 1 типа, являются инвалидами, риск развития осложнений у них достаточно высок, поэтому таким пациентам необходимо уделять большее количество времени в клинической практике. Кроме того, для поддержания уровня жизни детей с рассматриваемой эндокринопатией на достаточно высоком уровне необходимо внедрять программы профилактики на государственном уровне. В национальном руководстве для врачей-эндокринологов под редакцией Дедова И.И. есть рекомендации по лечению данной эндокринопатии, но нет рекомендаций по улучшению стоматологического здоровья.

Научная новизна. Нами будет проведен стандартный стоматологический осмотр полости рта у детей и подростков с сахарным диабетом первого типа, а также осуществлен анализ местного иммунитета полости рта путем оценки цитокинового статуса зубодесневой жидкости. В процессе выполнения проекта будет изучен состав микробиоты полости рта пациентов детского возраста с СД 1 типа, в том числе качественный и количественный составы пародонтопатогенных микроорганизмов, а также будет произведена оценка влияния микробиоты на функционирование местного иммунитета и определены параллели с уровнем компенсации основного заболевания. Кроме того, мы осуществим поиск взаимосвязи ксеростомии с уровнем компенсации эндокринопатии. В результате будет сформирована комплексная программа профилактики основных стоматологических заболеваний у детей и подростков с СД 1 типа, а также на основе полученных данных будет разработано мобильное приложение, позволяющее поддерживать здоровье полости рта на удовлетворительном уровне. Позже будет произведена оценка уровня жизни до и после проведения программы профилактики у детей, страдающих СД 1 типа. Практическому здравоохранению будут предложены диагностические критерии состояния полости рта при разных уровнях гликированного гемоглобина. Нами будет рекомендовано внести полученную информацию в новую редакцию национального практического руководства врачам-эндокринологам под редакцией И.И. Дедова.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе изучения рассматриваемой темы мы определили, что у пациентов с СД 1 типа нередко диагностируют заболевания пародонта. Однако в настоящее время стоматологическому здоровью детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа, уделяют недостаточное внимание, поэтому заболевания пародонта быстро прогрессируют на фоне основного соматического заболевания. Необходимо активно применять программы профилактики для пациентов с СД 1 типа. Дальнейший поиск способов поддержания уровня стоматологического здоровья путём внедрения профилактических программ и телемедицинских технологий является перспективным направлением в современной медицине. Необходимо обеспечить междисциплинарный подход для повышения качества жизни у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа.

Направления использования результатов. Сформированная программа профилактики в будущем может активно применяться в ГБУЗ МО «Химкинская областная больница», на кафедре детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского и в других лечебно-профилактических учреждениях. А также результаты данного проекта могут быть использованы для разработки мобильного приложения и телемедицинских технологий в виде серии обучающих видеоуроков на базе кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского. Полученные данные могут быть включены в национальное эндокринологическое руководство под редакцией И.И. Дедова.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1-144 https://doi.org/10.14341/DM221S1
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-221. https://doi.org/10.14341/DM12759
3. Pachoński M, Koczor-Rozmus A, Mocny-Pachońska K, Łanowy P, Mertas A, Jarosz-Chobot P. Oral microbiota in children with type 1 diabetes mellitus. Microbiota jamy ustnej u dzieci z cukrzycą typu 1. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2021;27(2):100-108. doi:10.5114/pedm.2021.104343
4. Carelli M, Maguolo A, Zusi C, et al. Oral Microbiota in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: Novel Insights into the Pathogenesis of Dental and Periodontal Disease. Microorganisms. 2023;11(3):668. Published 2023 Mar 6. doi:10.3390/microorganisms11030668
5. Быков И.М., Гильмировна Ф.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., Иванюта С.О., Будайчиев Г.М. Оценка кариесогенной ситуации у детей с сахарным диабетом первого типа с учетом минерализующего потенциала ротовойжидкости и эмалевой резистентности. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(4):22-36. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-4-22-36
6. Pachoński M, Jarosz-Chobot P, Koczor-Rozmus A, Łanowy P, Mocny-Pachońska K. Dental caries and periodontal status in children with type 1 diabetes mellitus. Intensywność

próchnicy zębów oraz stan przyzębia u dzieci chorujących na cukrzycę typu 1. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2020;26(1):39-44. doi:10.5114/pedm.2020.93249
7. Kuźmiuk A, Marczuk-Kolada G, Łuczaj-Cepowicz E, et al. Znaczenie opieki stomatologicznej w utrzymaniu zdrowia jamy ustnej u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 [Importance of dental care to maintain oral health of children and youth with type 1 diabetes]. Med Pr. 2018;69(1):37-44. doi:10.13075/mp.5893.00554
8. Доменюк Д.А., Давыдов Б., Гильмиярова Ф., Ивченко Л. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I. Стоматология детского возраста и профилактика. 2017;16(4):14-19. Режим доступа: https://www.detstom.ru/jour/article/view/85/86
9. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II. Стоматология детского возраста и профилактика. 2018;17(1):37-46. Режим доступа: https://www.detstom.ru/jour/article/view/123
10. Ferizi L, Dragidella F, Spahiu L, Begzati A, Kotori V. The Influence of Type 1 Diabetes Mellitus on Dental Caries and Salivary Composition. Int J Dent. 2018;2018:5780916. Published 2018 Oct 2. doi:10.1155/2018/5780916
11. Moskovitz M, Nassar M, Moriel N, et al. Characterization of the Oral Microbiome Among Children With Type 1 Diabetes Compared With Healthy Children. Front Microbiol. 2021;12:756808. Published 2021 Oct 29. doi:10.3389/fmicb.2021.756808
12. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть I. Пародонтология. 2019;24(1):4-10. https://doi.org/10.25636/PMP.1.2019.1.
13. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть II. Пародонтология. 2019;24(2):108-119. https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-108-119
14. Pappa E, Vougas K, Zoidakis J, Papaioannou W, Rahiotis C, Vastardis H. Downregulation of Salivary Proteins, Protective against Dental Caries, in Type 1 Diabetes. Proteomes. 2021;9(3):33. Published 2021 Jul 19. doi:10.3390/proteomes9030033

РОССИЙСКИЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ЭХО-ПОЗИТИВНЫЙ ВНУТРИТКАНЕВОЙ МАРКЕР ДЛЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Организации: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Проектная команда: Мошуров Р.И., Евдокимова С.Ф., Мошурова М.В., Соловьев В.А., Малекин К.А., Сидоренко В.С., Потиевский М.Б.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. По данным мировой статистики, при прогрессировании онкологических заболеваний органов брюшной полости, колоректального рака в частности, отдаленные метастазы по большей части обнаруживаются в печени. Заболеваемость первичным раком печени в мире составляет 12 на 100000 населения и является наиболее высокой в развивающихся странах, неблагополучных по заболеваемости вирусными гепатитами В и С, в исходе которых развивается гепатоцеллюлярная карцинома.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и онкологической базы данных GLOBOCAN, в 2020 году в мире выявлено 2 261 419 (11,7%) новых случаев рака молочной железы (РМЖ) [Breast // Globocan. 2020]. РМЖ (21,7%) является ведущей онкологической патологией у женщин. [Каприн А.Д., 2021]. Традиционно для лечения РМЖ используют комплексный или комбинированный подход, включающий в себя хирургическое, лучевое и лекарственное лечение. На сегодняшний день радикальные мастэктомии (РМЭ) распространены повсеместно, хотя являются калечащими операциями и влекут за собой социальные и психологические травмы у больных РМЖ. Возможность выполнения реконструктивных операций позволяет добиться высокого качества жизни больных в рамках комплексного и комбинированного лечения. Однако без лучевой терапии выполнение данных операций у больных РМЖ в большинстве случаев невозможно. Однако после успешного первого этапа – химиотерапевтического лечения, во многих случаях после полученного клинического ответа на лечение не представляется возможным установить местоположение сохранившихся остаточных опухолевых узлов при помощи доступных и ранее эффективных инструментальных методов исследования (например, УЗИ) из-за слишком малого размера и изменившейся эхографической структуры очагов. При помощи наиболее чувствительных методов – МСКТ с контрастированием и МРТ возможно выявление узлов с минимальным размером 1-2 см (Гусейнов А.З., Гусейнов Т.А. Современная диагностика опухолей печени. Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал, 2016 – № 4). При малом размере узлов показано динамическое наблюдение с целью выявления опухолевого роста; только при обнаружении узлов достаточного размера можно установить границы резекции органа.

Другими словами, при положительном ответе на проведенное противоопухолевое лечение (лучевая терапия, химиотерапия) в виде уменьшения опухолевого очага меньше 1 см онкологи не могут предложить пациенту хирургический этап лечения и полностью удалить очаг ввиду того, что во время операции эти мелкие опухолевые узлы не видны под ультразвуковым контролем. А видны лишь на дооперационном этапе под более чувствительными методами диагностики (КТ, МРТ). Остается отпустить пациента под динамическое наблю-

дение до тех пор, пока опухоль в организме не подрастет и не достигнет размеров более 1 см, которые будут доступны УЗИ и дадут возможность точно разметить границы опухоли и провести операцию.

Научная новизна. Постановка эхо-позитивной титановой метки в очаговое образование решает одну из основных проблем, с которой сталкиваются онкологи при проведении комбинированного лечения пациентов с первичными и метастатическими образованиями (колоректальный рак, рак печени, рак молочной железы).

Данное изделие выполняет одну из актуальных задач сегодняшнего времени, а именно – импортозамещение и существенное снижение цены изделия. Похожие зарубежные аналоги закупаются в диапазоне 40 000–50 000 руб. за 1 метку. Себестоимость нашего изделия варьируется от 5 000 до 5 500 руб. за 1 метку, что существенно экономит затраты медицинского учреждения.

Более того, в сравнении с зарубежными аналогами мы достигли лучшей визуализации изделия при УЗ контроле в органе за счет применения новых материалов изготовления.

Получен патент на полезную модель № 203056 от 19.03.2021.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Титановая метка позволяет визуализировать интраоперационно уменьшенный опухолевый узел в органе после проведенного противоопухолевого лечения, что дает возможность проведения хирургического этапа лечения, как следствие, излечение и улучшение отдаленных результатов лечения пациентов с опухолевым поражением печени, поджелудочной железы, молочной железы и других локализаций.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. (РМЖ) [Breast // Globocan. 2020]
2. Каприн А.Д., 2021
3. Гусейнов А.З., Гусейнов Т.А. Современная диагностика опухолей печени. Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал, 2016 – N 4

ТОТАЛЬНАЯ ПРЕОПЕРАЦИОННАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ ПО СХЕМЕ FLOT В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного утверждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Проектная команда: Мункуев И.О., Маслюк Б.О., Августинович А.В.[1]

1. Кандидат медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

При стадии с T >2 любое M0 рекомендуется использовать режим периоперационной XT комбинацию FLOT – для улучшения выживаемости пациентов 4 курса до и 4 курса после операции. Но эксперты заключают, что уровень пятилетней выживаемости даже при таком интенсивном режиме остается менее 50 , а нежелательные явления, требующие срочной госпитализации больных, наблюдали в пределах 25%, а это означает, что поиски эффективного лечения все еще продолжаются. Одним из перспективных, по мнению экспертов, вариантов может стать комбинация на основе иммунотерапии и химиотерапии. (статья: «Периоперационная химиотерапия по схеме FLOT увеличивает общую выживаемость у больных раком желудка. Результаты исследования FLOT4» RosOncoWeb).

Цель исследования – оптимизировать схемы комбинированного лечения больных раком желудка с использованием предоперационной полихимиотерапии и радикальной операции.

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент, проходивший стационарное лечение с 2019-2023 в абдоминальном отделение НИИ онкологии, с морфологически доказанным операбельным раком желудка, стадией опухолевого процесса T2-4N0-2M0. До начала терапии больным проведено стандартное комплексное обследование. Клиническая стадия оценивалась при помощи видеоэзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), эндоскопического ультразвукового исследования (эндо-УЗИ), ультразвукового исследования органов брюшной полости, а также мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием грудной клетки, брюшной полости и малого таза, диагностической лапароскопии. Кроме того, до начала лечения всем пациентам проводилось стандартное гистологическое исследование биопсийного материала. Контрольное обследование выполнялось перед началом лечение, через 4 курса полихимиотерапии, и перед операцией (всего 8 курсов).

Лечение проводится по следующей схеме: 8 курсов неоадьювантной полихимиотерапии по схеме FLOT, включающих введение в первый день: доцетаксела в дозе 50 мг/м2 внутривенно капельно, оксалиплатина в дозе 85 мг/м2 внутривенно капельно, длительность инфузии 2 часа, лейковорин в дозе 200 мг/м2 внутривенно капельно, длительность инфузии 2 часа, 5-фторурацил 2600 мг/м2 в течение 48 часов с интервалом между курсами 14 дней.

Через 4-6 недель после завершения полихимиотерапия проводилось оперативное вмешательство. Объем операции выбирался с учетом локализации опухолевого процесса.

При оценке объективного ответа опухоли на предоперационную терапию установлено, что у большинства пациентов выявлена регрессия опухолевого процесса у 21 (67,7%) больных; стабилизация у 10 (32,3%) больных; прогрессирование опухолевого процесса не отмечено. Все пациенты получили запланированные курсы предоперационной терапии в полном объеме. Из нежелательных явлений наиболее часто наблюдались тошнота – у 31 (100%) больных, гематологическая токсичность – в 27 случаях (87%). Во всех случаях токсические реакции, возникшие в процессе химиотерапии, не требовали отмены или перерыва в лечении, редукции первоначальной дозы цитостатиков и купировались назначением стандартной симптоматической терапии.

Хирургическое лечение: радикальное оперативное вмешательство проводилось через 4-6 недель после проведения последнего цикла терапии. Всем пациентам первым этапом, для исключения диссеминации опухолевого процесса по брюшине, выполнялась диагностическая лапароскопия. У 17 (54%) больных выполнялась субтотальная дистальная резекция желудка, у 13 (41%) больных выполнялась гастрэктомия, у 1 (3%) выполнялась ГЭ+ СЭ + резекция ПЖ Оперативное вмешательство выполнено в радикальном объеме R0.

Результаты. При плановом морфологическом исследовании гистологического материала у пяти пациентов (16%) зафиксирована полная морфологическая регрессия опухоли (патоморфоз по Mandard 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение предоперационной полихимиотерапии у больных с операбельным раком желудка позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения.

СОВРЕМЕННЫЙ КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ У ДЕТЕЙ

Организация: Калужский филиал Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Муравьева Г.В.[1], Леонова К.А.[2], Лекаркина М.А.[3]

1. Заведующая лечебно-диагностическим отделением;
2. Врач-офтальмолог лечебно-диагностическим отделением;
3. Врач-офтальмолог приемного отделения.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы стабилизации миопии и предотвращения ее осложнений остаются одной из наиболее актуальных проблем в наши дни. Это обусловлено высокой распространенностью данного заболевания. Близорукость является проблемой для каждого четвертого жителя Земли. Сегодня около 1,6 млрд человек в мире имеют аномалии рефракции. Частота распространения миопии существенно различается в разных странах. Наиболее часто этот вид рефракции встречается в странах Юго-Восточной Азии, где, по данным некоторых источников, распространенность миопии превышает 90%. В Европе миопия встречается реже, около 35% [4, 6, 9, 10]. В некоторых регионах России 2,4% детей уже близоруки при поступлении в первый класс. К пятому классу число близоруких детей увеличивается в 8 раз, достигая 19,7%. К 11-му классу школы распространенность миопии приближается к европейским значениям – 36,8%. По итогам Всероссийской диспансеризации, заболеваемость детей и подростков миопией за последние 10 лет выросла в 1,5 раза [2, 3, 5, 6].

Определению рисков развития миопии в детском возрасте посвящено большое количество работ. Их тщательный анализ позволил выявить наиболее значимые и убедительные факторы риска развития миопии, к которым относится наследственность, пол, этническая принадлежность, окружающая среда, образование и урбанизация. Помимо этого, выделяется ряд прогностических признаков развития миопии, среди которых осевая рефракция, относительная периферическая гиперметропическая рефракция, сниженный аккомодационный ответ, псевдомиопия, гетерофория и соотношение аккомодативной конвергенции к аккомодации (АК/А) [2,6,7].

Данные обсервационного когортного исследования показывают, что циклоплегический сферэквивалент рефракции сильнее, чем гиперметропия в 0,75 диоптрии (дптр), у детей до 6 лет является самым высоко достоверным прогностическим признаком развития миопии в будущем с вероятностью 95%. Для шестилетних детей прогностическим признаком развития миопии служит рефракция сильнее гиперметропии в 0,5 дптр, для детей в возрасте 7-8 лет – эмметропия. По другим данным значения гиперметропии менее 0,75 дптр является актуальным фактором риска развития миопии вплоть до 11 лет. Данные рефрактометрии в условиях циклоплегии могут служить достаточным основанием для включения ребенка в группу риска развития миопии [6, 7].

Относительная периферическая гиперметропическая рефракция рассматривается как надежный предиктор миопии – дети, впоследствии ставшие близорукими, имели большую

относительную периферическую гиперметропию за 2-5 лет до начала близорукости, чем те, кто остался эмметропом. Исследование контура сетчатки путем определения разницы осевой и внеосевой длины глаза в 20-градусной зоне у 140 детей в возрасте от 7 до 11 лет с интервалом в 30 месяцев выявило значительную корреляцию между развитием миопии и изначально более крутым контуром сетчатки с височной стороны. Более крутой контур сетчатки с височной стороны предполагает относительную периферическую дальнозоркость этой половины сетчатки - более слабую рефракцию в височной зоне по сравнению с носовой. Различную степень вовлеченности в процесс развития миопии носовой и височной половин глаза поддерживают результаты измерений внеосевой рефракции при аккомодации. Внеосевая рефракция в 40-градусной зоне сетчатки близорукого глаза при аккомодационной задаче на расстоянии 25 см изменяется слабее, чем у эмметропов, на 1,1 дптр в носовой половине и на 1,7-2,0 дптр в височной. Предполагается, что риск развития миопии возрастает, если во время работы вблизи глаз не меняет кривизну сетчатки [7, 8].

Сниженный аккомодационный ответ также может рассматриваться как самостоятельный предиктор миопии. Особое внимание уделяется низкому наклону головы при работе на близком расстоянии и снижению запасов относительной аккомодации (ЗОА): у детей, ставших впоследствии миопами, значения ЗОА были ниже (1,46 дптр), чем у тех, кто остался эмметропом (2,04 дптр) [7, 8].

Псевдомиопия – симптом, который рассматривается в качестве особого предиктора миопии в основном отечественными исследователями. Экспертный совет по аккомодации и рефракции (ЭСАР) дает следующую формулировку. Псевдомиопия – состояние, при котором манифестная рефракция эмметропическая, а циклоплегическая – эмметропическая или даже гиперметропическая. А.И. Дашевский (1988) полагал, что псевдомиопия всегда предшествует близорукости. Наличие псевдомиопии увеличивает риск развития миопии в 3,03 раза, и у 77,8 % детей с псевдомиопией впоследствии развивается осевая миопия [8].

Гетерофория более 3 призменных диоптрий, по некоторым данным, также является фактором риска возникновения близорукости у детей, при этом большее значение придается экзофории. Более информативно соотношение аккомодативной конвергенции к аккомодации (АК/А). Увеличение соотношения АК/А может выявляться за четыре года до развития миопии и составляет у детей с высоким риском развития миопии в среднем 7 пр.дптр/дптр. У детей, потенциальных эмметропов, это соотношение достоверно меньше и сохраняется на уровне 4 пр.дптр/дптр, что, вероятно, связано с большим отставанием аккомодации у детей-кандидатов в миопы. В более раннем исследовании выявлено, что у детей с величиной соотношения АК/А 5,84 пр.дптр/дптр и более риск развития миопии в течение года повышается в 22,5 раза, а в сочетании с осевой рефракцией +0,75 и сильнее – дополнительно еще в 3,21 раза. Об увеличенных значениях АК/А как о факторе риска развития миопии в течение последующих 1-4 лет упоминается и в других исследованиях [8].

В качестве других факторов риска развития миопии в детском возрасте упоминаются также толщина и преломляющая сила хрусталика, величина и тип астигматизма, знак сферической аберрации и другие факторы [3, 7, 8].

Литературные данные свидетельствуют, что выявление и нивелирование факторов риска развития миопии способствует предупреждению или отсрочке развития болезни, что, в свою очередь, может снижать риски развития миопии высокой степени. Известно, что чем позже начало близорукости, тем меньше ее конечная величина, а воздействие на миопический процесс с эффективностью 33% снижает частоту близорукости высокой степени на 73 %, а 50 % эффективности приведет к 90%-ному уменьшению близорукости высокой степени [3, 7, 8].

При постановке диагноза миопия в детском возрасте особое внимание следует уделять определению тактике ведения пациентов. Как и любая другая патология, миопия может иметь различный сценарий развития и соответственно различные прогнозы: от доброкачественного течения до прогрессирования в высокую степень и развития миопической болезни. Значительные успехи, достигнутые в разработке современных медикаментозных и хирургических методов лечения миопии, обеспечивают в должной мере стабилизацию зрительных функций и предотвращение осложнений, однако, ключевым этапом, во многом влияющим на исход заболевания, является оправданность выбранной тактики ведения пациента детского возраста [3, 8]. В настоящее время в общеклинической практике нет четкого алгоритма ведения пациентов детского возраста при различных проявлениях миопии. Это делает актуальным разработку обоснованного подхода к лечению прогрессирующей миопии у детей.

Главной идеей проекта является разработка и обоснование комплексного подхода к лечению прогрессирующей миопии у детей на основе данных углубленного диагностического обследования.

На основании анализа многолетнего опыта ведения пациентов с миопией были определены и описаны основные этапы ведения пациентов с диагнозом прогрессирующая миопия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота распространения близорукости в популяции нарастает с каждым последующим поколением. Общая тенденция к увеличению числа близоруких людей, в том числе лиц с близорукостью высокой степени, нередко приводящей к инвалидизации, отмечается во всем мире. Близорукость является мультифакториальным, хроническим заболеванием, сопровождающимся тяжелыми нарушениями аккомодационного ответа, зрительного восприятия и развитием серьезных осложнений, вплоть до отслойки сетчатки и слепоты. Многофакторность причин возникновения делает лечение прогрессирующей миопии сложной задачей, основной целью которого является предотвращение прогрессирования и развития тяжелых хориоретинальных осложнений, нормализация работы аккомодационного аппарата. Учитывая большое количество офтальмологических нарушений, сопровождающих миопию, лечение должно начинаться на ранних стадиях заболевания и иметь комплексный характер. Комплекс лечебных мероприятий при прогрессирующей миопии должен подбираться индивидуально в зависимости от ее вида и наличия сопутствующих офтальмологических нарушений.

Представленный в настоящем проекте алгоритм лечения прогрессирующей миопии успешно реализован в работе открытого на базе Калужского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» в 2020 году Детского центра офтальмологии. Оснащенность центра новейшим лечебным и диагностическим оборудованием позволяет реализовать все направления разработанного алгоритма лечения прогрессирующей миопии. Анализ клинических результатов лечения более 1500 детей ежегодно доказывает высокую эффективность представленного нами комплексного подхода и возможность широкого его масштабирования в практической офтальмологии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Голычев В.Н., Дорошина И.В. Прогрессирующая близорукость и школьные годы: анализ долгосрочных результатов консервативного и хирургического подходов

к профилактике прогрессирования миопии у детей школьного возраста. Верхневолжский медицинский журнал. 2021; 1(20): 33-34. 1

2. Григорьева К.Н., Бакумец В.С. Миопия — актуальная проблема офтальмологии. Молодой ученый. 2021; 49(391): 313-315. 2
3. Киреева Е.Ю., Новиков Я.С. К вопросу о рациональной тактике ведения детей с впервые выявленной миопией в амбулаторных условиях. Вестник Сибирского института непрерывного медицинского образования. 2022; 1(1); 9-13. 3
4. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. Вестник офтальмологии. 2006;1:35-37. 4
5. Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. Вестник офтальмологии. 2014;6(30):8-12. 5
6. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л., Ефимова М.Н., Хватова Н.В., Слышалова Н.Н., Егорова А.В. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России. Офтальмология. 2018;3(15):348–353. doi:https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353. 6
7. Тарутта Е.П. Возможности профилактики прогрессирующей и осложненной миопии в свете современных знаний о ее патогенезе. Вестник офтальмологии. 2006;1(122): 43-47. 7
8. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. Анализ факторов риска развития близорукости в дошкольном и раннем школьном возрасте. Анализ риска здоровью. 2019;3:26-33. 10
9. Чичерин Л.П. Ведущие проблемы охраны здоровья детей и подростков. Бюллетень Национального НИИ Общественного Здоровья РАМН. 2011; 2: 17-20. 8
10. Gifford K.L., Richdale K., Kang P., Aller T.A., Lam C.S., Liu Y.M., et al. IMI - Clinical Management Guidelines Report. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M184-M203. doi:https://doi.org/10.1167/iovs.18-25957 9
11. Shi-Ming Li, Shan-Shan Wu, Meng-Tian Kang, et. al. Michel Millodot Atropine slows myopia progression more in Asian than white children by meta-analysis. Optom Vis Sci. 2014;91(3):342-50. doi: 10.1097/OPX.0000000000000178.

РАЗРАБОТКА МЕТАПРОБИОТИКА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Мухина И.В.[1], Коломина Е.С.[2], Чернова М.А.[2], Селиверстов А.Н.[3], Сохин Д.А.[4], Кузьмина Д.С.[5]

1. Доктор биологических наук, профессор, директор института Фундаментальной медицины ПИМУ;

2. Аспирант кафедры нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова;

3. Инженер отдела биоаналитики ЦНИЛ;

4. Лаборант отдела биоаналитики ЦНИЛ;

5. Младший научный сотрудник ЦДИ.

ВВЕДЕНИЕ

Последние научные исследования показывают, что резидентные микроорганизмы в пищеварительном тракте (микробиота) оказывают влияние на когнитивную функцию человека. Ось кишечник-мозг представляет собой двустороннюю коммуникацию между головным мозгом и кишечником за счет нервного, иммунного, эндокринного и метаболического путей [1]-[3].

Микробиота человека представлена более чем 1800 родами и 40000 штаммами бактерий, генотип которых кодирован в 10 млн. генов [4].

Количество публикаций о взаимосвязи микробиоты и когнитивной функции (поиск по ключевым словам «microbiota cognitive») в базе Pubmed стремительно растет. Первые исследования на данную тему были опубликованы в 2010-х годах, что соотносится с реализацией проекта The Human Microbiome Project, который позволил расшифровать генотип микроорганизмов, обитающих в толстом кишечнике человека. В 2020-х годах на тему влияния микробиоты на когнитивные функции публикуется уже порядка 500 статей в год.

Впервые роль микробиоты была установлена в опытах на стерильных мышах. У стерильных мышей наблюдается усиленная восприимчивость к инфекциям, воспалительные заболевания кишечника, ожирение, депрессия, тревожность, нарушение памяти и обучаемости [5],[6].

Механизмы влияния микробиоты на когнитивные функции головного мозга

1. Синтез нейромедиаторов резидентными бактериями

Было показано, что бактерии в кишечнике могут синтезировать ряд нейромедиаторов, среди них дофамин, норадреналин, серотонин и гамма-аминомасляная кислота [7]. В исследованиях на людях показано, что модуляция микробиоты с помощью пробиотиков вызывает изменение уровня нейротрансмиттеров [7].

2. КЦЖК: сигнальные молекулы и эпигенетические модуляторы

С развитием омик-технологий, в том числе метаболомики, появились доказательства того, что когнитивные нарушения сопровождаются выраженным изменением уровня коротокоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), продуцируемых микробиотой. КЦЖК вырабатываются кишечной микробиотой в процессе ферментации клетчатки и других питательных

веществ [8]-[10]. КЦЖК активно используются как источник энергии толстым кишечником человека [11], но также являются источником энергии для мозга человека, особенно на ранней стадии развития [12]-[14]. К основным КЦЖК относят ацетат, пропионат и бутират. Среди метаболитов бактерий особую роль играет бутират. Были показано, что бутират натрия снижает выраженность нарушений при болезни Альцгеймера [15], снижает нейровоспаление [16], [17] и восстанавливает память [18].

Показано, что метаболиты бактерий выступают в роли сигнальных молекул, регулирующих работу эндокринных клеток кишечника, а также действуют, как эпигенетические модуляторы экспрессии порядка 20% генов человека [19]-[21].

Существует более 20 молекул, которые синтезируются в эндокринных клетках кишечника и высвобождаются под действием микробиоты и способны связываться с рецепторами в мозге человека [22]-[24]. КЦЖК служат лигандами по крайней мере 6 рецепторов: free fatty acid receptor 3 (FFAR3, ранее известный как GPR41), free fatty acid receptor 2 (FFAR2, ранее известный как GPR43) [25], [26], а также GPR42, GPR109a (HCAR2), GPR164 (OR51E1) и OR51E2.В мозге, нейропептид У (NPY) и его рецепторы (Y1, Y2, Y4, Y5), синтез которых регулируется КЦЖК, играют важную роль в регуляции приема пищи, но также тревожности, настроении и реакции на стресс [27].

Также КЦЖК являются эпигенетическими модуляторами экспрессии ряда генов человека за счет модификации гистонов [28]-[30], метилирования ДНК [31],[32] и сайленсинга генов некодирующей РНК [33]-[35].

Гистондеацетилазы могут играть важную роль в синаптической пластичности, обучении и памяти. Бутират натрия ингибирует сиртуин 2 (SIRT2), одну из гистондеацетилаз, и поддерживает обусловленное сиртуином снижение пролиферации клеток [36]. Было показано, что бутират натрия вызывает увеличение ацетилирования гистона H3 в гиппокампе [37]. Пропионат и бутират вызывают изменение экспрессии генов нейротрансмиттеров, молекул адгезии нейрональных клеток, воспалительных агентов, молекул, вовлеченных в митохондриальную функцию [38].

Уровень циркулирующих КЦЖК сильно зависит от приема клетчатки и от уровня КЦЖК-продуцирующих бактерий в кишечнике [39], [40].

3. Иммунологический механизм

Эпителиальные клетки толстого кишечника соединены за счет белков плотных контактов [41], [42]. При нарушенной проницаемости кишечника, липополисахариды (ЛПС) бактериальной стенки могут проходить через кишечный барьер (так-называемый «дырявый кишечник»), увеличивать уровень цитокинов и вызывать воспаление [43], в том числе в мозге.

Сниженный уровень *Lactobacillus* в микробиоте нарушает целостность белков плотных контактов в кишечном барьере [44]. Предполагается, что кишечные пептиды могут проходить через проницаемые регионы, достигать мозга через гематоэнцефалический барьер, и связываться со специфическими рецепторами в мозге [45]. Микробные метаболиты могут модулировать проницаемость кишечника, к примеру, бутират натрия нормализует ее [46].

Было также показано, что КЦЖК регулирует барьерные функции эндотелиальных клеток в мозге за счет связывания с G-белок-сопряженным рецептором и путем ингибитовация гистондеацетилаз [47]. G-белковый рецептор FFAR3 экспрессируется не только на энтероэндокринных клетках кишечника, но также и в мозге, что было показано на ткани мозга крыс [48].

КЦЖК могут проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и напрямую модулировать активность головного мозга [49]. Важную роль в этом процессе играют монокарбоксилатные транспортеры, которые переносят КЦЖК через ГЭБ [50], [51], но помимо них также другой транспортер FAT/CD36 [52]. Когда КЦЖК достигают мозга, они используются

глией и, в меньшей степени, нейронами [53], [54]. Доказано, что КЦЖК могут достигать мозга и модулировать функции центральной нервной системы (ЦНС) [54]-[58].

Влияние микробиоты кишечника на когнитивные функции животных и человека. В экспериментальных условиях было показано, что у стерильных мышей наблюдаются различные поведенческие нарушения, в том числе когнитивный дефицит [59], изменения в строении миндалевидного тела и гиппокампа [60] – отделов мозга, которые ответственны за когнитивную функцию, отклонения в процессе нейрогенеза в различных областях мозга [61], изменения концентраций веществ, влияющих на нейрогенез в гиппокампе, в том числе кортикостерона, серотонина, нейротрофического фактора мозга (BDNF) и провоспалительных цитокинов, действующих через толл-подобные рецепторы (TLR – первичные трансмембранные белки, распознающие антегены, один из факторов врожденного иммунитета), с которыми могут связываться липополисахариды бактерий, что позволяет сделать предположение о роли микробных компонентов в регуляции нейрогенеза.

Дальнейшие исследования показали, что антибиотико-индуцированный дисбиоз характеризуется сниженной экспрессией BDNF у взрослых мышей и сопровождается когнитивными нарушениями по результатам теста NOR [62]. Введение антибиотиков взрослым мышам нарушало опознавательную память (при этом нарушений пространственной памяти выявлено не было) и сопровождалось снижением экспрессии рецепторов к нейропептиду У и белков плотных контактов (tight junction protein, TJP) в гиппокампе [63]. Однако не было исследовано, является ли влияние введения антибиотиков на когнитивную функцию обратимым и может ли восстановиться после их отмены.

С другой стороны показано, что нарушение гиппокампального нейрогенеза, индуцированное стрессом, может быть профилактировано предшествующим стрессу введением пробиотиков, состоящих из комбинации Lactobacillus helveticus strain R0052 и Bifidobacterium longum strain R0175 [64]. Связь микробиоты и нейровоспаления может быть изучена через изменение функции микроглии при изменении состава микробиоты, так как микроглия играет важную роль в процессе нейрогенеза, может фагоцитировать клетки-предшественники нейронов (NPC) в пролиферативной суправентрикулярной зоне коры, ограничивая производство нейронов [65]. Активированная микроглия при воспалительных процессах в раннем возрасте может снижать скорость нейрогенеза, приводя к долгосрочным изменениям в поведении и когнитивных функциях. Эти исследования подтверждают потенциальную роль микробиоты и ее метаболитов в регуляции когнитивной функции за счет взаимодействия с рецепторами иммунной системы и ЦНС.

В систематическом обзоре делаются следующие выводы: несколько исследований, проведенных на моделях деменции у животных, подтверждают концепцию о регуляции когнитивных функций микробиотой кишечника [66]. Систематический обзор 2023 года подтверждает этот вывод [67]. В систематическом обзоре 2022 года показано, что дисбактериоз кишечника влияет на патогенез когнитивных нарушений, а пищевые волокна и пробиотики Lactobacillus улучшают когнитивные функции человека [68]. В обзорах [66], [69] и [70] подчеркивается, что на данный момент отсутствует достаточное количество клинических исследований по теме влияния микробиоты на когнитивные функции человека.

В ряде систематических обзоров доказана роль микробиоты в патогенезе болезни Альцгеймера [71], [72]. Показано, что применение пробиотиков оказывает положительное течение на болезнь Альцгеймера и требуются крупномасштабные исследования, касательно связи микробного разнообразия с когнитивным статусом [73].

Все больше данных свидетельствует о том, что микробиота кишечника лежит в основе многих возрастных изменений, включая нарушение регуляции иммунной системы и восприимчивость к заболеваниям [74]. Несколько исследований выявили снижение способно-

сти к выработке бутирата у пожилых людей [75], [76]. Но в исследовании [77] были получены противоположные результаты: пожилые люди демонстрировали высокий уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и DL-3-аминоизомасляной кислоты, являющихся производными бутирата. Показано, что у долгожителей наблюдается более высокая способность к продукции бутирата [78].

В систематическом обзоре 2023 года показано, что прием прообиотиков у здоровых пожилых людей улучшает когнитивные функции [79]. Модуляция микробиоты кишечника может быть многообещающей стратегией для улучшения когнитивных функций [80], [81].

Таким образом, несмотря на достаточно большое количество полученных данных на моделях животных, подтверждающих роль микробиоты в регуляции когнитивной функции, на данный момент имеется мало доказательных данных на человеке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метапробиотик на основе комплексного пробиотика и бутирата натрия на альгинатной матрице восстанавливает когнитивный дефицит, вызванный длительным применением антибиотиков, за счет нормализации состава микробиоты и восполнения дефицита бутирата натрия (ноу-хау ПИМУ).

Планируется проведение доклинических исследований на моделях нейродегенеративных заболеваний и клинических испытаний с последующей регистрацией исследуемого комплекса в качестве БАД нейротропного действия для коррекции когнитивных нарушений различного генеза.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci. 2012 Oct;13(10):701-12. doi: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968153
2. Sharon G, Garg N, Debelius J, Knight R, Dorrestein PC, Mazmanian SK. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. Cell Metab. 2014 Nov 4;20(5):719-730. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.016. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25440054; PMCID: PMC4337795
3. Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. J Agric Food Chem. 2015 Sep 16;63(36):7885-95. doi: 10.1021/acs.jafc.5b02404. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26306709
4. Li, J., Jia, H., Cai, X. et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol 32, 834–841 (2014). https://doi.org/10.1038/nbt.2942
5. Uzbay T. Germ-free animal experiments in the gut microbiota studies. Curr Opin Pharmacol. 2019 Dec;49:6-10. doi: 10.1016/j.coph.2019.03.016. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31051390.
6. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. Int J Neuropsychopharmacol. 2016 Aug 12;19(8):pyw020. doi: 10.1093/ijnp/pyw020. PMID: 26912607; PMCID: PMC5006193.
7. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. Brain Res. 2018 Aug 15;1693(Pt B):128-133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015. PMID: 29903615; PMCID: PMC6005194.
8. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, Junt T, Nicod LP, Harris NL, Marsland BJ. Gut microbiota metabolism

of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med. 2014 Feb;20(2):159-66. doi: 10.1038/nm.3444. Epub 2014 Jan 5. PMID: 24390308.
9. Kovatcheva-Datchary P, Arora T. Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013 Feb;27(1):59-72. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.017. PMID: 23768553.
10. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. J AOAC Int. 2012 Jan-Feb;95(1):50-60. doi: 10.5740/jaoacint.sge_macfarlane. PMID: 22468341.
11. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol Rev. 2001 Jul;81(3):1031-64. doi: 10.1152/physrev.2001.81.3.1031. PMID: 11427691.
12. Peinado A, Yuste R, Katz LC. Extensive dye coupling between rat neocortical neurons during the period of circuit formation. Neuron. 1993 Jan;10(1):103-14. doi: 10.1016/0896-6273(93)90246-n. PMID: 8427699.
13. Maurer MH, Canis M, Kuschinsky W, Duelli R. Correlation between local monocarboxylate transporter 1 (MCT1) and glucose transporter 1 (GLUT1) densities in the adult rat brain. Neurosci Lett. 2004 Jan 23;355(1-2):105-8. doi: 10.1016/j.neulet.2003.10.056. PMID: 14729246.
14. Rafiki A, Boulland JL, Halestrap AP, Ottersen OP, Bergersen L. Highly differential expression of the monocarboxylate transporters MCT2 and MCT4 in the developing rat brain. Neuroscience. 2003;122(3):677-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.08.040. PMID: 14622911.
15. Wang C, Zheng D, Weng F, Jin Y, He L. Sodium butyrate ameliorates the cognitive impairment of Alzheimer's disease by regulating the metabolism of astrocytes. Psychopharmacology (Berl). 2022 Jan;239(1):215-227. doi: 10.1007/s00213-021-06025-0. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34812899.
16. Jiang Y, Li K, Li X, Xu L, Yang Z. Sodium butyrate ameliorates the impairment of synaptic plasticity by inhibiting the neuroinflammation in 5XFAD mice. Chem Biol Interact. 2021 May 25;341:109452. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109452. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33785315.
17. Wei H, Yu C, Zhang C, Ren Y, Guo L, Wang T, Chen F, Li Y, Zhang X, Wang H, Liu J. Butyrate ameliorates chronic alcoholic central nervous damage by suppressing microglia-mediated neuroinflammation and modulating the microbiome-gut-brain axis. Biomed Pharmacother. 2023 Apr;160:114308. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114308. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36709599.
18. Vinarskaya AK, Balaban PM, Roshchin MV, Zuzina AB. Sodium butyrate as a selective cognitive enhancer for weak or impaired memory. Neurobiol Learn Mem. 2021 Apr;180:107414. doi: 10.1016/j.nlm.2021.107414. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33610771.
19. Basson MD, Liu YW, Hanly AM, Emenaker NJ, Shenoy SG, Gould Rothberg BE. Identification and comparative analysis of human colonocyte short-chain fatty acid response genes. J Gastrointest Surg. 2000 Sep-Oct;4(5):501-12. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80093-1. PMID: 11077326.
20. Rada-Iglesias A, Enroth S, Ameur A, Koch CM, Clelland GK, Respuela-Alonso P, Wilcox S, Dovey OM, Ellis PD, Langford CF, Dunham I, Komorowski J, Wadelius C. Butyrate mediates decrease of histone acetylation centered on transcription start sites and down-regulation of associated genes. Genome Res. 2007 Jun;17(6):708-19. doi: 10.1101/gr.5540007. PMID: 17567991; PMCID: PMC1891332.

21. Donohoe DR, Collins LB, Wali A, Bigler R, Sun W, Bultman SJ. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. Mol Cell. 2012 Nov 30;48(4):612-26. doi: 10.1016/j.molcel.2012.08.033. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23063526; PMCID: PMC3513569.
22. Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. J Physiol. 2014 Jul 15;592(14):2927-41. doi: 10.1113/jphysiol.2014.270850. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24566540; PMCID: PMC4214649.
23. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. Curr Opin Pharmacol. 2013 Dec;13(6):935-40. doi: 10.1016/j.coph.2013.09.008. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24075718.
24. Cohen LJ, Esterhazy D, Kim SH, Lemetre C, Aguilar RR, Gordon EA, Pickard AJ, Cross JR, Emiliano AB, Han SM, Chu J, Vila-Farres X, Kaplitt J, Rogoz A, Calle PY, Hunter C, Bitok JK, Brady SF. Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. Nature. 2017 Sep 7;549(7670):48-53. doi: 10.1038/nature23874. Epub 2017 Aug 30. Erratum in: Nature. 2018 Apr 4;556(7699):135. PMID: 28854168; PMCID: PMC5777231.
25. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, Muir AI, Wigglesworth MJ, Kinghorn I, Fraser NJ, Pike NB, Strum JC, Steplewski KM, Murdock PR, Holder JC, Marshall FH, Szekeres PG, Wilson S, Ignar DM, Foord SM, Wise A, Dowell SJ. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. J Biol Chem. 2003 Mar 28;278(13):11312-9. doi: 10.1074/jbc.M211609200. Epub 2002 Dec 19. PMID: 12496283.
26. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, Valasek MA, Motoike T, Kedzierski RM, Yanagisawa M. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jan 27;101(4):1045-50. doi: 10.1073/pnas.2637002100. Epub 2004 Jan 13. PMID: 14722361; PMCID: PMC327148.
27. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. Neuropeptides. 2012 Dec;46(6):261-74. doi: 10.1016/j.npep.2012.08.005. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22979996; PMCID: PMC3516703.
28. Soliman ML, Rosenberger TA. Acetate supplementation increases brain histone acetylation and inhibits histone deacetylase activity and expression. Mol Cell Biochem. 2011 Jun;352(1-2):173-80. doi: 10.1007/s11010-011-0751-3. Epub 2011 Feb 26. PMID: 21359531.
29. Krautkramer KA, Kreznar JH, Romano KA, Vivas EI, Barrett-Wilt GA, Rabaglia ME, Keller MP, Attie AD, Rey FE, Denu JM. Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. Mol Cell. 2016 Dec 1;64(5):982-992. doi: 10.1016/j.molcel.2016.10.025. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27889451; PMCID: PMC5227652.
30. Wang X , Wang W , Wang L , Yu C , Zhang G , Zhu H , Wang C , Zhao S , Hu CA , Liu Y . Lentinan modulates intestinal microbiota and enhances barrier integrity in a piglet model challenged with lipopolysaccharide. Food Funct. 2019 Jan 22;10(1):479-489. doi: 10.1039/c8fo02438c. PMID: 30638239.
31. Kovacheva VP, Mellott TJ, Davison JM, Wagner N, Lopez-Coviella I, Schnitzler AC, Blusztajn JK. Gestational choline deficiency causes global and Igf2 gene DNA hypermethylation by up-regulation of Dnmt1 expression. J Biol Chem. 2007 Oct 26;282(43):31777-88. doi: 10.1074/jbc.M705539200. Epub 2007 Aug 27. PMID: 17724018.
32. Kok DE, Dhonukshe-Rutten RA, Lute C, Heil SG, Uitterlinden AG, van der Velde N, van Meurs JB, van Schoor NM, Hooiveld GJ, de Groot LC, Kampman E, Steegenga WT. The

effects of long-term daily folic acid and vitamin B12 supplementation on genome-wide DNA methylation in elderly subjects. Clin Epigenetics. 2015 Nov 14;7:121. doi: 10.1186/s13148-015-0154-5. PMID: 26568774; PMCID: PMC4644301.
33. Liang L, Ai L, Qian J, Fang JY, Xu J. Long noncoding RNA expression profiles in gut tissues constitute molecular signatures that reflect the types of microbes. Sci Rep. 2015 Jun 30;5:11763. doi: 10.1038/srep11763. PMID: 26123364; PMCID: PMC4485256.
34. Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W, Morrow C, Salvador C, Skibola C, Tollefsbol TO. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. Clin Epigenetics. 2015 Oct 16;7:112. doi: 10.1186/s13148-015-0144-7. PMID: 26478753; PMCID: PMC4609101.
35. Virtue AT, McCright SJ, Wright JM, Jimenez MT, Mowel WK, Kotzin JJ, Joannas L, Basavappa MG, Spencer SP, Clark ML, Eisennagel SH, Williams A, Levy M, Manne S, Henrickson SE, Wherry EJ, Thaiss CA, Elinav E, Henao-Mejia J. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs. Sci Transl Med. 2019 Jun 12;11(496):eaav1892. doi: 10.1126/scitranslmed.aav1892. PMID: 31189717; PMCID: PMC7050429.
36. Yoo DY, Kim DW, Kim MJ, Choi JH, Jung HY, Nam SM, Kim JW, Yoon YS, Choi SY, Hwang IK. Sodium butyrate, a histone deacetylase Inhibitor, ameliorates SIRT2-induced memory impairment, reduction of cell proliferation, and neuroblast differentiation in the dentate gyrus. Neurol Res. 2015 Jan;37(1):69-76. doi: 10.1179/1743132814Y.0000000416. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24963697.
37. Takuma K, Hara Y, Kataoka S, Kawanai T, Maeda Y, Watanabe R, Takano E, Hayata-Takano A, Hashimoto H, Ago Y, Matsuda T. Chronic treatment with valproic acid or sodium butyrate attenuates novel object recognition deficits and hippocampal dendritic spine loss in a mouse model of autism. Pharmacol Biochem Behav. 2014 Nov;126:43-9. doi: 10.1016/j.pbb.2014.08.013. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25240644.
38. Nankova BB, Agarwal R, MacFabe DF, La Gamma EF. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells--possible relevance to autism spectrum disorders. PLoS One. 2014 Aug 29;9(8):e103740. doi: 10.1371/journal.pone.0103740. PMID: 25170769; PMCID: PMC4149359.
39. Tarini J, Wolever TM. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. Appl Physiol Nutr Metab. 2010 Feb;35(1):9-16. doi: 10.1139/H09-119. PMID: 20130660.
40. Opeyemi OM, Rogers MB, Firek BA, Janesko-Feldman K, Vagni V, Mullett SJ, Wendell SG, Nelson BP, New LA, Mariño E, Kochanek PM, Bayır H, Clark RSB, Morowitz MJ, Simon DW. Sustained Dysbiosis and Decreased Fecal Short-Chain Fatty Acids after Traumatic Brain Injury and Impact on Neurologic Outcome. J Neurotrauma. 2021 Sep 15;38(18):2610-2621. doi: 10.1089/neu.2020.7506. Epub 2021 Jun 7. PMID: 33957773; PMCID: PMC8403202.
41. Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, Bibbò S, Bruno G, Simeone G, Mele G. Gut barrier in health and disease: focus on childhood. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(6):1077-85. PMID: 25855935.
42. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;13(9):517-28. doi: 10.1038/nrgastro.2016.107. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27435372; PMCID: PMC5005185.
43. Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, Calderoni S, Grossi E, Morales MA, Muratori F. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders:

a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. BMC Psychiatry. 2016 Jun 4;16:183. doi: 10.1186/s12888-016-0887-5. PMID: 27260271; PMCID: PMC4893248.

44. Iovene MR, Bombace F, Maresca R, Sapone A, Iardino P, Picardi A, Marotta R, Schiraldi C, Siniscalco D, Serra N, de Magistris L, Bravaccio C. Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders. Mycopathologia. 2017 Apr;182(3-4):349-363. doi: 10.1007/s11046-016-0068-6. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27655151.
45. Whitcomb DC, Taylor IL. A new twist in the brain-gut axis. Am J Med Sci. 1992 Nov;304(5):334-8. doi: 10.1097/00000441-199211000-00001. PMID: 1442874.
46. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Ng LG, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B, Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. Sci Transl Med. 2014 Nov 19;6(263):263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759. Erratum in: Sci Transl Med. 2014 Dec 10;6(266):266er7. Guan, Ng Lai [corrected to Ng, Lai Guan]. PMID: 25411471; PMCID: PMC4396848.
47. Fock E, Parnova R. Mechanisms of Blood-Brain Barrier Protection by Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids. Cells. 2023 Feb 18;12(4):657. doi: 10.3390/cells12040657. PMID: 36831324; PMCID: PMC9954192.
48. Bonini JA, Anderson SM, Steiner DF. Molecular cloning and tissue expression of a novel orphan G protein-coupled receptor from rat lung. Biochem Biophys Res Commun. 1997 May 8;234(1):190-3. doi: 10.1006/bbrc.1997.6591. PMID: 9168987.
49. El-Ansary A, Shaker GH, Rizk MZ (2013) Role of Gut-Brain Axis in the Aetiology of Neurodevelopmental Disorders with Reference to Autism. J Clinic Toxicol S6: 005. doi:10.4172/2161-0495.S6-005
50. Vijay N, Morris ME. Role of monocarboxylate transporters in drug delivery to the brain. Curr Pharm Des. 2014;20(10):1487-98. doi: 10.2174/13816128113199990462. PMID: 23789956; PMCID: PMC4084603.
51. Uchida Y, Ohtsuki S, Katsukura Y, Ikeda C, Suzuki T, Kamiie J, Terasaki T. Quantitative targeted absolute proteomics of human blood-brain barrier transporters and receptors. J Neurochem. 2011 Apr;117(2):333-45. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07208.x. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21291474.
52. Mitchell RW, On NH, Del Bigio MR, Miller DW, Hatch GM. Fatty acid transport protein expression in human brain and potential role in fatty acid transport across human brain microvessel endothelial cells. J Neurochem. 2011 May;117(4):735-46. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07245.x. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21395585.
53. Peinado A, Yuste R, Katz LC. Extensive dye coupling between rat neocortical neurons during the period of circuit formation. Neuron. 1993 Jan;10(1):103-14. doi: 10.1016/0896-6273(93)90246-n. PMID: 8427699.
54. Maurer MH, Canis M, Kuschinsky W, Duelli R. Correlation between local monocarboxylate transporter 1 (MCT1) and glucose transporter 1 (GLUT1) densities in the adult rat brain. Neurosci Lett. 2004 Jan 23;355(1-2):105-8. doi: 10.1016/j.neulet.2003.10.056. PMID: 14729246.
55. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. J Physiol. 2017 Jan 15;595(2):489-503. doi: 10.1113/JP273106. Epub 2016 Dec 4. PMID: 27641441; PMCID: PMC5233671.
56. van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. J Nutr. 2017 May;147(5):727-745. doi: 10.3945/jn.116.240481. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28356427.

57. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, Anastasovska J, Ghourab S, Hankir M, Zhang S, Carling D, Swann JR, Gibson G, Viardot A, Morrison D, Louise Thomas E, Bell JD. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. Nat Commun. 2014 Apr 29;5:3611. doi: 10.1038/ncomms4611. PMID: 24781306; PMCID: PMC4015327.
58. Huuskonen J, Suuronen T, Nuutinen T, Kyrylenko S, Salminen A. Regulation of microglial inflammatory response by sodium butyrate and short-chain fatty acids. Br J Pharmacol. 2004 Mar;141(5):874-80. doi: 10.1038/sj.bjp.0705682. Epub 2004 Jan 26. PMID: 14744800; PMCID: PMC1574260.
59. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, Macqueen G, Sherman PM. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. Gut. 2011 Mar;60(3):307-17. doi: 10.1136/gut.2009.202515. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966022.
60. Luczynski P, Whelan SO, O'Sullivan C, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. Eur J Neurosci. 2016 Nov;44(9):2654-2666. doi: 10.1111/ejn.13291. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27256072; PMCID: PMC5113767.
61. Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF, O'Leary OF. Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. Biol Psychiatry. 2015 Aug 15;78(4):e7-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.12.023. Epub 2015 Jan 9. PMID: 25700599.
62. Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispie F, Moloney RD, Cotter PD, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. Brain Behav Immun. 2015 Aug;48:165-73. doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.004. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25866195.
63. Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, Reichmann F, Jačan A, Wagner B, Zinser E, Bordag N, Magnes C, Fröhlich E, Kashofer K, Gorkiewicz G, Holzer P. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. Brain Behav Immun. 2016 Aug;56:140-55. doi: 10.1016/j.bbi.2016.02.020. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26923630; PMCID: PMC5014122.
64. Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, Ramalho L, Marrot A, Cartier C, Houdeau E, Theodorou V, Tompkins T. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. Neurogastroenterol Motil. 2014 Apr;26(4):510-20. doi: 10.1111/nmo.12295. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24372793.
65. Cunningham CL, Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex. J Neurosci. 2013 Mar 6;33(10):4216-33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3441-12.2013. PMID: 23467340; PMCID: PMC3711552.
66. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, Prati B, Lauretani F, Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. Clin Interv Aging. 2018 Aug 29;13:1497-1511. doi: 10.2147/CIA.S139163. PMID: 30214170; PMCID: PMC6120508.
67. Putri SSF, Irfannuddin I, Murti K, Kesuma Y, Darmawan H, Koibuchi N. The role of gut microbiota on cognitive development in rodents: a meta-analysis. J Physiol Sci. 2023 May 16;73(1):10. doi: 10.1186/s12576-023-00869-1. PMID: 37193943.
68. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. Psychoneuroendocrinology. 2022 Mar;137:105640. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105640. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34942539.

69. Salami M, Soheili M. The microbiota-gut- hippocampus axis. Front Neurosci. 2022 Dec 23;16:1065995. doi: 10.3389/fnins.2022.1065995. PMID: 36620458; PMCID: PMC9817109.
70. Angoorani P, Ejtahed HS, Siadat SD, Sharifi F, Larijani B. Is There Any Link between Cognitive Impairment and Gut Microbiota? A Systematic Review. Gerontology. 2022;68(11):1201-1213. doi: 10.1159/000522381. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263739.
71. Chang CH, Lin CH, Lane HY. d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2020 Apr 11;21(8):2676. doi: 10.3390/ijms21082676. PMID: 32290475; PMCID: PMC7215955.
72. Hung CC, Chang CC, Huang CW, Nouchi R, Cheng CH. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. Aging (Albany NY). 2022 Jan 14;14(1):477-496. doi: 10.18632/aging.203826. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35027502; PMCID: PMC8791218.
73. Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N, Bahari H. Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Nutrients. 2021 Dec 22;14(1):20. doi: 10.3390/nu14010020. PMID: 35010895; PMCID: PMC8746506.
74. Badal VD, Vaccariello ED, Murray ER, Yu KE, Knight R, Jeste DV, Nguyen TT. The Gut Microbiome, Aging, and Longevity: A Systematic Review. Nutrients. 2020 Dec 7;12(12):3759. doi: 10.3390/nu12123759. PMID: 33297486; PMCID: PMC7762384.
75. Hippe B, Zwielehner J, Liszt K, Lassl C, Unger F, Haslberger AG. Quantification of butyryl CoA:acetate CoA-transferase genes reveals different butyrate production capacity in individuals according to diet and age. FEMS Microbiol Lett. 2011 Mar;316(2):130-5. doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.02197.x. Epub 2011 Jan 17. PMID: 21204931.
76. Rampelli S, Candela M, Turroni S, Biagi E, Collino S, Franceschi C, O'Toole PW, Brigidi P. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. Aging (Albany NY). 2013 Dec;5(12):902-12. doi: 10.18632/aging.100623. PMID: 24334635; PMCID: PMC3883706.
77. Tuikhar N, Keisam S, Labala RK, Imrat, Ramakrishnan P, Arunkumar MC, Ahmed G, Biagi E, Jeyaram K. Comparative analysis of the gut microbiota in centenarians and young adults shows a common signature across genotypically non-related populations. Mech Ageing Dev. 2019 Apr;179:23-35. doi: 10.1016/j.mad.2019.02.001. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30738080.
78. Wu L, Zeng T, Zinellu A, Rubino S, Kelvin DJ, Carru C. A Cross-Sectional Study of Compositional and Functional Profiles of Gut Microbiota in Sardinian Centenarians. mSystems. 2019 Jul 9;4(4):e00325-19. doi: 10.1128/mSystems.00325-19. PMID: 31289141; PMCID: PMC6616150.
79. Handajani YS, Hengky A, Schröder-Butterfill E, Hogervorst E, Turana Y. Probiotic supplementation improved cognitive function in cognitively impaired and healthy older adults: a systematic review of recent trials. Neurol Sci. 2023 Apr;44(4):1163-1169. doi: 10.1007/s10072-022-06540-8. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36529793.
80. Cooke MB, Catchlove S, Tooley KL. Examining the Influence of the Human Gut Microbiota on Cognition and Stress: A Systematic Review of the Literature. Nutrients. 2022 Nov 2;14(21):4623. doi: 10.3390/nu14214623. PMID: 36364881; PMCID: PMC9656545.
81. Baldi S, Mundula T, Nannini G, Amedei A. Microbiota shaping - the effects of probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplant on cognitive functions: A systematic review. World J Gastroenterol. 2021 Oct 21;27(39):6715-6732. doi: 10.3748/wjg.v27.i39.6715. PMID: 34754163; PMCID: PMC8554405.

СОЗДАНИЕ ГИБРИДНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫХ СЛОЕВ, СОДЕРЖАЩИХ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ПОЛИДОФАМИН, НА 3D-ИМПЛАНТАТАХ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ ИХ ИНТЕГРАЦИИ С ТЕЛОМ ПАЦИЕНТА И УСКОРЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Организации: Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук; Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины и науки о жизни; Медицинский комплекс ДВФУ

Проектная команда: Надараиа К.В.[1], Пяткова М.А.[2], Плешкова А.И.[2], Мостовая В.В.[3], Голышева А.А.[4]

1. Старший научный сотрудник;
2. Младший научный сотрудник, аспирант;
3. Ассистент;
4. Студент третьего курса.

АННОТАЦИЯ

В данной работе методом селективного лазерного плавления (СЛП) были получены образцы из порошка Ti-6Al-4V. С целью проектирования моделей для 3D-печати из титанового порошка использовалась программа Blender 3.4.1. Затем на полученных образцах методом плазменного электролитического оксидирования (ПЭО) формировали покрытие, содержащие кальций-фосфатные соединения, на которое наносили слой полидофамина (ПДА). Изучены электрохимические свойства, а также морфология образующихся покрытий. По данным сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС) и рамановской спектроскопии покрытия имеют развитую морфологию, содержат кальций и фосфор, а также полимеризованный дофамин, что указывает на потенциальные биоактивные свойства. В ходе электрохимических испытаний выявлено повышение коррозионной стойкости у композиционных слоев в сравнении с ПЭО-покрытием. Оценка смачиваемости покрытий выявила гидрофильные свойства поверхности образцов, а также значения поверхностной энергии, близкие к оптимальным для адгезии клеток.

ВВЕДЕНИЕ

На долю скелетно-мышечных травм приходится не менее двух третей всех серьезных травм [1, 2]. Широкий спектр эффективных процедур лечения сложных переломов и суставных осложнений включает операции с использованием имплантатов, основной функцией которых является восстановление или замена пораженных костей и суставов после травм и артрозов [1, 2]. Ожидается, что в обозримом будущем клинический спрос на различные типы имплантатов увеличится из-за глобального роста стареющего населения [1]. Кроме того, уже сейчас необходима разработка биоактивных имплантатов для улучшения их интеграции и ускорения реабилитации пациентов [2]. Ti-6Al-4V является наиболее широко используемым сплавом в производстве имплантатов благодаря хорошим механическим свойствам и биосовместимости [3]. Однако этот материал требует дополнительного биоструктурирования для уменьшения эффекта экранирования напряжений, ускорения

остеоинтеграции и снижения частоты отторжения имплантатов, что достигается за счет использования аддитивных технологий производства и нанесения различных биоактивных покрытий [3, 4]. Поскольку титан биоинертен, он не оказывает стимулирующего влияния на пролиферацию и дифференцировку клеток костной ткани, из-за чего реабилитация больных может затянуться на месяцы [3, 5]. Все чаще для уменьшения эффекта экранирования напряжений в качестве имплантатов используют пористые каркасы [6-8]. Наличие пор в материале также обеспечивает инфильтрацию клеток, что ускоряет регенерацию тканей и минимизирует риск фиброзной инкапсуляции [6, 8].

Селективное лазерное плавление (СЛП) – один из методов аддитивного производства, с помощью которого можно изготавливать имплантаты практически любой геометрии и сложности на основе 3D-моделирования [3, 9]. В технологии СЛП в качестве сырья обычно используется металлический порошок с размером частиц около 30 мкм, который равномерно распределяется по платформе и избирательно плавится источником энергии, состоящим из высокоэнергетического лазерного луча [3, 10]. Теоретическая точность данной технологии может достигать 0,1 мм, поэтому для нужд тканевой инженерии с помощью СЛП возможно изготавливать пористые каркасы и имплантаты, которые трудно получить другими методами [10]. С помощью технологии СЛП создаются каркасы различной пористости и геометрии [7].

Для придания дополнительных биоактивных свойств титану и его сплавам применяют различные методы нанесения покрытий [5, 11, 12]. Среди соединений, часто применяемых при формировании биоактивных покрытий, наиболее распространены фосфаты кальция [5, 13]. Гидроксиапатит (ГА) является основным компонентом неорганической части костного матрикса, который кристаллизуется на основе низкомолекулярных фосфатов кальция [13-15]. Однако широко используемые методы нанесения данных веществ, такие как термическое оксидирование, электрофоретическое осаждение и термическое напыление, имеют множество недостатков [11]. Применение данных методов сопровождается образованием побочных продуктов, остаточными термическими напряжениями, низкой адгезией покрытия к подложке [11]. Плазменное электролитическое оксидирование (ПЭО) – метод электрохимической обработки поверхности металлических материалов, который может быть использован для получения многофункциональных керамикоподобных покрытий, в том числе медицинского назначения [16-18]. Варьируя состав электролита, в состав покрытия можно включать различные вещества [17, 18]. Полученные покрытия характеризуются высокой адгезией к подложке, прочностью и большим количеством пор, что благоприятно влияет на адгезию клеток [19]. Дополнительно, при правильном подборе электролита и режима формирования возможно получение покрытий, в состав которых входят фосфаты кальция, что позволит повысить скорость и качество остеоинтеграции имплантата [16, 18, 19]. Кроме того, в состав формируемого ПЭО-покрытия могут быть введены различные остеоиндуктивные или антибактериальные вещества [19].

Дофамин, известный как основной нейромедиатор в нервной системе млекопитающих [20], использовался при создании биоактивных материалов с момента открытия «mussel-inspired chemistry» [21, 22]. Полидофамин (ПДА) образуется в результате самополимеризации дофамина в присутствии кислорода и используется мидиями для адгезии к различным поверхностям [23]. ПДА также является основным пигментом эумеланина [22]. Хорошо известно, что покрытие ПДА способно ускорять зародышеобразование фосфатов кальция, поскольку обильные катехолы ПДА осаждают ионы кальция и фосфата из раствора [23]. Поскольку фосфаты кальция, в частности гидроксиапатит, составляют значительную часть костного матрикса, это свойство полидофамина, вероятно, будет благоприятно влиять на остеоинтеграцию имплантата, покрытого ПДА [13, 14]. Полидофамин считается пер-

спективным антиоксидантом, снижающим окислительный стресс за счет удаления АФК и подавления медиаторов воспаления [24, 25]. Полидофамин оказывает иммуномодулирующее действие, ингибируя поляризацию провоспалительных макрофагов М1 и активируя макрофаги М2 фенотипа, оказывающие противовоспалительное действие [24, 25]. Более того, макрофаги М2 опосредуют регенерацию кости путем секреции факторов, связанных с остеогенезом, таких как костный морфогенетический белок-2 (BMP-2) и онкостатин М (OSM) [26]. По сравнению с другими противовоспалительными веществами, к примеру, иммуномодулирующими пептидами, покрытие ПДА не подвергается ферментативному расщеплению и быстрой потере биоактивности, что подтверждено многочисленными испытаниями in vivo [25, 27-29]. Благодаря этим свойствам полидофамин активно используется при разработке наночастиц для фототермической терапии опухолей и лечения хронических воспалительных заболеваний, а также при создании биоактивных покрытий на имплантатах [30-32].

Подводя итог вышеизложенному, в данной работе методом СЛП на основе 3D-модели были изготовлены каркасы из порошка Ti–6Al–4V, сформировано на их поверхности кальций-фосфатное ПЭО-покрытие и слой ПДА, исследованы морфология, состав, смачиваемость и электрохимические свойства полученных образцов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Композиционные покрытия, сформированные методом плазменного электролитического оксидирования с последующей полимеризацией полидофамина на их поверхности, имеют развитую морфологию по сравнению с необработанным титаном. Также можно отметить, что образцы с ПЭО-покрытиями содержат кристаллы, структура которых очень близка к структуре гидроксиапатита. Образование композиционного слоя на ПЭО-покрытии подтверждено данными ЭДС.

В ходе исследований было установлено, что формирование композиционного слоя не приводит к каким-либо существенным изменениям коррозионных свойств исходного титанового сплава, что косвенно указывает на безопасность его применения в организме человека, отсутствию вредных продуктов коррозии.

Кроме того, формирование композиционного покрытия с полидофамином позволяет улучшить гидрофильность поверхности для лучшей адгезии и роста клеток.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Farjam P., Hekman E.E.G., Rouwkema J., Verkerke G.J. Bone fixation techniques for managing joint disorders and injuries: A review study. J. of the Mech. Behavior of Biomed. Mat. 2022. 126. 104982.
2. Bose S., Sarkar N., Banerjee D. Natural medicine delivery from biomedical devices to treat bone disorders: A review. Acta Biomat. 2021. 126. 63-91.
3. Aufa A.N., Hassan M.Z., Ismail Z. Recent advances in Ti-6Al-4V additively manufactured by selective laser melting for biomedical implants: Prospect development. J. of Alloys & Comp. 2022. 896. 163072.
4. Yakout M., Elbestawi M.A., Veldhuis S.C. A study of the relationship between thermal expansion and residual stresses in selective laser melting of Ti-6Al-4V. J. of Manufact. Proc. 2020. 52. 181-192.
5. Chen M., Sun Y., Hou Y., Luo Z., Li M., Wei Y., Chen M., Tan L., Cai K., Hu Y. Constructions of ROS-responsive titanium-hydroxyapatite implant for mesenchymal stem cell recruitment

in peri-implant space and bone formation in osteoporosis microenvironment. Bioact. Mat. 2022. 18. 56-71.
6. Hernandez J.L., Woodrow K.A. Medical Applications of Porous Biomaterials: Features of Porosity and Tissue-Specific Implications for Biocompatibility. Advanced Healthcare Mat. 2022. 11. 21002087.
7. Deng F., Liu L., Li Z., Liu J. 3D printed Ti6Al4V bone scaffolds with different pore structure effects on bone ingrowth. J. of Bio. Engin. 2021. 15 (4), 1-13.
8. Song C., Liu L., Deng Z., Lei H., Yuan F., Yang Y., Li Y., Yu J. Research progress on the design and performance of porous titanium alloy bone implants. J. of Mat. Research & Tech. 2023. 23. 2626-2641.
9. Dhiman S., Sidhu S.S., Bains P.S., Bahraminasab M. Mechanobiological assessment of Ti-6Al-4V fabricated via selective laser melting technique: a review. Rapid Prototyping J. 2019. 25. 1266-1284.
10. Song B., Wen S., Yan C., Wei Q., Shi Y. Chapter 1 - Introduction and basic principles. In Selective Laser Melting for Metal and Metal Matrix Composites. 3D Printing Technology Series. Academic Press. Cambridge, Massachusetts. USA. 2021. pp. 1-16
11. Oliver J.-A.N., Su Y., Lu X., Kuo P.-H., Du J., Zhu D. Bioactive glass coatings on metallic implants for biomedical applications. Bioactive Materials. Bioact. Mat. 2019. 4. 261-270.
12. Alavi S.E., Panah N., Page F., Gholami M., Dastfal A., A Sharma L., Shahmabadi H.E. Hydrogel-based therapeutic coatings for dental implants. Europ. Polymer J. 2022. 181. 111652.
13. Su Y., Cockerill I., Zheng Y., Tang L., Qin Y.-X., Zhu D. Biofunctionalization of metallic implants by calcium phosphate coatings. Bioact. Mat. 2019. 4. 196-206.
14. Duer M.J. The contribution of solid-state NMR spectroscopy to understanding biomineralization: Atomic and molecular structure of bone. J. of Magnet. Resonance. 2015. 253. 98-110.
15. Pina S., Rebelo R., Correlo V.M., Oliveira J.M., Reis R.L. Bioceramics for Osteochondral Tissue Engineering and Regeneration. In Osteochondral Tissue Engineering, Oliveira J.M., Pina S., Reis R.L., Roman J.S., Springer, Berlin, Germany. pp. 53-75.
16. Suchkov S.N., Nadaraia K.V., Imshinetskiy I.M., Mashtalyar D.V., Sinebrukhov S.L., Gnedenkov S.V. Evaluation of surface free energy of bioactive coatings in titanium and magnesium alloy. St. Petersburg Polytechnic University J. Phys. & Math. 2022. 15. 191-196.
17. Imshinetskiy I., Kashepa V., Nadaria K., Mashtalyar D., Sinebryukhov S., Gnedenkov S. Bioactive PEO Coatings Containing Ta2O5Formed on Mg-Mn-Ce Alloy. Proceedings - 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Biomedical Engineering. 2023. 5-8.
18. Nadaraia K., Mashtalyar D., Imshinetskiy I., Piatkova M., Pleshkova A., Sinebryukhov S., Gnedenkov S. Ca\P-Containing Coatings Formed on Ti by Plasma Electrolytic Treatment. Proceedings - 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Biomedical Engineering. 2023. 9-11.
19. Mashtalyar D.V., Nadaraia K.V., Plekhova N.G., Imshinetskiy I.M., Piatkova M.A., Pleshkova A.I., Kislova S.E., Sinebryukhov S.L., Gnedenkov S.V. Antibacterial Ca/P-coatings formed on Mg alloy using plasma electrolytic oxidation and antibiotic impregnation. Mat. Letters. 2022. 317. 132099.
20. Franco R., Reyes-Resina I., Brugal G.N. Dopamine in Health and Disease: Much More Than a Neurotransmitter. Biomed. 2021. 9(2). 109.
21. M.L. Alfieri, T. Weil, Wah Ng D.Y., Ball V. Polydopamine at biological interfaces. Advanc. in Colloid & Interface Sci. 2022. 305. 102689.
22. Liu Y., Ai K., Lu L. Polydopamine and Its Derivative Materials: Synthesis and Promising Applications in Energy, Environmental, and Biomedical Fields. Chem. Rev. 2014. 114. 5057-5115.

23. Cui X., Xu S., Jin C., Ji Y. Recent advances in the preparation and application of mussel-inspired polydopamine-coated capillary tubes in microextraction and miniaturized chromatography systems. Analytica Chimica Acta. 2018. 1033. 35-48.
24. Li Y., Yang L., Hou Y., Zhang Z., Chen M., Wang M., Liu J., Wang J., Zhao Z., Xie C., Lu X. Polydopamine-mediated graphene oxide and nanohydroxyapatite-incorporated conductive scaffold with an immunomodulatory ability accelerates periodontal bone regeneration in diabetes. Bioact. Mat. 2022. 18. 213-227.
25. Liu X., Chen W., Shao B., Zhang X., Wang Y., Zhang S., Wu W. Mussel patterned with 4D biodegrading elastomer durably recruits regenerative macrophages to promote regeneration of craniofacial bone. Biomaterials. 2021. 276. 120998.
26. Zhu Y., Liang H., Liu X., Wu J., Yang C., Wong T.M., Kwan K.Y.H., Cheung K.M.C., Wu S., Yeung K.W.K. Regulation of macrophage polarization through surface topography design to facilitate implant-to-bone osteointegration. Sci. Advances. 2021. 7.
27. Sun Y., Li Y., Zhang Y., Wang T., Lin K., Liu J. A polydopamine-assisted strontium-substituted apatite coating for titanium promotes osteogenesis and angiogenesis via FAK/MAPK and PI3K/AKT signaling pathways. Mat. Sci. & Engin.: C. 2021. 131. 112482.
28. Zhou Y., Deng G., She H., Bai F., Xiang B., Zhou J., Zhang S. Polydopamine-coated biomimetic bone scaffolds loaded with exosomes promote osteogenic differentiation of BMSC and bone regeneration. Regen. Therapy. 2023. 23. 25-36.
29. Cheng S., Ke J., Yao M., Shao H., Zhou J., Wang M., Ji X., Zhong G., Peng F., Ma L., Zhang Y. Improved osteointegration and angiogenesis of strontium-incorporated 3D-printed tantalum scaffold via bioinspired polydopamine coating. J. of Mat. Sci. & Tech. 2021. 69. 106-118.
30. Mrówczyński R. Polydopamine-Based Multifunctional (Nano)materials for Cancer Therapy. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2018. 10. 7541–7561.
31. Sotoma S. Polyglycerol/Polydopamine-Coated Nanoparticles for Biomedical Applications. Polymeric and Composite Materials. Frontiers in Materials. 2022. 9. 878455.
32. Cai S., Cheng Y., Qiu C., Liu G., Chu C. The versatile applications of polydopamine in regenerative medicine: Progress and challenges. Smart Mat. in Med. 2023. 4. 294-312.
33. Ekoi E.J., Gowen A., Dorrepaal R., Dowling D.P. Characterisation of titanium oxide layers using Raman spectroscopy and optical profilometry: Influence of oxide properties. Results in Phys. 2019. 12. 1574-1585.
34. Frank O., Zukalova M., Laskova B., Kürti J., Koltaib J., Kavan L. Raman spectra of titanium dioxide (anatase, rutile) with identified oxygen isotopes (16, 17, 18). Phys. Chem. Chem. Phys. 2012. 14. 14567-14572.
35. Balachandran U., Eror N.G. Raman spectra of titanium dioxide. J. of Solid State Chem. 1982. 42. 276-282.
36. Mashtalyar D.V., Nadaraia K.V., Gnedenkov A.S., Imshinetskiy I.M., Piatkova M.A., Pleshkova A.I., Belov E.A., Filonina V.S., Suchkov S.N., Sinebryukhov S.L., Gnedenkov S.V. Bioactive Coatings Formed on Titanium by Plasma Electrolytic Oxidation: Composition and Properties. Materials. 2020. 13 (18). 4121.
37. Arun S., Lim B.-S., Ahn S.-G., Choe H.-C. Osteoconductive element-doped, porous, and low-elastic-modulus duplex coatings on a Ti-6Al-4 V alloy: A hybrid coating system for accelerating cell growth. J. of Alloys & Compounds. 2023. 943. 169131.
38. Majhy B., Priyadarshinia P., Sen A.K. Effect of surface energy and roughness on cell adhesion and growth – facile surface modification for enhanced cell culture. RSC Advances. 2021. 11 (25). 15467-15476.

39. Van Bael S., Chai Y.C., Truscello S., Moesen M., Kerckhofs G., Van Oosterwyck H., Kruth J.-P., Schrooten J. The effect of pore geometry on the in vitro biological behavior of human periosteum-derived cells seeded on selective laser-melted Ti6Al4V bone scaffolds. Acta Biomat. 2012. 8 (7). 2824-2834.
40. Iveković A., Omidvari N., Vrancken B., Lietaert K., Thijs L., Vanmeensel K., Vleugels J., Kruth J.-P. Selective laser melting of tungsten and tungsten alloys. International J. of Refrac. Metals & Hard Mat. 2018. 72. 27–32.
41. Song X., Zhai W., Huang R., Fu J., Fu M.W., Li F. Metal-Based 3D-Printed Micro Parts & Structures. Encyclopedia of Materials: Metals and Alloys. Elsevier. 2022. 448–461.
42. Wu D., Liu X., Lu K., Zhang Y., Wang H. Influence of C3H8O3 in the electrolyte on characteristics and corrosion resistance of the microarc oxidation coatings formed on AZ91D magnesium alloy surface. Applied Surf. Sci. 2009. 255. 7115–7120.
43. Zhao M.-C., Liu M., Song G., Atrens A. Influence of the β-phase morphology on the corrosion of the Mg alloy AZ91. Corr. Sci. 2008. 50 (7). 1939–1953.
44. Gnedenkov S.V., Sinebryukhov S.L. Electrochemical Impedance Spectroscopy of Oxide Layers on the Titanium Surface. Rus. J. of Electrochem. 2005. 41. 858–865.
45. Santos-Coquillat A., Mohedano M., Martinez-Campos E., Arrabal R., Pardo A., Matykina E. Bioactive multi-elemental PEO-coatings on titanium for dental implant applications. Mat. Sci. & Engin.: C. 2019. 97. 738–752.
46. Duan H., Yan C., Wang F. Growth process of plasma electrolytic oxidation films formed on magnesium alloy AZ91D in silicate solution. Electrochimica Acta. 2007. 52 (15). 5002–5009.
47. Barati Darband G., Aliofkhazraei M., Hamghalam P., Valizade N. Plasma electrolytic oxidation of magnesium and its alloys: Mechanism, properties and applications. J. of Magnes. & Alloys. 2017. 5 (1). 74–132.
48. Ryu J., Ku S.H., Lee H., Park C.B. Mussel-Inspired Polydopamine Coating as a Universal Route to Hydroxyapatite Crystallization. Advanced Functional Mat. 2010. 20. 2132-2139.
49. Xu M., Zhang Y., Zhai D., Chang J., Wu C. Mussel-inspired bioactive ceramics with improved bioactivity, cell proliferation, differentiation and bone-related gene expression of MC3T3 cells. Biomater. Sci. 2013. 1. 933-941.
50. Li L., Li Y., Yang L., Yu F., Zhang K., Jin J., Shi J., Zhu L., Liang H., Wang X., Jiang Q. Polydopamine coating promotes early osteogenesis in 3D printing porous Ti6Al4V scaffolds. Ann Transl Med. 2019. 240.
51. Kokubo T., Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? Biomater. 2006. 27. 2907-2915.
52. Nadaraia K.V., Suchkov S.N., Imshinetskiy I.M., Mashtalyar D.V., Kosianov D.Yu., Belov E.A., Sinebryukhov S.L., Gnedenkov S.V. New superhydrophobic composite coatings on Mg-Mn-Ce magnesium alloy. J. of Magnes. & Alloys. 2023. 11. 1721-1739.
53. Boinovich L.B., Emelyanenko A.M. The behaviour of fluoro- and hydrocarbon surfactants used for fabrication of superhydrophobic coatings at solid/water interface. Colloids & Surf. A: Physicochem. & Engin. Aspects. 2015. 481. 167-175.
54. Finn R. The contact angle in capillarity. Phys. of Fluids. 2006. 18. 047102.
55. Owens D.K., Wendt R.C. Estimation of the surface free energy of polymers. J. Appl. Polym. Sci. 1969. 13. 1741-1747.
56. Jasper J.J. The surface tension of pure liquid compounds. J. Phys. Chem. Ref. Data. 1972. 1. 841-1010.

ЦЕНТР КОМПЛЕКСНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕСЕЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ

Организация: Пятигорский Медико-фармацевтический Институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Назлуханян М.А., Садыков Х.Ф., Даллакян А.Г.

ВВЕДЕНИЕ

По данным агентства по мониторингу фармацевтического рынка DSM Group, доля экспортных лекарственных средств по объему продаж превышает долю препаратов, произведенных на территории России [1]. При этом большая часть отечественных лекарств производится на основе импортных субстанций, что отражается на стоимости препаратов и обусловливает серьезную стратегическую зависимость российского фармацевтического рынка от поставок иностранных лекарственных препаратов и субстанций [7].

Следует отметить, что развитие экспорта для экономики стран является одним из наиболее важных факторов для повышения конкурентоспособности отдельно взятой национальной экономики в условиях ее выхода на мировой рынок.

Рассматривая современную российскую экономику, нельзя не упомянуть тот факт, что большой процент экспортируемого продукта составляет углеводородное сырье, которое даже в условиях России и ее природных богатств, является конечным продуктом. Отсюда следует, что бюджет страны формируется, во многом, за счет продажи углеводородного сырья, что в долгосрочной перспективе является экономически невыгодным и ставит российскую экономику в зависимость от мировых цен на углеводородное сырье.

Правительством Российской Федерации была разработана стратегия развития национальной экономики, направленная на обеспечение независимости и благополучия государства в долгосрочной перспективе.

Особое внимание в этом документе уделяется фармацевтической промышленности. В нем расписывается идея выхода на европейские и азиатские рынки.

С. Акопов в своей работе [8] рассмотрел процесс вывода на международный рынок продукции «Сотекс», производственного подразделения группы «ПРОТЕК», где сформулировал ряд признаков которой должна обладать фармацевтическая компания, для ее выхода на мировой рынок, а именно: наличие современного оборудования, широкий продуктовый ассортимент, наличие собственных исследовательских центров, финансовая стабильность компании и ее изначальная производственная и интеллектуальная ориентация на международные рынки; обозначенные С. Акоповым признаки, которыми должна обладать международная фармацевтическая компания, применимы ко всем тем компаниям, которые претендуют на то, чтобы выйти на мировой рынок.

Д.В. Мантуров рассматривал развитие экспортных отношения, в области фармацевтической промышленности, исследуя российскую государственную программу «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы, известная как «Фарма-2020» [9 о формировании экспортной оценки], и ее реализацию. В документах по стратегическому развитию данных отраслей можно отметить, что в них предлагается сокра-

тить объемы импорта. Следует понимать, что данная программа реализовалась в условия проведения политики импортозамещения. Следуя далее, по предложениям, в рамках «Фармы-2020», предлагалось повысить долю экспортной продукции в общем объеме производства, а самим Д.В. Мантуровым в его исследовании отмечались позитивные тенденции, поскольку усилилось присутствие российских фармацевтических производителей на рынках Латинской Америки.

Следует обратить внимание на то, что российские фармацевтические компании экспортируют свою продукцию в страны Африки, исходя из чего можно сделать вывод о том, что Россия и ее фармпроизводители ориентируются на рынки развивающихся стран и стран с переходной экономикой, а объясняется это тем, что в общей структуре производства российской фармацевтической промышленности доля дженериковых препаратов оказывается существенно выше, в сравнении с долей инновационных лекарственных средств.

Стратегия импортозамещения, направленная на поддержку российских фармкомпаний, дает результаты, что проявляется в положительной динамике роста отечественной продукции на внутреннем рынке [3,4], однако, согласно Указу Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», важной задачей является развитие экспорта, в том числе фармацевтического [2].

Важнейшим направлением создания экспортноориентированного сектора фармацевтической промышленности является повышение качества производимых лекарственные средств [5,6]. Один из главных показателей качества, обеспечивающих безопасность и эффективность препарата, – чистота фармацевтической субстанции. Государственная Фармакопея регламентирует контроль различных примесей: тяжелых металлов, растворителей и других сопутствующих веществ. Самыми трудно определяемыми вследствие схожей химической структуры являются родственные примеси. Они способны снижать активность действующего вещества, проявлять токсичность и усиливать побочное действие препарата.

Примеси могут образовываться на различных этапах жизненного цикла лекарственного препарата: на этапе производства, транспортировки, хранения и применения. Образование примесей может быть вызвано различными физическими или химическими воздействиями, поэтому для достижения максимальной чистоты субстанции важно четко понимать причины и условия их появления.

Краткое описание проекта. Проект представляет собой исследовательский комплекс, ведущий деятельность по исследованию родственных примесей в фармацевтических субстанциях, оценке их токсичности и фармакологических характеристик различными методами, целенаправленному синтезу примесей для создания эталонов и эффективного контроля их содержания, разработке альтернативных технологий производства субстанций.

Цели и задачи:

– Разделение смесей веществ различными физико-химическими методами, разработка рекомендаций по использованию методов разделения в соответствии с реальным составом примесей;

– Идентификация примесей, установление химической структуры найденных родственных соединений с использованием высокоточных методов анализа;

– Изучение фармакологических свойств и оценка токсичности с использованием компьютерной химии и испытаний на животных;

– Целенаправленный синтез потенциально опасных соединений, разработка схем синтеза для дальнейшего использования в качестве эталонов;

– Разработка стандартов контроля качества субстанций по показателю «Родственные примеси» и включение потенциально опасных соединений в перечень недопустимых примесей с достаточной степенью научной обоснованности.;

– Внедрение перспективных с точки зрения химической чистоты путей синтеза в производственные технологические схемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предлагаемый нами проект научного центра исследования примесей призван повысить качество производимых в стране фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, что помогает решить ряд важных проблем:

– обеспечение безопасности и эффективности, улучшение переносимости лекарственных средств;

– развитие экспортноориентированного сектора фармацевтической промышленности, повышение заинтересованности зарубежных компаний-производителей в российских фармацевтических субстанциях.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Фармацевтический рынок России: Сентябрь 2023 – розничный аудит фармацевтического рынка РФ – сентябрь 2023; события фармацевтического рынка – октябрь 2023 https://dsm.ru/docs/analytics/september23_report_doc.pdf
2. Трухин В.П., Наркевич И.А., Начарова Е.П., Басакина И.И., Полякова И.Н. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РАЗВИТИЯ ЭКСПОРТА РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ(НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТОВ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ) // Ремедиум. 2020. №7-8. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-razvitiya-eksporta-rossiyskoy-farmatsevticheskoy-produktsii-na-primere-preparatov-biotehnologicheskogo-profilya (дата обращения: 30.10.2023).
3. Федорова Юлия Вячеславовна, Федотова Людмила Сайнакаевна Импортозамещение как фактор развития фармацевтического рынка России // Вестник Удмуртского университета. Серия «Экономика и право». 2015. №6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/importozameschenie-kak-faktor-razvitiya-farmatsevticheskogo-rynka-rossii (дата обращения: 31.10.2023).
4. Ситникова Э.В., Гончаров А.Ю., Лобачева Д.Д. Драйверы роста национальной фармацевтической промышленности // Организатор производства. 2020. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/drayvery-rosta-natsionalnoy-farmatsevticheskoy-promyshlennosti (дата обращения: 31.10.2023)
5. Вильман О. Р. Государственное регулирование фармацевтической промышленности // Современные тенденции в экономике и управлении: новый взгляд. 2012. №14-2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/gosudarstvennoe-regulirovanie-farmatsevticheskoy-promyshlennosti (дата обращения: 31.10.2023).
6. О мерах по повышению конкурентоспособности отечественной фармацевтической и медицинской промышленности // Менеджер здравоохранения. 2014. №6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/o-merah-po-povysheniyu-konkurentosposobnosti-otechestvennoy-farmatsevticheskoy-i-meditsinskoy-promyshlennosti (дата обращения: 31.10.2023).
7. Лисицкий Никита Николаевич, Антохин Юрий Николаевич РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В РОССИИ: СИСТЕМНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

И ПЕРСПЕКТИВЫ // ЭПИ. 2022. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-farmatsevticheskoy-promyshlennosti-v-rossii-sistemnye-problemy-i-perspektivy (дата обращения: 31.10.2023).
8. Акопов Сергей «Сотекс» выходит на Международный рынок // Ремедиум. 2017. №12. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/soteks-vyhodit-na-mezhdunarodnyy-rynok (дата обращения: 31.10.2023).
9. Белоусов Юрий Дженерики — мифы и реалии // Ремедиум. 2003. №7-8. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/dzheneriki-mify-i-realii (дата обращения: 31.10.2023).
10. Надлежащая лабораторная практика, GLP (ГОСТ 33044-2014)

РАЗРАБОТКА ГЕОИНФОРМАЦИОННОЙ МОДЕЛИ – ПРЕДИКТОРА РОСТА ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЭКОЛОГИЧЕСКИМ НЕБЛАГОПОЛУЧИЕМ АРИДИЗИРОВАННЫХ ТЕРРИТОРИЙ ЮГА РОССИИ

Организация: ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проектная команда: Новиков Д.С.[1], Головачева А.Н.[2]

1. Старший преподаватель кафедры общей гигиены и экологии;
2. Студент медико-биологического факультета.

ВВЕДЕНИЕ

Глобальная тенденция к усилению засушливости – острая проблема, требующая постоянного внимания надзорных органов в сфере здравоохранения. Дефицит атмосферной влаги и положительный температурный тренд способны оказывать негативное влияние на различные показатели качества водных объектов, привести к истощению ресурсов как поверхностных, так и подземных источников водоснабжения.

Первый аспект применения геоинформационной модели связан с оценкой неканцерогенных рисков здоровью, ассоциированных с пероральным поступлением токсикантов. Поскольку обеспеченность доброкачественной питьевой водой относится к числу фундаментальных факторов, определяющих санитарно-эпидемиологическое благополучие населения, то анализ вклада климатических факторов в риск здоровью, этиологически связанный с потреблением химически некондиционных вод, является актуальной задачей [1-3].

Слабое инфильтрационное питание водовмещающих горизонтов способствует вторичному засолению почв с последующей миграцией токсикантов в подземные воды [4]. Gibbs R.J. выделяет ряд факторов, определяющих геохимические условия формирования подземных вод и, как следствие, их химический состав. Согласно предложенной автором модели, доминирующая роль в многолетней динамике концентраций веществ в воде принадлежит величине испарения влаги из водовмещающих пород, степени подверженности почв эоловой эрозии и количеству атмосферных осадков [5].

Незначительная глубина залегания и безнапорный характер водоносных горизонтов волгоградского Заволжья делает их уязвимыми к влиянию указанных факторов, что приводит к накоплению загрязнителей в слабодреннированных водовмещающих породах изучаемого региона, таких как пески, супеси и суглинки. В зоне залегания хазарского аллювиального горизонта в административных границах Волгоградской области регулярно отмечаются превышения допустимых значений минерализации подземных вод в широком диапазоне (1,1-30,0 ПДК). Ситуацию осложняет тенденция к нарастанию аридности: линия среднегодового температурного тренда на территории Заволжья в период 1979-2022 годов демонстрировала рост на 31,08% при снижении суммы осадков на 22,15% [6] (рисунок 1).

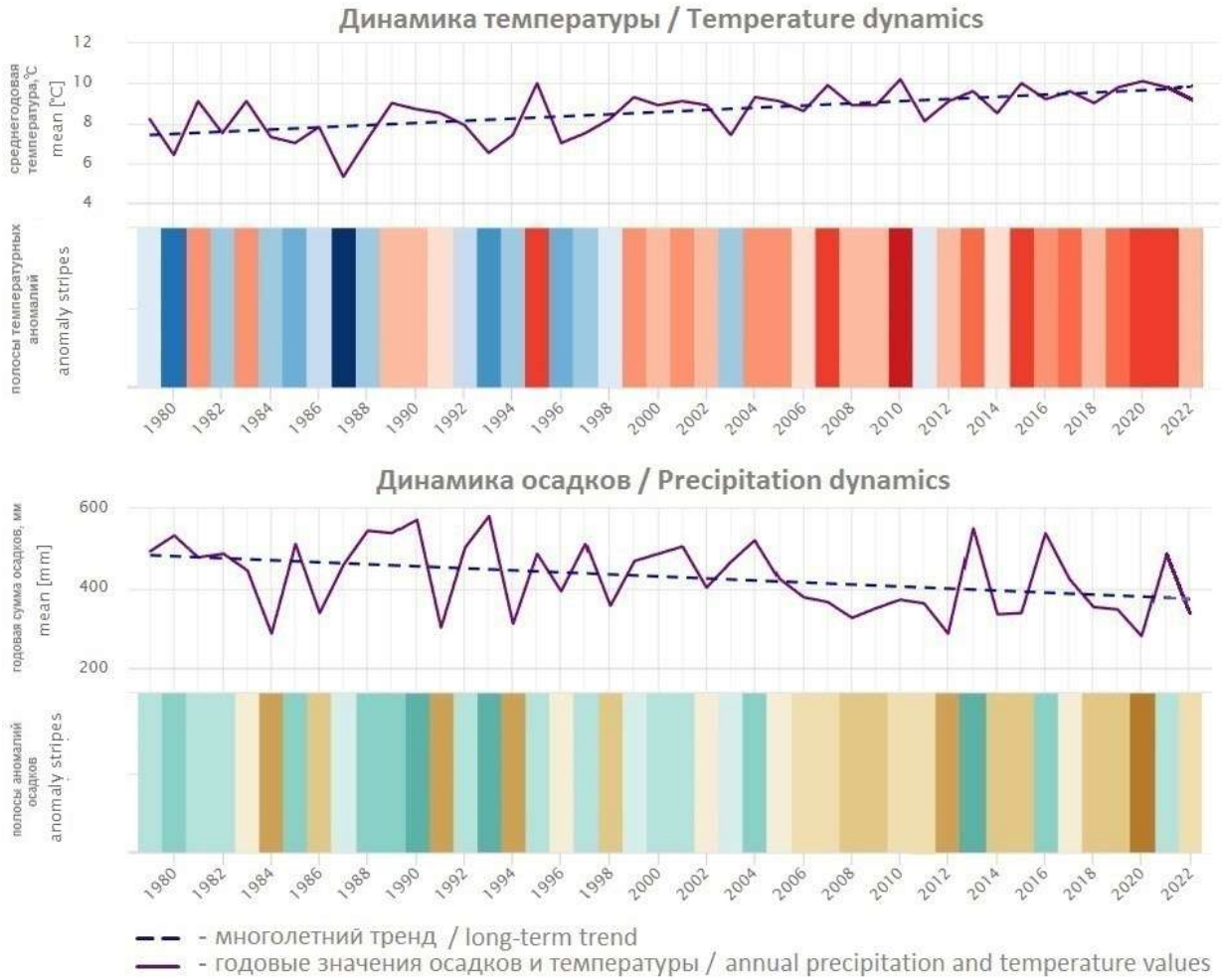


Рисунок 1 — Многолетняя динамика климатических параметров на территории волгоградского Заволжья.

Цветные графы описывают температурные аномалии (от синих отрицательных до красных положительных) и аномалии осадков (от коричневых отрицательных до зеленых положительных). Начиная с 2004 года на изучаемой территории встречаются исключительно положительные температурные аномалии (источник: составлено авторами по базе данных климатического реанализа ERA5).

Вместе с тем доля подземных источников централизованного водоснабжения Заволжья, не отвечающих санитарно-эпидемиологическим требованиям по санитарно-химическим показателям качества, в 2022 году составила 21,5% (в 2021 году – 23,5%, в 2020 году – 23,8%, в 2019 году – 22,1%, в 2018 году – 23,9%, в 2017 году – 21,5%), в среднем по России данный показатель находился на уровне 12,5% (по данным за 2021 год) [7].

В многолетнем мониторинге засух, значимых для химического состава подземных вод, большим потенциалом обладают методы дистанционного зондирования Земли (ДЗЗ). Методы геоэкологического мониторинга позволяют осуществлять исследования в камеральных условиях, что существенно облегчает изучение труднодоступных аридных территорий. Расчет спутниковых индексов позволяет снизить временные и финансовые затраты на получение необходимой информации [8]. Включение отдельных показателей, определенных с помощью технологий ДЗЗ, в процедуру социально-гигиенического мониторинга (СГМ)

должно отвечать экологическим особенностям изучаемого региона [9]. Помимо этого, при отборе необходимо учитывать доступность входных данных, необходимых для расчета того или иного индекса. Согласно ранжированию Всемирной метеорологической организации, спутниковые вегетационные индексы относятся к «простым» индикаторам засухи. Климатические показатели, основанные на функции взаимодействия осадков с температурой, определяются как маркеры аридности «средней» сложности [10].

Второй аспект применения геоинформационной модели связан с анализом инфекционной заболеваемости. В Волгоградской области изучены эколого-географические предпосылки распространения возбудителя лихорадки Западного Нила при помощи спутниковых переменных NDVI и NDWI, однако комплексная оценка многолетней динамики неканцерогенного риска здоровью при воздействии химических веществ с помощью методов ДЗЗ ранее не производилась [11]. Вместе с тем засуха – комплексная экологическая проблема, способная оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на состояние здоровья человека, увеличивая эпидемическую нагрузку на водные экосистемы. Согласно определению ВОЗ, острые кишечные инфекции (ОКИ) являются группой заболеваний, ассоциированный с водным фактором. Многолетняя, а также сезонная динамика температуры воздуха и количества осадков способна влиять на эпидемический процесс ОКИ, возбудители которых циркулируют в поверхностных и подземных водах [12]. Известно, что рост температуры связан с увеличением рисков заболеваемости ОКИ бактериальной природы, в то время как вирусные инфекционные агенты демонстрируют повышение активности при ее снижении [13].

Первый аспект практической значимости заключается в том, что полученные данные могут быть использованы в целях усовершенствования системы контроля динамики эпидемического процесса острых кишечных инфекций надзорными органами в области благополучия населения. Дальнейшие перспективы проекта здесь могут быть связаны с изменением подходов к оценке возбутилелей ОКИ различной таксономической принадлежности (вносимых в качестве исходных данных в модель), а также с собственными работами по этиологической расшифровке случав возникновения ОКИ для снятия факторов неопределенности в трактовке результатов моделирования с целью калибровки представленных в отчетах государственных органов данных.

Второй аспект значимости практического применения разработанной геоинформационной модели связан с процедурой организации водоподготовки в пустынных и полупустынных районах в контексте определения приоритетных очистных сооружений для источников нецентрализованного водоснабжения. На основе полученных данных о предикторах сезонной динамики наиболее опасных загрязнителей возможно осуществление корректировки ряда профилактических мероприятий по предотвращению развития эндемичных для исследуемого региона экозависимых заболеваний.

Научная новизна. Системы геоинформационного анализа данных дистанционного зондирования регулярно применяются для сельскохозяйственного мониторинга качества возделываемых полей, а также в оценке поливного режима агрокультур. Однако ранее в России ГИС-технологии никогда не были использованы в целях комплексного прогнозирования роста показателей эпидемической заболеваемости, связанной с изменением лабильных экологических факторов, характерных для того или иного региона. Вместе с тем в науке широко представлены данные о тесной взаимосвязи качества окружающей среды с уровнем санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Гипотеза проекта состояла в существовании корреляции между изменением значений геоинформационных индексов дистанционного зондирования Земли и динамикой показателей, определяющих эпидемическую заболеваемость, связанную с несколькими экологическими факторами.

В результате апробации разработанной ГИС-модели было установлено наличие тесной корреляционной зависимости между колебаниями показателей индекса ДЗЗ NDWI и значениями концентраций вредных и опасных химических веществ природного происхождения в питьевой воде подземных водоисточников в многолетней ретроспективе. Второй аспект работы, заключавшийся в анализе эпидемического процесса ОКИ, также отразил наличие прямой зависимости между индексом засухи де Мартонна и показателем заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии в засушливых регионах юга России. Подобное обстоятельство позволяет по-новому взглянуть на проблему совершенствования методов прогнозирования рисков здоровью, имеющихся в арсенале санитарно-эпидемиологической службы.

Цель проекта. Проанализировать потенциал спроектированной мультирегрессионной климатической модели в прогнозировании долгосрочной динамики рисков здоровью, этиологических связанных с неинфекционной и инфекционной заболеваемостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема нарастания аридности обуславливает разработку и внедрение принципиально новых методов социально-гигиенического мониторинга в санитарную практику. В связи с этим нами была разработана и апробирована геоинформационная модель, основанная на анализе данных дистанционного спутникового зондирования земной поверхности. Было установлено, что предложенные в нашей модели методы дистанционного зондирования Земли могут являться источником достоверной информации об изменении химического состава подземных вод, а также способны предоставить информацию, повышающую наше понимание особенностей эпидемического процесса ОКИ в условиях аридных зон Юга России.

Полученные в результате моделирования растровые карты и уравнения регрессии отражают степень временного и пространственного распространения экологических рисков, обуславливающих рост показателей эпидемической заболеваемости по инфекционным и неинфекционным болезням. Разработанная модель может стать надежным инструментом в прогнозировании формирования неблагоприятной санитарно-гигиенической ситуации по данным нозологиям в виду того, что модификация индекса засушливости с учетом биологии возбудителей ОКИ повысила надежность получаемых данных.

Модель может быть использована для проектировки новых очистных сооружений при организации водоснабжения из подземных источников, являющихся наиболее перспективным вариантом в засушливых экологических условиях. Полученные данные будут значимы при организации водоподготовки в отдаленных пустынных и полупустынных районах Волгоградской области в контексте определения приоритетных очистных сооружений на основе полученных данных о наиболее опасных загрязнителях и их взаимосвязи с экологическими факторами, определяющими санитарные условия водопотребления.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Рахманин Ю.А., Мельцер А.В., Киселев А.В. и др. Гигиеническое обоснование управленческих решений с использованием интегральной оценки питьевой воды по показателям химической безвредности и эпидемиологической безопасности // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96. №4. С. 302-305. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-4-302-305
2. Косарев А. В., Иванов Д.Е., Микеров А.Н. и др. Оценка канцерогенного и неканцерогенного рисков здоровью, обусловленных качеством питьевой воды родников аридной зоны // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99. №11. С.1294-1300. https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-11-1294-1300
3. Feng S., Wu X., Hao Z. et al. A database for characteristics and variations of global compound dry and hot events // Weather and Climate Extremes. 2020;30:100299. doi: 10.1016/j.wace.2020.100299
4. Залибеков З.ГОДУ, Мамаев С.А., Биарсланов А.Б. и др. Об использовании пресных подземных вод засушливых регионов мира в борьбе с опустыниванием земель // Аридные экосистемы. 2019. Т. 25. №2. С. 3-17. eLIBRARY ID: 38513304
5. Gibbs R.J. Mechanisms controlling world water chemistry. Science. 1970;170(3962): 1088-1090. doi: 10.1126/science.170.3962.1088.
6. Доклад «О состоянии окружающей среды в Волгоградской области в 2022 году». Волгоград; 2023. - 300 с.
7. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Волгоградской области в 2022 году». Волгоград; 2023. - 258 с.
8. Адамович Т.А., Ашихмина Т.Я. Аэрокосмические методы в системе геоэкологического мониторинга природно-техногенных территорий // Теоретическая и прикладная экология. 2017. №3. С.15-24. eLIBRARY ID: 32293672
9. Студеникина Е.М., Степкин Ю.И., Клепиков О.В. и др. Проблемные вопросы использования географических информационных систем в социально-гигиеническом мониторинге и риск-ориентированном надзоре // Здоровье населения и среда обитания. 2019. №6. С. 31-36. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-315-6-31-36
10. Svoboda M., Fuchs B.A. Handbook of Drought Indicators and Indices. Integrated Drought Management Programme (IDMP), Integrated Drought Management Tools and Guidelines Series 2. Geneva: World Meteorological Organization (WMO) and Global Water Partnership (GWP). 2016. 60 p.
11. Зелихина С.В., Шартова Н.В., Миронова В.А. и др. Эколого-географические предпосылки распространения лихорадки Западного Нила в России // Экосистемы: экология и динамика. 2021. Т. 27. №3. С. 16-23. DOI: 10.24411/2542-2006-2021-10081
12. Байдакова, Е. В. Характеристика и особенности вспышек острых кишечных инфекций с водным путем передачи возбудителей на современном этапе (обзор) [Текст] / Е.В. Байдакова // Вятский медицинский вестник. – 2023. – Т. 78. – №. 2. – С. 89-94. DOI 10.24412/2220-7880-2023-2-89-94
13. Carlton, E.J., Woster, A.P., DeWitt, P. Systematic review and meta-analysis of ambient temperature and diarrhoeal diseases. [Текст] / E.J. Carlton, A.P. Woster, P. DeWitt // Int J Epidemiol. – 2016. –Vol. 45. – P. 117-130. doi: 10.1093/ije/dyv296. Epub 2015 Nov 13

АПРОБАЦИЯ ПРОЕКТА (СПИСОК СОБСТВЕННЫХ РАБОТ ПО ПРОЕКТУ)

В журналах перечня ВАК:

1. Новиков Д.С., Фролова Ю.Д. Оценка риска здоровью, ассоциированного с употреблением воды подземных источников апшеронского комплекса Приэльтонья // Вестник Нижневартовского государственного университета. –2022. –№ 1 (57). –С. 73-81. DOI: 10.36906/2311-4444/22-1/08
2. Новиков Д.С. Исследование многолетней динамики органолептических рисков здоровью населения волгоградского Заволжья, формируемых подземными водами, с использованием дистанционного зондирования [Электрон. ресурс] // АгроЭкоИнфо: Электронный научно-производственный журнал. – 2022. – № 6. – Режим доступа: http://agroecoinfo.ru/STATYI/2022/6/st_613.pdf. DOI: https://doi.org/10.51419/202126613.
3. Новиков Д.С., Коломыцев В.В., Лебедева В.В., Чмулев И.С. Анализ потенциала ГИС-технологий в оценке экологических факторов маляриогенности территорий Волгоградской области // Вестник Нижневартовского государственного университета. –2022. – № 4 (60). – С. 113-121. DOI: 10.36906/2311-4444/22-4/11
4. Новиков Д.С. Оценка риска здоровью, ассоциированного с пероральным поступлением экотоксикантов из подземных вод Приволжской песчаной гряды // Наука Юга России. – 2023. – Т. 19. – № 1. – С. 77-86. DOI: 10.7868/25000640230109
5. Новиков Д.С., Л.П. Руруа, М.Д. Ковалева. Исследование неканцерогенного риска здоровью населения при пероральном потреблении некондиционных подземных вод Нижневолжского бассейна // Известия Байкальского государственного университета. — 2023. — Т. 33, – № 3. — С. 590–598. DOI 10.17150/2500- 2759.2023.33(3).590-598.

В изданиях РИНЦ:

1. Новиков Д.С., Латышевская Н.И. Потенциал ГИС-анализа в оценке показателей, формирующих риск органолептических эффектов подземных вод // Взаимодействие науки и практики. Опыт и перспективы: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Взаимодействие науки и практики. Опыт и перспективы», посвященной 100-летию со дня образования государственной санитарно- эпидемиологической службы России (году Екатеринбург, 6-7 октября 2022 года) / под ред. А. Ю. Поповой. — Екатеринбург: ФБУН ЕМНЦ ПО-ЗРПП Роспотребнадзора, 2022. — 173 с. — ISBN 978-5-93025-132-6. — Текст: электронный. EDN: AGDNXZ.
2. Новиков Д.С. Индекс засушливости территорий как предиктор изменений содержания марганца в подземных водах хозяйственно-питьевого назначения (на примере Нижневолжского бассейна) // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Профилактическая медицина – 2022». 30 ноября - 01 декабря 2022 году Санкт-Петербургоду Т. 19, №1, С. 77-86. С. 223-227. EDN: NCFWWN.

СОЗДАНИЕ КАЛЬКУЛЯТОРА РИСКОВ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Организации: КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница»; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проектная команда: Носкова Е.В.[1], Симонова Ж.Г.[2]

1. Врач-кардиолог;

2. Доктор медицинских наук, профессор, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ».

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время клиническая практика стремится к более углубленному изучению различных заболеваний при их сочетанном течении. По результатам всемирного регистра CLARIFY было продемонстрировано, что российские пациенты имеют более молодой возраст и характеризовались более высокой распространенностью факторов риска и коморбидностью, чем пациенты в других странах. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в нашей стране составляет 13,5%, в США же почти в 2 раза ниже – 7%. Коморбидная патология увеличивает число осложнений, требует дополнительных подходов к лечению и ухудшает прогноз. Социально значимым сочетанием нозологий является бронхиальная астма (БА) и ИБС. Ряд исследований свидетельствуют о том, что бронхиальная астма связана с увеличением частоты кардиоваскулярных событий. В мета-анализе с участием 600 тыс. человек, было продемонстрировано, что у больных с БА риск развития ИБС был выше на 32%, это преимущественно распространялось на женщин. Бронхообструктивный синдром неблагоприятно влияет на развитие различных аритмий у пациентов. Известны факторы, которые способствуют развитию нарушений ритма у больных БА, к ним относят: гипертрофическое ремоделирование стенки правого желудочка, изменения pH и газового состава крови, электролитные нарушения. Следовательно, при оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний следует оценивать и контролировать бронхиальную астму как фактор риска, способствующий заболеваемости и смертности. Остается актуальным прогнозирование возникновения нарушений сердечного ритма для уменьшения риска фатальных осложнений. В литературе встречаются данные о том, что в лечении БА необходимо учитывать выраженный аритмогенный эффект лекарственных препаратов.

Таким образом, сочетание хронической ишемической болезни сердца и бронхиальной астмы, имеет как диагностические трудности ввиду нивелирования клинической картины коморбидных заболеваний, так и трудности в терапии данных заболеваний. Поэтому очевидна необходимость дальнейшего многогранного изучения проблемы коморбидности хронической ИБС и бронхиальной астмы с целью разработки специальных диагностических алгоритмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание прогностической модели в виде калькулятора рисков позволит сформировать персонифицированный подход к диагностике и профилактике нарушений сердечного ритма среди пациентов с ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой.

Потенциальные потребители: врачи, оказывающие первичную и специализированную медицинскую помощь.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг П. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирногорегистра CLARIFY. Кардиология. 2013; 53(8): 28-33.
2. Ушакова Д.В., Никонов Е.Л. Проблема коморбидности у пациентов с бронхиальной астмой. Лечащий врач. 2018; 12: 65-68.
3. Верткин А.Л. Коморбидный пациент: руководство для практических врачей. М.: Издательство «Исток», 2015: с. 160.
4. Pollevick M.E., Xu K.Y., Mhango G., Federmann E.G. The Relationship Between Asthma and Cardiovascular Disease: An Examination of the Framingham Offspring Study. Chest. 2021 Apr;159(4):1338-1345.
5. Amegadzie J.E., Gamble J.M., Farrell J. Association between Inhaled β2-agonists Initiation and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Population-based Nested Case-Control Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022 May 20;17:1205-1217.
6. Andreas S. Effects of LAMA/LABA Alone and in Combination on Cardiac Safety. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Aug 10;15:1931-1933.

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОСНОВА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ СТАРЕНИЯ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Носов Н.Ю.[1], Аулова К.М.[2], Козлова И.В.[3], Артамонова О.Г.[4]

1. И.о. заведующего отделом лабораторной диагностики ИППП и дерматозов;

2. Младший научный сотрудник отдела дерматологии;

3. Младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов;

4. Младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов.

ВВЕДЕНИЕ

Дегенеративные изменения, лежащие в основе старения, являются одной из причин развития многих заболеваний органов и систем, в том числе и кожи. Кожа является самым большим органом тела человека [1]. Старение кожи является не только эстетической проблемой, проявляющейся в виде появления морщин, дряблости, эластоза, телеангиэктазий и аберрантной пигментации, но и благоприятным фоном для возникновения злокачественных новообразований, их прогрессирования и формирования устойчивости к иммунным механизмам защиты [2].

Старение – сложный многофакторный процесс развития необратимых изменений в течение времени, сопровождающийся фенотипическими изменениями в клетках, структурными и функциональными изменениями в компонентах внеклеточного матрикса, таких как коллагены, эластин и протеогликаны. Следует отметить, что на старение кожи влияют как внутренние (аэробный метаболизм в митохондриях), так и внешние факторы (к основным относят курение и воздействие ультрафиолетового излучения), в основе которых лежит окислительный стресс и продукция активных форм кислорода [3-4].

Известно, что окислительный стресс усиливается с возрастом, вызывая ускорение образований аберрантных связей между структурными белками внеклеточного матрикса и коллагеновыми волокнами. Чрезмерная выработка свободных радикалов под воздействием внешних и внутренних факторов влечет за собой активацию сигнальных путей, главным из которых является сигнальный путь NF-κB, что приводит к синтезу и высвобождению воспалительных цитокинов, в особенности ФНО-α и матриксных металлопротеиназ (ММП), которые вызывают деградацию внеклеточного матрикса и ускорение старения кожи. Ядерный фактор каппа-B (NF-κB) является основным регуляторным путем секреции Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) стареющими клетками [5]. SASP включают в себя провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6 и IL-8 и др.), факторы роста (HGF, GRO и TGF-β и др.), белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP- 7), а также хемокины (такие как CXCL-1/3, CXCR2) и ММП [6]. SASP может изменять микроокружение клеток, с одной стороны, способствовать злокачественной трансформации соседних клеток-реципиентов, приводя к возникновению воспалений и заболеваний. С другой стороны,

он может активировать иммунную систему для очистки стареющих клеток [6]. Экспрессия ММП увеличивается в стареющих фибробластах, тогда как экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП) снижается. Следует отметить, что данный дисбаланс может быть нивелирован антиоксидантами, такими как изоориентин, ресвератрол, эквол и другие полифенольные соединения [7]. Высокая экспрессия ММП была обнаружена при хронологическом старении и фотостарении кожи и ускоряла деградацию ECM [8].

Исследование роли IL-6 в механизмах старения кожи, показало его связь со старением кератиноцитов, меланоцитов и фибробластов, вызванным повреждением ДНК [9].

Старение кожи – сложный и до конца не изученный процесс. На сегодняшний день поиск универсальных биомаркеров старения является серьезной исследовательской проблемой [10]. Изучение механизмов старения кожи поможет не только расширить понимание этих процессов, но и может стать основой для разработки как лекарственных препаратов, уходовых средств, методов терапии, так и мер профилактики старения, что повысит как продолжительность, так и качество жизни лиц пожилого и старческого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение молекулярных и генетических основ возрастных изменений поможет не только лучше понять механизмы старения, но и определить потенциальные мишени для терапевтического воздействия, направленного на замедления процессов старения и минимизации негативного влияния внешних факторов, в особенности ультрафиолетового излучения.

В результате проведенного исследования будут изучены особенности экспрессии белков сигнальных путей, провоспалительных цитокинов, матричных металлопротеиназ, факторов роста и хемокинов в коже пациентов различных возрастных групп. Полученные данные могут помочь определить потенциальную значимость исследуемых показателей в качестве мишеней терапевтического воздействия для уменьшения степени разрушительного влияния окислительного стресса на внеклеточный матрикс дермы и замедлить процессы старения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Jabłońska-Trypuć A, Krętowski R, Kalinowska M, Świderski G, Cechowska-Pasko M, Lewandowski W. Possible Mechanisms of the Prevention of Doxorubicin Toxicity by Cichoric Acid-Antioxidant Nutrient. Nutrients. 2018 Jan 5;10(1):44. doi: 10.3390/nu10010044. PMID: 29303987; PMCID: PMC5793272.
2. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. Ageing Res Rev. 2015 May;21:16-29. doi: 10.1016/j.arr.2015.01.001. Epub 2015 Jan 31. PMID: 25653189.
3. Friedman O. Changes associated with the aging face. Facial Plast Surg Clin North Am. 2005 Aug;13(3):371-80. doi: 10.1016/j.fsc.2005.04.004. PMID: 16085282.
4. Cavinato M, Jansen-Dürr P. Molecular mechanisms of UVB-induced senescence of dermal fibroblasts and its relevance for photoaging of the human skin. Exp Gerontol. 2017 Aug;94:78-82. doi: 10.1016/j.exger.2017.01.009. Epub 2017 Jan 14. PMID: 28093316.
5. Ghosh K, Capell BC. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: Critical Effector in Skin Cancer and Aging. J Invest Dermatol. 2016 Nov;136(11):2133-2139. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.621. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27543988; PMCID: PMC5526201.
6. Waldera-Lupa DM, Stühler K. Proteome-wide analysis of in situ aged fibroblasts. Oncotarget. 2015 Jan 30;6(3):1342-3. doi: 10.18632/oncotarget.3176. PMID: 25633813; PMCID: PMC4359296.

7. Lephart ED. Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. Ageing Res Rev. 2016 Nov;31:36-54. doi: 10.1016/j.arr.2016.08.001. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27521253.
8. Quan T, Fisher GJ. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. Gerontology. 2015;61(5):427-34. doi: 10.1159/000371708. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25660807; PMCID: PMC4524793.
9. Ghosh K, Capell BC. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: Critical Effector in Skin Cancer and Aging. J Invest Dermatol. 2016 Nov;136(11):2133-2139. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.621. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27543988; PMCID: PMC5526201.
10. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. Ageing Res Rev. 2020 May;59:101036. doi: 10.1016/j.arr.2020.101036. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105850.

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБЕСПЕЧЕНИИ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ И ГАРМОНИЗИРОВАННОГО ВНЕШНЕГО ВИДА

Организация: АО «Институт пластической хирургии и косметологии»

Проектная команда: Орлова Ю.М.[1], Немчинов А.С., Мантурова Н.Е.[2]

1. Кандидат медицинских наук;
2. Доктор медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Постоянное научно-экономическое и культурное развитие общества не оставляет без внимания роль человека в современном мире на фоне тенденции по увеличению средней продолжительности жизни в России, что следует из заявлений Министра здравоохранения Михаила Мурашко: «… по оперативным данным Росстата, ожидаемая продолжительность жизни в России по итогам 2023 года составит 73,4 года, в Сибирском федеральном округе – 71 год». В апреле 2023 года вице-премьер Татьяна Голикова сообщала, что показатель продолжительности жизни в России за первый квартал 2023 года составил 73,3 года. Причинами повышения продолжительности жизни является уровень медицинского обслуживания, качество жилищных условий, доходы людей, состояние экологии и другое.

В России продолжает развиваться концепция активного долголетия, разработанная в соответствии с основными российскими и международными нормативными документами, основная стратегия которой заключается в действиях в интересах граждан, направленных на повышение качества жизни граждан, обретение ими большей самостоятельности и независимости, увеличение продолжительности здоровой жизни населения, сохранение и укрепление здоровья, улучшение социального и психологического благополучия граждан старшего возраста, расширение возможностей их участия в различных сферах жизни общества и улучшение благодаря этому социально-экономической ситуации в стране. [1]

В России повышен пенсионный возраст (законопроект о пенсионной реформе в России (2018) – этап реформирования пенсионной системы Российской Федерации, предусматривающий постепенный подъем пенсионного возраста от 55 до 60 лет для женщин и от 60 до 65 для мужчин) и сохранение и укрепление здоровья граждан, поддержание их конкурентоспособности стало особенно актуальным.

Все вышеперечисленное требует от различных специалистов работы над обеспечением социально-психологического благополучие граждан.

Мы понимаем, что одной из задач является обеспечение социальной вовлеченности и продуктивности людей возрастной группы старше 55 лет, тем самым подчеркивая их важность, пользу и неоценимость в развитии общества с сохранением его ценностей.

Одним из решений является создания условия по обеспечению эстетической удовлетворенности внешним видом человека, что в свою очередь может являться одной из важнейших составляющих полноценного активного человека, и быть важным для его самооценки и самовосприятия.

Социально – активный человек, озабоченный престижем и личными достижениями, является наиболее мотивированным следить за своим внешним видом. Внешность человека является значимой детерминантой его личностной и профессиональной успешности. [2] Мы понимаем, что психологическое благополучие и психосоциальное функционирование

являются одной из составляющих здорового населения. Стремление к достижению данного результата является одной из составляющих результатов пластической хирургии и косметологии. Пластическая хирургия и косметология стараются гармонизировать в своей работе все части тела, где конечным результатом будет общая гармония личности.

Важнейшим элементом в физическом облике человека является лицо. В процессе общения люди чаще всего концентрируют свое внимание на лицах партнеров и больше всего на глазах, которые оказываются видимым центром человека для воспринимающего субъекта. Это значение лица в процессе общения определяется тем, что на лице расположены важнейшие дистантные рецепторы, от лица исходит голос, слышимый другим человеком. Сокращения лицевых мышц изменяют выражение лица и сигнализируют о состояниях человека [2].

Таким образом, можно сказать, что коррекция возрастных изменений, чаще всего это лицо, играет первостепенную роль в поддержании активного долголетия пожилой возрастной группы. С помощью современных методик пластической хирургии в коллаборации с достижениями науки, становится возможным улучшение качества жизни пациентов посредством гармонизации внешности и сохранения долгосрочного удовлетворительного результата.

В частности, применение клеточных технологии в практической деятельности пластического хирурга и косметолога позволяет у пациентов старше 60 лет, получать отличные результаты [6].

В данной работе представлен опыт применения коррекции возрастных изменений лица в комбинации ритидэктомии и липофилинга, где одним из дополнительных методов было применение стромально-васкулярной фракции, в качестве компонента клеточной терапии. Основной идеей был новый подход к пониманию роли стромально-васкулярной фракции в возможностях регенерации и моделирования, что положительно сказывается на результате операции и периоде реабилитация.

Ритидэктомия – это иссечение кожи и подкожной жировой клетчатки, дополняющееся мобилизацией и фиксацией поверхностной мышечно-апоневротической системы в новом положении. Данная операция входит в число наиболее популярных пластических операций по всему миру, являясь самой распространенной процедурой, выполняемой пациентам после 60 лет. [3]. В России операция ритидэктомии занимает третье место по популярности. Техники и подходы к выполнению данного хирургического вмешательства различны и основываются на индивидуальных особенностях пациента. Часто вместе с ритидэктомией проводится аутологичная трансплантация жировой ткани пациента, с области передней стенки живота и внутренней поверхности бедер, в область, где есть недостаток объема мягких тканей – чаще всего это средняя треть лица (подглазничная и скуловая зоны). Данная операция выполняется в основном у пациентов пожилого возраста, с потерей эластичности кожи, часто с наличием хронических заболеваний: диабета, гипертензии, сердечной недостаточности, а также в основном с многолетним стажем курения. Кроме этого женщины, составляющие основной контингент пациентов пластических хирургов, подвержены изменениям со стороны иммунной и эндокринной системы при менопаузе, что так же оказывает влияние на изменение структуры кожного покрова. [4]. Все эти состояния нарушают кровоснабжение и микроциркуляцию кожи и подлежащих мягких тканей, снижают регенеративный потенциал, что является ключевыми моментами в послеоперационном восстановлении, неоангиогенезе, регенерации периферических нервных окончаний.

Чтобы избежать вышеперечисленных побочных явлений, сократить реабилитационный период у пациентов (в том числе с отягощенным анамнезом), повысить удовлетворенность результатом операции, предлагается метод интраперационной подготовки кожного лоскута

в виде аппликации стромальных клеток аутологичной жировой ткани (мезотерапии) и обогащения жирового аутотрансплантата стромально-васкулярной фракцией с мезенхимальными стволовыми клетками.

Стромально-васкулярная фракция (СВФ) проявляет обширную пролиферативную способность и многоуровневый потенциал. СВФ представляет собой смесь эндотелиальных клеток крови, стволовых клеток жировой ткани (СКЖТ), предшественников эндотелиальных клеток, Т-клеток, В-клеток, тучных клеток и макрофагов жировой ткани. СКЖТ оказывают существенное влияние на репаративные процессы в зоне трансплантации, а именно:

– осуществляют неоангиогенез за счет дифференцировки СКЖТ в эндотелиальные клетки, активации эндотелиальных прогениторных клеток и продукции широкого спектра проангиогенных факторов (FGF, HGF, VEGF, IGF-I, TGFβ, GM-CSF, SDF-1, IL-6, -8, -17, NGF, TIMP-1 и TIMP-2, ангиогенин, ангиопоэтин-1), благодаря которым наблюдается выраженная активация процессов васкуляризации в области их присутствия [6, 7-9];

– осуществляют регенерацию адипоцитов за счет своей антиапоптической активности (факторы роста VEGF, GM-CSF, TGF-бетта, IGF-I, гликопротеин Stanniocalcin-1) и дифференцировки в адипоциты [10-12];

– влияют на модуляцию местных воспалительных реакций и оказывают иммуномодулирующий эффект за счет продукции факторов роста/цитоктнов (энзим indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO), простагландин PGE-2, факторы роста TGF-бетта и HGF, человеческий лейкоцитарный антиген HLA-G5) [10-12];

– оказывают антифибротический эффект (факторы роста HGF и bFGF) [13].

Выделить СВФ возможно 2 способами — ферментативным и неферментативным. В основе обоих лежит разрушение ЖТ с последующим ее центрифугированием для удаления зрелых адипоцитов и эритроцитов и получения очищенной СВФ [14] (рисунок 1).

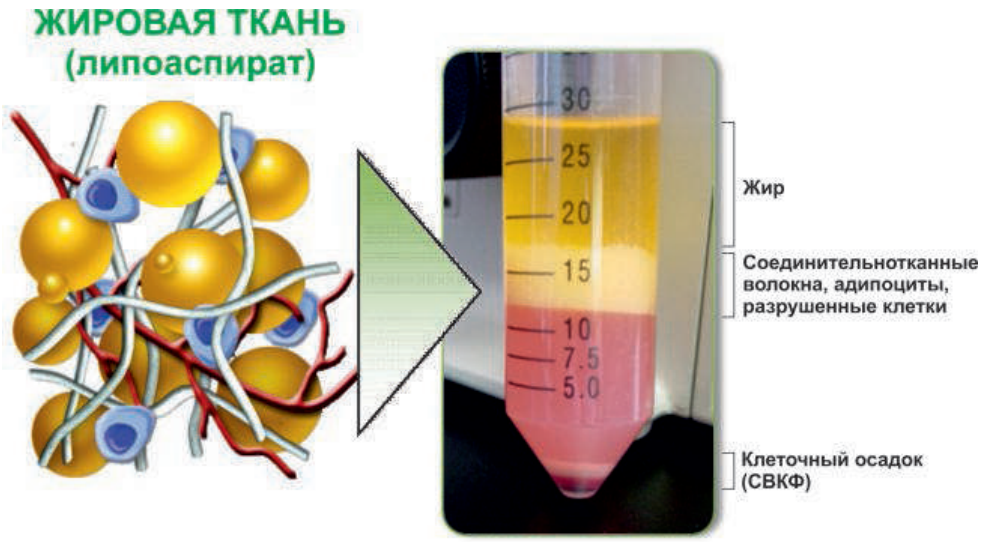


Рисунок 1 — Концентрат стромально-васкулярной клеточной фракции (СВФ), выделенный из липоаспирата.

Первый способ предусматривает использование ферментов (коллагеназы I и II типов, трипсина, диспазы, блиндазы и их аналогов) для расщепления ЖТ. Различают мануальный (открытый, используемый в специализированной лаборатории) и аппаратный (закрытый, автоматизированный или полуавтоматизированный) ферментативные способы. Следует отметить, что аппаратный метод имеет значительное преимущество перед мануальным: используется закрытый способ выделения СВФ, что минимизирует вероятность контаминации,

отличаются большей стандартизацией процессинга, требуют меньшей затраты времени, позволяют получить СВФ непосредственно в операционной и применить ее ex tempore.

В основе второго, неферментативного, способа (с разной степенью автоматизации) лежит воздействие на ЖТ механической силы, например с помощью вибрационного шейкера [15, 16, 17].

Таким образом, выделенный состав клеток является минимально манипулируемым клеточным продуктом, поэтому может применяться как в виде подкожной инъекции, так и в составе жирового аутотрансплантата для выполнения липофилинга.

В нашем исследовании мы изучали эффективность применения биотехнологий по направлениям косметологии и пластической хирургии: в виде проведения процедуры мезотерапии (внутрикожные и подкожные инъекции) стромально-васкулярной фракции, а также при добавлении СВФ для улучшения приживления аутожира во время проведения липофилинга лица.

Целью нашего исследования стало обеспечение социально-психологического благополучия пациентов после 55 лет, их активного долголетия и расширения возможностей в обществе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СВФ оказывает положительное влияние на толщину ПЖК, обеспечивая стабильность послеоперационного результата. Приживаемость жирового аутотрансплантата в основной и контрольной группах составила соответственно в среднем 70% и 42%. По данным иммунофенотипирования определен преобладающий тип клеток СВФ – мезенхимальные стромальные клетки. Учитывая полученные нами данные, показывающие прямую корреляцию стабильности изменений толщины подкожно-жирового слоя и пролиферативного потенциала мезенхимальных стромальных клеток (МСК), выделенных из вводимого образца СВФ, можно сделать вывод о том, что ключевую роль в стабильности изменений толщины ПЖК сыграли именно МСК.

Применение клеточных продуктов жировой ткани целесообразно в виду пластичности биоматериала, благодаря чему становится возможным использование аутожира для введения в деликатные области, например носослезную борозду. В данной области введение синтетических и аутологичных наполнителей рискованно ввиду образования гранулом и неровностей. В таком случае использование СВФ наиболее благоприятно, так как СВФ содержит гораздо меньше зрелых адипоцитов и обладает более эластичной структурой. Наличие в СВФ стромальных клеток с мультинаправленным действием перспективно для исследований в области тканевой инженерии, создания каркасов жировой ткани для трансплантации и восполнения дефицита мягких тканей при реконструктивных операциях. Таким образом, мы считаем, что в дальнейшем следует развивать данное направление исследования клеточных продуктов жировой ткани и искать оптимальные пути применения в клинике.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Нормативные документы, используемые при разработке концепции активного долголетия: концепция демографической политик РФ на период до 2025года, утвержденной Указом Президента РФ от 9 октября 2007г №1351, стратегия действия в интересах граждан старшего поклоения в РФ до 202года, утвержденной распоряжением правительства РФ от 5 февраля 2016 года №164-р, Стратегия долгосрочного развития пенсионной системы РФ, утвержденной распоряжением правительства РФ

от 25 декабря 2012г №2524-р, транспортная стратегия РФ на период до 2030года, утвержденная распоряжением правительства РФ от 22 ноября 2008 года №1734-р, стратегия национальной безопасности РФ, утверждения указом президента РФ от 31 декабря 2015года №683, национальные проекты «Демография» и «Здравоохранение» и другие документы стратегического планирования, а также общепризнанные принципы и нормы международного права в области активного долголетия, включая Всеобщую декларацию прав ччеловека, международный пакт об экономических, социальных и культурных правах, Венский международный план действий по проблемам старения (1982г), Мадридский международный план действий по проблемам старения (2002г), региональная стратегия осуществления Мадридского международного плана действий по проблемам старения в регионе Европейской экономической комиссии Организации Объединенных наций (2002г), Шанхайская стратегия осуществления Мадридского международного плана действий.

2. Недбаева С.В., Котова И.Б., Филин М.М. Влияние внешности как детерминанта личностной и профессиональной успешности человека // Образовательный вестник «Сознание». 2018. №6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vneshnosti-kak-determinanta-lichnostnoy-i-professionalnoy-uspeshnosti-cheloveka (дата обращения: 16.10.2023).
3. Mustoe TA, Park E. Evidence-based medicine: Face lift. Plast Reconstr Surg. 2014 May;133(5):1206-1213. doi: 10.1097/PRS.0000000000000091. PMID: 24776551
4. Мантурова Н.Е. Оптимизация хирургической и консервативной коррекции инволюционных изменений системы кожи: дисс. доктора медицинских наук.М., 2012. 347 с.
5. Орлова Ю.М., Вербо Е.В., Мантурова Н.Е. Оптимизация липофилинга лица — метод определения объема жирового аутотрансплантата для эстетической коррекции. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2021;(4):20-28.
6. Орлова Ю.М., Устюгов А.Ю., Зорина А.И., Зорин В.Л., Поспелов А.Л., Мантурова Н.Е. Клеточные препараты из жировой ткани. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2019;(3):62-69.
7. lanat-Benard V., Silvestre J., Cousin B., et al. / Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: Physiological and therapeutic perspectives // Circulation. 2004. V.109 (5). 656–63
8. Traktuev D.O., Prater D.N., Merfeld-Clauss S. et al. / Robust functional vascular network formation in vivo by cooperation of adipose progenitor and endothelial cells // Circ Res 2009. V.104. 1410–1420
9. Matsumoto D., Sato K., Gonda K., et al. / Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection // Tissue Eng 2006. V.12. 3375–3383.
10. Cao Y, Sun Z, Liao L, et al. / Human adipose tissue derived stem cells differentiate into endothelial cells in vitro and improve postnatal neovascularization in vivo // Biochem Biophys Res Commun 2005. V.332. 370–379.
11. Salgado A., Reis R., Sousa N., Gimble J. / Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine // Curr Stem Cell Res Ther. 2010. V. 5 (2). 103–10.
12. Rehman J., Traktuev D., Li J., et al. / Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells // Circulation. 2004. V. 109 (10). 1292–8
13. Kilroy G., Foster S., Wu X., et al. / Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: expression of angiogenic, hematopoietic, and pro-inflammatory factors // J Cell Physiol. 2007. V. 212 (3). 702–9.

14. Bora P., Majumdar A. S. / Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation // Stem Cell Res Ther 2017. V.8.145.
15. Al-Nbaheen M., Vishnubalaji R., Ali D. et al. / Human stromal (mesenchymal) stem cells from bone marrow, adipose tissue and skin exhibit differences in molecular phenotype and differentiation potential // Stem Cell Rev 2013. V.9(1). 32–43.
16. Baer P., Geiger H. / Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: tissue localization, characterization, and heterogeneity // Stem Cell Int. 2012;. V.812693.
17. Aronowitz J., Ellenhorn J. / Adipose stromal vascular fraction isolation:a head-to-head comparison of four commercial cell separation systems // Plast Reconstr Surg. 2013. V.132(6). 932–939.
18. Fraser J., Hicok K., Shanahan R., et al. /The Celution system: automated processing of adipose-derived regenerative cells in a functionally closed system // Adv Wound Care. 2013. V.3(1).38–45.
19. Dobos, G., Trojahn, C., Lichterfeld, A., D′Alessandro, B., Patwardhan, S. V., Canfield, D., … Kottner, J. / Quantifying dyspigmentation in facial skin ageing: an explorative study // International Journal of Cosmetic Science 2015. V.37(5). 542–549.
20. Kikuchi, K., Masuda, Y., Yamashita, T., Sato, K., Katagiri, C., Hirao, T., … Yaguchi, H. / A new quantitative evaluation method for age-related changes of individual pigmented spots in facial skin // Skin Research and Technology 2016. V. 22(3). 318–324.
21. Galzote, C., Estanislao, R., Suero, M.O. et al. / Characterization of facial skin of various Asian populations through visual and non-invasive instrumental evaluations: influence of seasons // Skin Res. Technol. 2014. V.20. 453–462.
22. Baquie, M. and Kasraee, B. / Discrimination between cutaneous pigmentation and erythema: comparison of the skin colorimeters Dermacatch and Mexameter // Skin Res. Technol. 2014. V.20. 218–227.
23. Marten T, Elyassnia D / Simultaneous facelift and fat grafting. In: Coleman S, Mazzola R, Pu L (eds) Fat injection— from filling to regeneration. Thieme Medical Publishers, Inc, New York 2018.
24. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. / Cell-assisted lipo- transfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of ADSCs // Dermatol Surg 2008. V. 34. 1178–85.
25. Изменение толщины мягких тканей скулощечной области после липофилинга // Стоматология. – 2016. – Т. 95. – № 1. – С. 49-54.
26. Дзампаева И.Р. Обоснование применения структурного липофилинга при лечении пациентов с врожденными и приобретенными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области: дисс. кандидата медицинских наук. М., 2018. 240 с. 1
27. Ras F., Habets LL., van Ginkel FC., Prahl-Andersen B. / Quantification of facial morphology using stereophotogrammetry - demonstration of a new concept // J Dent.1996;245:369-374.
28. Mailey B., Baker JL, Hossein A. Et al./ Evaluation of facial volume changes after rejuvenation surgery using a 3-dimensional camera // Aesthetic Surgery Journal 2016. V. 364:379-387.
29. Mojallal A, Lequeux C, Shipkov C, et al. / Improvement of skin quality after fat grafting: clinical observation and an animal study // Plast Reconstr Surg. 2009. V.124(3).765-774.

ПОЛУЧЕНИЕ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ИЗ КЛУБНЕЙ КАРТОФЕЛЯ КЛУБНЕНОСНОГО (S. TUBEROSUM, F. SOLANACEAE), СОДЕРЖАЩЕГО СУММУ ГЛИКОАЛКАЛОИДОВ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Острикова Т.О.[1], Богомолов Н.Г.[2], Софронова А.И.[3], Смирнова Е.А.[4], Фомичева Д.А.[5]

1. Ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии;
2. Студент 5 курса фармацевтического факультета;
3. Студентка 3 курса фармацевтического факультета;
4. Студентка 3 курса фармацевтического факультета;
5. Студентка 2 курса фармацевтического факультета.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в арсенале лекарственных средств значительное место занимают препараты, созданные на основе лекарственного сырья растительного происхождения.

Союз профессиональных фармацевтических организаций считает, что необходимо ориентировать производителей готовых лекарственных форм и субстанций на выпуск препаратов из отечественного сырья. Это позволит фармацевтической промышленности стать максимально независимой от импорта, что важно в текущих экономических и политических условиях.

Растения продуцируют большое количество вторичных метаболитов, которые в зависимости от их биосинтетического происхождения делятся на три основные группы: терпеноиды, фенольные соединения и алкалоиды (Yazaki K., 2005). Особый интерес представляют алкалоиды, имеющие широкий спектр возможных фармакологических эффектов: антимикробный (Ismail S.A., Abdullah V.S., Kamel F.H., 2019), противогрибковый (Fewell A.M., Roddick J.G., 1997) противовоспалительный (Kenny O.M., McCarthy C.M., Brunton N.P. et al., 2013), противоопухолевый (Hassan S.H., Gul S., Zahra H.S. et al., 2021).

Растения часто содержат алкалоиды в гликозидной форме в виде гликоалкалоидов (ГА), которые накапливаются в разных количествах во всех частях растения. Первым ГА, выделенным из картофеля (S. tuberosum, f. Solanaceae), был α-соланин. Впоследствии было доказано, что α-соланин представляет собой смесь двух компонентов: α-соланина и α-чаконина (Friedman M., McDonald G.M., Filadelfi-Keszi M., 1997). Оба ГА функционируют в качестве натуральных пестицидов, защищающих растение от грибков, травоядных животных, насекомых. Их синтез возрастает под действием солнечного света, механического повреждения, старения и других стрессорных воздействий (Siddique M.A.B., Brunton N., 2019).

Значительное содержание ГА обнаруживается у представителей семейства Пасленовые (f. Solanaceae), которое включает множество полезных для человека сельскохозяйственных культур: табак (Nicotiana spp.), сладкий перец (Capsicum annuum), баклажан (Solanum melongena), томат (Solanum lycopersicum) и наиболее значимое растение − картофель (Solanum tuberosum) (Milner S.E. et al., 2011). Все они преимущественно применяются как

источник углеводов в животноводстве, а также пищевой промышленности. Их использование в качестве сырья для получения ГА, в частности наиболее активного α-соланина, является перспективным из-за масштабов культивирования в нашей стране, а также в связи с возможностью применения частей растения, которые не имеют значительного промышленного или пищевого значения (прежде всего, кожура картофеля, ботва растений и пр.). Следует отметить, что ни одно из перечисленных растений семейства не является официнальным лекарственным растением, в литературе не представлен их фитохимический и другие виды фармакогностического анализа, что также расширяет научно-теоретическое значение проекта.

В литературе описаны различные методики экстракции ГА из растительного сырья (Friedman M., McDonald G.M., Filadelfi-Keszi M., 1997; Hossain M.B., Rawson A., Aguiló-Aguayo I. et al., 2015; Suhaj M., 2006), но они имеют ряд недостатков: токсичность растворителей, длительность и многостадийность процесса. Использование нестандартного сырья (без указания степени измельчения, процента остаточной влажности, сорта растительного сырья), неполное описание условий пробоподготовки (режим инсоляции, методика высушивания сырья) и экстракции затрудняет сравнительный анализ уже описанных в научной литературе методик для подбора оптимальной. Нами определены следующие критерии отбора рационального способа экстракции: выход целевого продукта и чистота полученного экстракта, токсичность растворителя, его экономичность, длительность процесса.

Таким образом, целесообразно подобрать сырье картофеля клубненосного, оптимального в качестве источника α-соланина, как основного представителя ГА, провести фармакогностический анализ и стандартизацию сырья. Актуально проанализировать ряд методик на предмет максимальной степени экстракции α-соланина, токсичности экстрагентов, длительности процесса и пр. и разработать на их основе оптимальную с последующей стандартизацией также полученного экстракта.

Согласно литературным данным, описано противомикробное действие α-соланина по отношению к некоторым штаммам микроорганизмов (Ismail S.A., Abdullah V.S., Kamel F.H., 2019), однако комплексных многопрофильных исследований не проводилось. α-соланин исследован как противоопухолевый агент в нескольких работах зарубежных коллег in vitro (Ji Y.B., Gao S.Y., Ji C.F., Zou X., 2008). Следует также отметить, что механизмы противомикробной активности α-соланина, а также его цитотксичности не установлены.

На сегодняшний день в клинике используется ряд лекарственных средств на основе биологически активных веществ картофеля. Однако все они представляют собой смесь экстрактивных веществ растения без указания на конкретный фармакологический агент. В связи с этим фармакокинетика препаратов не изучена, а стандартизация затруднительна.

Так, противовирусный и иммуномодулирующий препарат Панавир (ООО «Национальная исследовательская компания», Россия) (раствор для внутривенного введения, суппозитории ректальные, суппозитории вагинальные, гель для местного и наружного применения) в качестве активного вещества содержит комплекс полисахаридов побегов Solanum tuberosum и применяется при герпетических, цитомегаловирусных, папилломавирусных инфекциях, клещевом энцефалите, хроническом бактериальном простатите, короновирусной инфекции у кошек и других инфекциях в составе комплексной терапии (Kalinina T.S., 2020). Описание механизмов фармакологической активности препарата ограничивается исследованиями отечественных ученых: выявлена его способность индуцировать синтез интерферонов α и γ-лейкоцитами периферической крови (Носик Н.Н. и др., 2009), снижать выработку интерлейкина-2, -4, -5, 10 и фактора некроза опухолей альфа у пациентов с атопическим дерматитом. Использование панавира тем более актуально, что специфические средства против папилломавирусной инфекции отсутствуют, и основная стратегия ее тера-

пии направлена на использование неспецифических противовирусных препаратов с иммуномодулирующим эффектом (Довлетханова Э.Р., 2018).

Иммуномакс (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, ОАО «Авексима», Россия) представляет собой препарат на основе кислого пептидогликана ростков картофеля. Оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие на организм и применяется для фармакотерапии инфекций, вызванных вирусом папилломы человека, микоплазмами, хламидиями, уреаплазмами и рядом других возбудителей (Пичугин А.В., 2015). Указания на наличие ГА в составе Панавира и Иммуномакса отсутствуют.

Гамма-плант (Вектор ГНЦ вирусологии и биотехнологии, Россия) – противовоспалительное средство с иммуномодулирующей и противовирусной активностью, действующим веществом которого также является водный экстракт свежих ростков картофеля, содержащий фракцию гликопротеинов. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Применяется при ревматоидном артрите, резистентном к нестероидным противовоспалительным средствам или при наличии противопоказаний к последним (Chekanovskaya L.A., 2000).

Еще одним препаратом на основе полисахаридного комплекса картофеля, содержащего также небольшие количества белка (водный экстракт), является противоязвенное средство Иммеран (ООО «Научно-производственная фирма «Гемма-Б», Россия) (раствор для внутривенного введения). Механизм его активности включает модуляцию уровня про- и противовоспалительных цитокинов слизистой желудка и 12-перстной кишки (Генералов Е.А. 2019). Препарат Ульцэп (ООО «СОЛАФАРМ», Россия) по составу, лекарственной форме и показаниям к применению аналогичен Иммерану (Хомякова Т.И., 2015).

Кроме лекарственных препаратов экстрактивные вещества картофеля содержат ряд биологически активных добавок (Панавир инлайт, Индерма) и косметических средств: маски для лица, крем для рук и ряд других. Указаний на наличие ГА в них не обнаружено.

Поиск новых лекарственных средств с противоопухолевой активность является одним из ведущих научных направлений по всему миру, что связано с широким распространением данной патологии, а также низкой эффективностью современных препаратов, связанной, в частности, с так называемой множественной лекарственной устойчивостью опухолевых клеток (EfferthT. et al., 2021).

Онкологические заболевания являются второй по частоте причиной смертности в мире после сердечно-сосудистых патологий и составляют более 15% в общей структуре смертности (Бойцов С.А. и др., 2017). В 2018 году по данной причине погибло 9,6 млн. человек преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода (World Health Organization [Электронный ресурс] // Health Topics. Cancer. 2022. 3 February. URL: Cancer (who.int)). Число онкологических пациентов в нашей стране составляет от 1447,6 (Северо-Кавказский федеральный округ) до 2722,1 (Южный федеральный округ) на 100000 населения (Решетарова Д. и др, 2018). Рязанская область занимает по заболеваемости злокачественными новообразованиями лидирующие позиции в ЦФО (Rykov M.Yu., 2018). В настоящее время реализуется Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года, приоритетными направлениями которой являются доступ к безопасным, эффективным, качественным и недорогим основным лекарственным средствам и вакцинам для всех, а также внедрение современных средств и систем с направленной доставкой лекарственных веществ (Association of Oncologists of Russia [Electronic resource]). Наиболее распространенными формами рака являются: опухоли легких и груди (8,09 млн смертей в 2018 году), колоректальные опухоли (1,8 млн смертей в 2018 году), опухоли предстательной железы (1,28 млн), кожи (1,04 млн) и желудка (1,03 млн) (Курапов П.Б. и др., 2018).

Исходя из вышесказанного, весьма актуальным представляется оценка противоопухолевого потенциала экстракта, содержащего α-соланин, в исследовании in vitro на различных культурах опухолевых клеток, подобранных в соответствии с наиболее распространенными формами онкологии. Выявление подобной активности полученного экстракта актуализирует также анализ возможного механизма их действия (активация липопероксидации; ингибирование белка-транспортера гликопротеина-P, играющего ключевую роль в формировании феномена множественной лекарственной устойчивости (EfferthT. et al., 2021); модуляция транскрипционных факторов). В пользу целесообразности подобного научного направления говорит обнаруженная противоопухолевая активность чистого α-соланина и α-чаконина – основных представителей ГА растений семейства Пасленовые (Dey S.H. et al., 2019; Hassan P., Gul S., 2021). В то же время использование субстанций данных веществ является экономически необоснованным, а также невыгодным с точки зрения необходимости импортозамещения на фоне нынешней политической ситуации (субстанции производит европейская фирма Merck).

Еще одной немаловажной медицинской проблемой на сегодняшний день является антибиотикорезистентность микроорганизмов и вызванная этим низкая эффективность современных антибиотических средств (Орлова Н.В., 2022). Все больше инфекций становится труднее, а иногда и невозможно лечить из-за снижения эффективности антибиотиков. По оценкам масштабного исследования Review on Antimicrobial Resistance мировая ежегодная смертность из-за антибиотикорезистентности достигнет к 2050 году десяти миллионов. Устойчивость к антибиотикам ставит под угрозу достижения современной медицины. В связи с этим поиск перспективных противомикробных субстанций является одной из приоритетных областей фармацевтической отрасли.

Ряд литературных источников приводит доказательства наличия у ГА растений семейства Пасленовые выраженной противомикробной и противогрибковой активности (Amanpour R. et al., 2018; Ismail S.A., Abdullah V.S., Kamel F.H., 2019), при этом анализу зачастую подвергались также чистые субстанции веществ зарубежного производства. Обнаружение такой активности у полученного экстракта будет служить основанием для проведения доклинических исследований.

Таким образом, научное исследование направлено на фармакогностическое изучение кожуры клубней картофеля клубненосного, выделение α-соланина из стандартного сырья, стандартизацию экстракта и определение его антимикробной и противоопухолевой активности in vitro с выяснением возможных механизмов его действия, а также в перспективе изучение фармакокинетики, проведении комплекса доклинических и клинических исследований и создание оригинального отечественного лекарственного средства.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель исследования – разработка способа получения, стандартизация и оценка фармакологической (противомикробной и противоопухолевой) активности экстракта, содержащего α-соланин, из кожуры клубней картофеля клубненосного (S. tuberosum, f. Solanaceae).

Задачи исследования:

1. Провести стандартизацию сырья – источника α-соланина: кожуры клубней картофеля клубненосного (Solanum tuberosum).
2. Разработать и валидировать методику количественного определения α-соланина в сухом экстракте с помощью ВЭЖХ-МС/МС.
3. Разработать методику получения сухого экстракта, содержащего α-соланин, из кожуры клубней картофеля клубненосного (Solanum tuberosum).

4. Провести стандартизацию сухого экстракта по содержанию гликоалкалоидов, флавоноидов, дубильных веществ, хлорофилла, нормам числовых показателей сырья.
5. Определить противомикробную и противогрибковую активность сухого экстракта, содержащего α-соланин in vitro.
6. Оценить противоопухолевую активность сухого экстракта, содержащего α-соланин, на культурах опухолевых клеток Caco-2, A 549, A 431, BT-20, HeLa TK in vitro.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, планируемый научный проект направлен на получение и стандартизацию экстракта кожуры картофеля клубненосного (Solanum tuberosum, f. Solanaceae), содержащего α-соланин, изучение его противомикробной, противогрибковой и противоопухолевой активности с целью дальнейшего проведения комплекса доклинических и клинических исследований и разработки оригинального отечественного лекарственного средства.

В результате работы также планируется стандартизировать растительное сырье – кожуру картофеля клубненосного высушенную и создать соответствующую фармакопейную статью.

Проект рассчитан на 3 года и реализуется в настоящее время. Проведена стандартизация сырья, разработана и валидирована методика количественного определения ГА в экстракте с помощью ВЭЖХ-МС/МС, а также разработана методика получения сухого экстракта, содержащего целевые компоненты. Далее предстоит провести стандартизацию полученного экстракта, оценить его противомикробную, противогрибковую и противоопухолевую активность.

Полученные результаты могут быть использованы в таких направлениях, как фармакогнозия, фармакология и клиническая фармакология, в перспективе − клиническая онкология и противомикробная фармакотерапия.

Разработанная методика экстракции α-соланина из растительного сырья может послужить прототипом для извлечения биологически активных соединений, сходных с ГА по их физико-химическим свойствам.

Методика количественного определения α-соланина в экстракте из кожуры картофеля клубненосного методом ВЭЖХ-МС/МС возможно будет использовать в рутинной практике количественного определения ГА при анализе их содержания в пищевых продуктах с целью контроля их качества.

После проведения соответствующих доклинических и клинических исследований, создания соответствующей лекарственной формы возможно применение препаратов α-соланина с целью терапии бактериальных, грибковых, онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Yazaki K. Transporters of secondary metabolites / Kazufumi Yazaki // Curr. Opin. Plant Biol. – 2005. –Vol.8, №3. – P.301−307.
2. Ismail S.A. Extraction of α-solanine and α-chaconine from green potato tubers and evaluation of its antimicrobial activity / S.A. Ismail, V.S. Abdullah, F.H. Kamel // Plant Archives. – 2019, №2. – P.4009–4014.
3. Fewell A.M. Potato glycoalkaloid impairment of fungal development / A.M. Fewell, J.G. Roddick // Mycological Research. – 1997. – V.101, №5. – P.597–603.

4. Kenny O.M. Anti-inflammatory properties of potato glycoalkaloids in stimulated Jurkat and Raw 264.7 mouse macrophages / O.M. Kenny, C.M. McCarthy, N.P. Brunton [et al.] // LifeSci. – 2013. – V.92, №13. – P.775–782.
5. Hassan S.H. Alpha Solanine: A Novel Natural Bioactive Molecule with Anticancer Effects in Multiple Human Malignancies / S.H. Hassan, S. Gul, H.S. Zahra, A. Maryam [et al.] // Nutrition and Cancer. – 2021. – V.73, №9. – P.1541–1552.
6. Friedman M. Potato Glycoalkaloids: Chemistry, Analysis, Safety, and Plant Physiology / M. Friedman, G.M. McDonald, M. Filadelfi-Keszi // Critical Reviews in Plant Sciences. – 1997. – V.16, №1. – P.55–132.
7. Siddique M.A.B., Alkaloids - Their Importance in Nature and / M.A.B. Siddique, N. Brunton // Human Life, J. Kurek (ed.), IntechOpen, London (2019), p. 47.
8. Milner S.E. Bioactivities of glycoalkaloids and their aglycones from Solanum species / S.E. Milner, N.P. Brunton, P.W. Jones [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2011. – V.59, №8. – P.3454–3484.
9. Hossain M.B. Recovery of steroidal alkaloids from potato peels using pressurized liquid extraction / Hossain M.B., Rawson A., Aguiló-Aguayo I. [et al.] // Molecules. – 2015. – V.20, №5. –P.8560–8573.
10. Suhaj M. Spice antioxidants isolation and their antiradical activity: A review / M. Suhaj // J. Food Compos. Anal. – 2006. – V.19. – P.531–537.
11. Ji Y.B., Gao S.Y., Ji C.F. Induction of apoptosis in HepG2 cells by solanine and Bcl-2 protein / Y.B. Ji, S.Y. Gao, C.F. Ji [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. – 2008. – V.115, №2. – P.194–202.
12. Kalininaa T.S. Antiviral activity of the high-molecular-weight plant polysaccharides (Panavir®) / T.S. Kalininaa, D.V. Zlenkobd, A.V. Kiselevd [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2020. – V.161. – P.936–938.
13. Dey P. Therapeutic value of steroidal alkaloids in cancer: Current trends and future perspectives / P. Dey, A. Kundu, H. Chakraborty [et al.] // Int. J. Cancer. – 2019. – V.145, №7. – P.1731–1744.
14. Колобухина Л.В. Динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении панавира / Л.В. Колобухина, Н.Н. Носик, Л.Н. Меркулова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2009, №2. – С.15–17.
15. Довлетханова Э.Р. Эффективность и приемлемость лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением неспецифического противовирусного препарата растительного происхождения / Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская, А.Б. Летуновская // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – Т26, №3. – С.20–23.
16. Пичугин А.В. Комбинированное применение трёх агонистов рецепторов TLR4, TLR9 и NOD2 синергически увеличивает выработку белков-цитокинов макрофагами мыши / Пичугин А.В., Багаев А.В, Лебедева Е.С. [и др.] // Иммунология. – 2018. – Т.39, №4. – С.172–177.
17. Chekanovskaya L.A. Isolation and characterization of the biologically active preparation «gamma-plant» from the germs of Solanum tuberosum / L.A. Chekanovskaya, A.V. Generalov // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2000. – V.34, №3. – P.155–160.
18. Генералов Е.А. Влияние полисахаридного препарата «Иммеран» на течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.А. Генералов // Актуальные вопросы биологической физики и химии. – 2019. – С.85–89.
19. Хомякова Т.И. Терапевтические подходы к коррекции морфологическихи иммунологических сдвигов при язвенном колите (экспериментальное исследование) / Хомя-

кова Т.И., Золотова Н.А., Цыганова С.О. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т.117, №5. – С.118.
20. Efferth T. Medicinal plants and phytochemicals against multidrug-resistant tumor cells expressing ABCB1, ABCG2, or ABCB5: a synopsis of 2 decades / T. Efferth, O. Kadioglu, M.E.M. Saeed [et al.] // Phytochemistry Reviews. – 2021. – V.20. – P.7–53.
21. Бойцов С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2017. – Т.89, №1. – С.5–13.
22. Решетарова Д.А. Анализ онкологической заболеваемости населения ПФО // Современные проблемы территориального развития электрон. журн. 2018, №1, URL: https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-onkologicheskoy-zabolevaemosti-naseleniya-pfo (дата обращения: 05.08.2022).
23. Курапов П.Б. Наночастицы золота для диагностики и терапии онкологических заболеваний / П.Б. Курапов, Е.Ю. Бахтенко // Вестник РГМУ. – 2018, №6. – С.86−92.
24. Орлова Н.В. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии / Н.В. Орлова // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, №8. − С.89−97.
25. Amanpour R. Antibacterial effects of Solanum tuberosum peel ethanol extract in vitro / R. Amanpour, S. Abbasi-Maleki, M. Neyriz-Naghadehi [et al.] // J. Herbmed. Pharmacol. – 2015, №4. – P.45–48.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООЖОГОВОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПЛАСТОХИНОНА

Организация: Учреждение образования «Витебский государственный Ордена дружбы народов медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Проектная команда: Пашкевич Н.И.[1]

1. Магистр медицинских наук, аспирант

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность выполнения проекта. Ожоговое повреждение кожи является одним из широко распространенных видов травм в структуре бытового и производственного травматизма и представляет не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему [1]. Ожоги различной степени тяжести вызывают как местные, так и системные осложнения. Огромное число факторов, приводящих к системным осложнениям, нарушают целостность кожи и приводят к дегидратации организма. Наиболее частыми системными осложнениями являются гиповолемия и генерализованное воспаление с развитием токсемии. Местные осложнения включают образование рубцов и контрактур. С каждым годом количество ожогов увеличивается, что позволяет считать данную проблему актуальной и на сегодняшний день [2, 3].

Важным универсальным механизмом повреждения клеток при ожогах является окислительный стресс, который представляет собой дисбаланс между активными формами кислорода и компонентами антиоксидантной системы, что приводит к повреждению клеточных и субклеточных структур, формированию патологически изменённых стимуляторов вторичного воспалительного процесса и, как следствие, является причиной развития системных осложнений [4, 5]. Снижение активности свободно-радикального окисления способно прервать патологический круг событий. В связи с этим исследование механизмов стимуляции антиоксидантной защиты и разработка фармакологических средств, снижающих активность свободнорадикальной модификации биологических молекул при ожогах остается актуальной.

Особенности лечения ожогов, а также механизмы заживления раны, зависят от глубины, площади ожогов и стадии раневого процесса. Местное лечение ожоговой раны является важнейшим компонентом в комплексной терапии ожоговых пациентов. В клинической практике для предотвращения патологического свободнорадикального окисления используется большое количество антиоксидантов, в том числе хиноны, одними из представителей, которых являются убихинон и пластохинон. Пластохинон, в отличие от убихинона, имеет две метильные группы вместо метоксильных, а единственная метильная группа убихинона заменена на водород. Такие замены резко повышают антиоксидантную активность полученного соединения в биологических системах, а также говорят о его мембраностабилизирующем эффекте [6]. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что пластохинон менее активен в качестве прооксиданта, чем убихинон, но более активен в качестве антиоксиданта [7]. Таким образом, становится актуальным изучение роли пластохинона в качестве липорастворимого соединения, защищающего клетки от окислительного стресса. Таким образом,

создание новых лекарственных соединений на основе пластохинона является актуальным и перспективным направлением в современной науке.

Одним из основных маркеров сыворотки крови, указывающих на перенесенную ожоговую травму, является низкий уровень ЛПВП, повышенный уровень триглицеридов и изменение соотношения аполипопротеин-А1/аполипопротеин-В через несколько недель после ожога [8, 9], что отражает увеличение количества атерогенных липопротеинов и, поскольку те представляют собой сигналы опасности для клеток иммунной системы, при ожогах тяжелой степени запускают системный воспалительный ответ [10]. Однако в настоящее время механизмы участия липидтранспортной системы в ожоговой болезни изучены недостаточно. Учитывая способность ожоговой травмы снижать уровень ХС ЛПВП, можно предположить и нарушение транспорта эссенциальных жирных кислот. Помимо указанного, кожные покровы имеют низкое содержание эссенциальных (не синтезирующихся в организме) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), содержание которых значительно снижается под влиянием свободно-радикального окисления. Переход на эндогенные ПНЖК ω-9 ряда потенцирует активность воспаления [11]. Внесение ПНЖК ω-6 или ω-3 ряда в составе липосомального фосфатидилхолина предположительно способно снизить активный процесс, потенцируя таким образом, действие пластохинона. В связи с этим представляется актуальным использование фосфатидилхолинов, как одних из основных переносчиков эссенциальных жирных кислот, в качестве субстрата для построения липосом с включением в их состав пластохинона.

Поскольку пластохинон является гидрофобным соединением, существует сложность его доставки к тканям. В отечественной и зарубежной литературе есть данные о разработке фосфолипидных транспортных систем для доставки веществ, имеющих ряд преимуществ: биодеградация, низкая частота аллергических реакций, высокое сродство к мембранам клеток, что позволяет доставлять вещества непосредственно внутрь самой клетки-мишени [12, 13]. Одними из таких систем доставки являются липосомы. Это наночастицы, сформированные из замкнутого на себя фосфолипидного бислоя и имеющие гидрофильное ядро, которые обеспечивают не только направленную доставку лекарств в ткани благодаря встраиванию веществ в их мембрану, но и регуляцию скорости высвобождения транспортируемого вещества непосредственно в зоне патологического процесса. Пластохинон липофилен и способен транспортироваться лишь в билипидном слое липосом, что обуславливает облегчение его доставки и встраивание в структуру мембран повреждённых клеток. В настоящее время ведется поиск новых подходов направленного транспорта лекарственных веществ в организме с помощью липосом.

В результате выполнения исследования предполагается получение новых сведений о влиянии липосомального пластохинона на течение ожогов различной степени тяжести.

Научная новизна проекта. В результате проведенных работ:

Впервые будут получены данные о влиянии липосомальной формы пластохинона на течение воспаления при ожогах различной степени тяжести.

Будет обоснована коррекция нарушений метаболических процессов при ожоговой болезни с использованием лекарственного средства на основе липосомальной формы пластохинона.

Целью работы является исследование молекулярно-биологических механизмов действия липосомального средства на основе пластохинона для лечения ожогов различной степени тяжести.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения исследования в рамках проекта можно будет сделать следующие краткие выводы:

1. Будет отработана методика приготовления липосом.
2. Будет отработана методика получения липосомальной формы пластохинона.
3. Будут проведены серии экспериментального моделирования ожогов различной степени тяжести на лабораторных животных.
4. Будет отработана методика накожного нанесения на область ожога и внутривенного введения в хвостовую вену противоожогового средства на основе липосомального пластохинона лабораторным животным.

Полученные результаты могут быть использованы для лечения ожогового повреждения кожи у пациентов отделения кобмустиологии, а также накожное нанесение и внутривенное введение липосомальной формы пластохинона может быть использовано в качестве косметологического средства.

Возможные области использования результатов исследования: фармакология, комбустиология, биохимия.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. – М., З-46 2021. – 171 с.
2. Глуткин, А.В. Термический ожог кожи у детей раннего возраста (опыт эксперимента и клиники): монография / А.В. Глуткин, В.И. Ковальчук. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – 180 с.
3. Интенсивная терапия при обширных термических ожогах у детей / Т.А. Джумабеков [и др.] // Медицина (Алматы). – 2018. – №4 (190). – С. 7-9.
4. Burns as a model of SIRS /P. Dahiya [et al.] // Front Biosci (Landmark Ed). – 2009. – Vol.14(13). – P. 4962-4967.
5. Thermal burns and scalds: clinical complications in the elderly / G.R. Zanni // Consult Pharm. −2012. −27(1). – P. 16-22.
6. Антиоксидантныесвойствапластохинонаиперспективыегопрактическогоприменения / М.М. Борисова-Мубаракшина, Б.Н. Иванов, Н.И. Орехова, С.С. Осочук // Биофизика. −2018. – 63(6).-P. 1103-1110.
7. Novel mitochondria-targeted antioxidants, «Skulachev-ion» derivatives, accelerate dermal wound healing in animals / I.A. Demianenko [et al.] // Biochemistry (Mosc). – 2010. – Vol. 75(3). – P. 274-280.
8. Cholesterol and interleukin-6 concentrations relate to outcomes in burn-injured patients / H.E. Vanni [et al.] // J Burn Care Rehabil. – 2003. – 24(3). – P. 133-141.
9. Efficacy of fenofibrate for hepatic steatosis in rats after severe burn / Z. Huang [et al.] // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2016. – 32(5). – P. 277-282.
10. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / Sattar N. [et al.] // Circulation. – 2004. – 110(17). – P. 2687-2693.
11. Nutritional Support with Omega-3 Fatty Acids in Burn Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / T. Siritientong [et al.] // Nutrients. – 2022. – 14(14). – P. 2874.

12. Дениева, З.Г. Везикулярные системы доставки биологически активных соединений: от липосом к керасомам / З.Г. Дениева, У.А. Буданова, Ю.Л. Себякина // Биологические мембраны. −2021. − 38(1). − С. 44-60.
13. Phase-Separated Liposomes Enhance the Efficiency of Macromolecular Delivery to the Cellular Cytoplasm / Z.I. Imam [et al.] // Cell. Mol. Bioeng. – 2017. – 10(5). – P. 387-403.
14. UV spectrophotometric determination and validation of hydroquinone in liposome / R. Khoshneviszadeh [et al.] // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. −2015. – 14(2). – P. 473-478.
15. Гиммельфарб, Г.Н. Анестезия у экспериментальных животных. – Ташкент: Издательство «Фан» УзССР, 1984. – 144 с.
16. Бунатян, А.А. Руководство по анестезиологии (под ред. А. А. Бунатяна). – М.: Медицина, 1994. – 665 с.

ДИСТРАКЦИОННЫЙ ЭНТЕРОГЕНЕЗ: СТИМУЛЯЦИЯ ЛИНЕЙНОГО РОСТА КИШКИ И ДРУГИХ ПОЛЫХ ОРГАНОВ С ПОМОЩЬЮ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ИМПЛАНТОВ

Организация: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

Проектная команда: Петров Д.А.[1], Трофимчук Е.С.[2], Седуш Н.Г.[3], Крупнин А.Е.[4], Гасанов К.Э.[5]

1. Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ клинической хирургии РНИМУ им Н.И. Пирогова

2. Кандидат химических наук, научный сотрудник кафедры высокомолекулярных соединений МГУ им. М.В. Ломоносова

3. Кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник ИСПМ им. Н. С. Ениколопова РАН

4. Научный сотрудник лаборатории полимерных материалов и руководитель ресурсного центра аддитивных и виртуальных технологий НБИКС Курчатовский институт

5. Студент 5 курса педиатрического факультета РНИМУ им Н.И. Пирогова

ВВЕДЕНИЕ

Дистракционный энтерогенез – это процесс, при котором линейное механическое растягивающее воздействие приводит к увеличению площади всасывательной поверхности кишечника. Несмотря на то, что идея дистракционного энтерогенеза в современном виде появилась совсем недавно, стимуляция роста органов и тканей путем механического растяжения в медицине используется много лет. Методика с использованием баллонных экспандеров для растяжения кожи и последующей пластики обширных кожных дефектов, предложенная C.G. Numann и соавт. в 1957 году, используется по сей день [1]. Г.А. Илизаров и соавт. описали метод дистракционного остеогенеза для механического удлинения трубчатых костей, который получил распространение в России и за рубежом [2]. Одной из методик хирургической коррекции протяженной атрезии пищевода является дозированное натяжение его проксимального и дистального концов. Это со временем приводит к их сближению и появлению возможности формирования эзофаго-эзофагоанастомоза [3]. Активное изучение механизмов механотрансдукции дало начало разработке устройств для удлинения кишечника при лечении синдрома короткой кишки. За последние 30 лет было разработано и протестировано большое количество устройств, которые позволили доказать концепцию удлинения кишечника с сохранением его функциональной активности, гистоархитектоники, а также идентичностью наращенной ткани на клеточном и биохимическом уровне. Однако все известные модели были далеки от клинического использования. Максимально приближенной моделью для трансляции дистракционного энтерогенеза в клиническую практику стал метод имплантирования в сегменты кишки внутрипросветных пружин, с возможностью одномоментной имплантации сразу нескольких таких устройств.

Увеличение площади всасывательной поверхности кишечника наиболее актуально для пациентов с синдромом короткой кишки, который является результатом обширных резекций кишечника, приводящих к нарушению всасывания и зависимости от парентерального питания. Основные причины развития СКК – некротический энтероколит, врожденные пороки развития (атрезия тонкой кишки, гастрошизис) и заворот кишечника [4]. Частота

встречаемости СКК, по зарубежным данным, достигает 30 случаев на 100 тыс. живорожденных [5]. По данным федерального регистра СКК, в России зарегистрировано более 350 пациентов. Несмотря на небольшое количество больных с СКК в стране, лишь препараты ежедневного парентерального питания и Тедуглутид обходятся суммой более 5 млрд. рублей ежегодно. Существующие методики реконструктивных хирургических вмешательств являются высоко травматичными, имеют лимитированные показания и технические ограничения. Известные нетрансплантационные методы аутологичной реконструкции кишечника (АРК) не увеличивают всасывательную поверхность кишечника, а лишь способствуют более длительному контакту пищевого химуса со слизистой тонкой кишки, тем самым улучшая процессы кишечной адаптации. Нерешенной проблемой от использования АРК является склонность к редилятациям резидуальных участков кишки и необходимость повторных операций. Увеличение длины здорового кишечника путем малоинвазивной дистракции является перспективным методом лечения синдрома короткой кишки.

Помимо этого, сегодня по-прежнему остро стоит вопрос с поиском малоинвазивных и эффективных методов эзофагопластики. Метод наложения последовательных наружных и внутренних тракционных швов на пищевод несет риски развития инфекционных осложнений, известные операции замещения протяженных дефектов пищевода участками толстой или тонкой кишки обуславливают изменение гистологической идентичности и кровоснабжения реконструируемого сегмента органа. Дистракционный эзофагогенез – экспериментальный, малоинвазивный и перспективный метод устранение протяженных дефектов пищевода.

Научная новизна. Впервые в России разработан и протестирован опытный прототип биодеградируемого устройства для механического удлинения тонкой кишки. По итогам эксперимента на животных доказана концепция дистракционного энтерогенеза и возможность ее применения в клинической практике.

Цель. Внедрение в клиническую практику метода имплантации биодеградируемых имплантов как способа лечения синдрома короткой кишки и состояний после протяженных резекций/атрезий пищевода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итогом данного исследования стало доказательство концепции дистракционного энтерогенеза, с возможностью удлинения сегментов кишки в 2,5 раза за счет пролиферации всех слоев кишечной стенки. Использование одномоментной имплантации нескольких девайсов не увеличивает риски развития послеоперационных осложнений, однако позволяет добиться большей суммарной длины резидуальной тонкой кишки. Для трансляции методики в клиническую практику, помимо регистрации девайса, необходимо провести эксперимент на животных с большей выборкой и моделированием ключевой патологии – синдрома короткой кишки. В задачи эксперимента входит оптимизация методики имплантации, выявление клинического эффекта от применения пружин у животных с редуцированной длиной кишечника, а также исследование механизмов ремоделирования и регенерации ткани кишечной стенки на фоне дистракции. Помимо этого, планируется исследовать возможности применения пружин на пищеводе.

С технологической точки зрения необходима автоматизация этапов создания пружин для перехода к серийному производству. На сегодняшний день мы тестируем оснастку, напечатанную на 3D-принтере, необходимую для формирования пружин с идентичными механическими параметрами. Более глобальная технологическая цель – соединить этап экструзии стренгов и формование пружины на заготовленной оснастке в единый автоматизированный

процесс. Идеальная картина подразумевает подбор персональных габаритов и количества пружин под размеры стенки кишки или пищевода конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Neumann C.G. The expansion of an area of skin by progressive distention of a subcutaneous balloon: use of the method for securing skin for subtotal reconstruction of the ear // Plast. Reconstr. Surg. 1957. Vol. 19. P. 124–130.
2. Ilizarov G.A. Clinical application of the tensionstress effect for limb lengthening // Clin. Orthop. 1990. Vol. 250. P. 8–26
3. Foker, J. Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia / J. Foker, B. Linden, E. Boyle Jr, C. Marquardt // Annals of surgery. – 1997. – V. 226. – № 4. – P. 533–543.
4. Thompson J.S., Rochling F.A., Weseman R.A. et al. Current management of short bowel syndrome // Curr. Probl. Surg. 2012. Vol. 49, N 2. P. 52–115. DOI: https:// doi.org/10.1067/j.cpsurg.2011.10.002.
5. Wales P.W., Allen N., Worthington P., George D., Compher C., Teitelbaum D.; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. clinical guidelines: support of pediatric patients with intestinal failure at risk of parenteral nutrition-associated liver disease // JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. 2014. Vol. 38, N 5. P. 538–557. DOI: https://doi.org/10.1177/0148607114527772
6. Woodruff M.A., Hutmacher D.W. The return of a forgotten polymer – polycaprolactone in the 21st century // Prog. Polym. Sci. 2010. Vol. 35. P. 1217–1256. DOI: https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002
7. Morokov E.S., Demina V.A., Sedush N.G., Kalinin K.T., Khramtsova E.A., Dmitryakov P.V. et al. Noninvasive high-frequency acoustic microscopy for 3D visualization of microstructure and estimation of elastic properties during hydrolytic degradation of lactide and ε-caprolactone polymers // Acta Biomater. 2020. Vol. 109. P. 61–72. DOI: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.04.011
8. Петров Д.А. с соавт. Синхронное удлинение нескольких сегментов тонкой кишки с помощью биодеградируемых пружин в эксперименте / Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2020. – Т. 8. – No 4. – С. 16–28.
9. Rouch J.D., Huynh N., Scott A. et al. Scalability of an endoluminal spring for distraction enterogenesis // J. Pediatr. Surg. 2016. Vol. 51. P. 1988–1992.
10. Hosseini H.S., Taylor J.S., Wood L.S.Y., Dunn J.C.Y. Biomechanics of small intestine during distraction enterogenesis with an intraluminal spring // J. Mech. Behav. Biomed. Mater. 2020. Vol. 101. Article ID 103413. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103413

СОЗДАНИЕ ИННОВАЦИОННОГО СПОСОБА КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ РОГОВИЧНОЙ СЛЕПОТЫ, ВЫЗВАННОЙ ПОМУТНЕНИЯМИ РОГОВИЦЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУСПЕНЗИИ «ЧИСТЫХ» КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЛЕНТИКУЛЯРНОГО БИОМАТЕРИАЛА ПОСЛЕ КЕРАТОРЕФРАКЦИОННОЙ ОПЕРАЦИИ RELEX SMILE

Организация: НИИКЭЛ – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ

Проектная команда: Повещенко О.В.[1], Черных В.В.[2], Краснер К.Ю., Суровцева М.А., Бондаренко Н.А., Ким И.И., Чепелева Е.В., Трунов А.Н., Альшевская А.А., Повещенко О.В., Черных В.В., Дулидова В.В., Черепанова Д. Л., Дмитриев Д.Д.

1. Доктор медицинских наук;
2. Доктор медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и социальная значимость помутнений роговицы в центральной оптической зоне обусловлена слепотой и инвалидизацией в том числе молодого трудоспособного населения, особенно это актуально для развивающихся стран [1]. Согласно значимому статистическому исследованию, 12,7 млн человек во всем мире находятся в листе ожидания на трансплантацию донорской роговицы. Основным методом лечения пациентов с тяжелыми поражениями роговицы является трансплантация донорской роговицы. Однако, нехватка донорских роговиц и посттрансплантационные осложнения ограничивают применение данного метода лечения. Клеточная терапия с использованием стромальных клеток роговицы человека могла бы стать альтернативным подходом лечения патологии стромы роговицы, решая ряд задач, связанных с восстановлением прозрачности, восполнением утраченной толщины роговицы, созданием «здорового клеточного микроокружения» в поврежденной ткани.

Роговица представляет собой исключительную ткань для изучения заживления ран благодаря поверхностному расположению и прозрачности, что позволяет получать изображения in vivo с использованием технологий, основанных на принципах отражения света. Новые алгоритмы лечения с использованием стромальных клеток разрабатываются научными коллективами в области регенеративной медицины по всему миру и направлены на профилактику или обращение помутнения роговицы вспять [2-5].

Клеточная терапия является перспективным направлением благодаря тому, что стволовые клетки из глазных источников способны выживать и дифференцироваться в естественных условиях в кератоциты взрослого человека, синтезировать новый коллаген, цитокины и ростовые факторы в строме реципиента. При травмах, ожогах, инфекциях и дегенеративных заболеваниях роговица теряет прозрачность, в связи с чем происходит снижение остроты зрения. Напрямую или косвенно это обусловлено снижением количества стромальных клеток в роговичной ткани, а также нарушением их функциональных свойств.

ReLEx SMILe – инновационный хирургический метод устранения миопии и миопического астигматизма, при котором осуществляется бесконтактное разделение тканей фемтосекундным лазером для создания стромальной лентикулы и последующей ее экстракции через небольшой разрез. Учитывая заинтересованность именно в передне-центральной стромальной части роговицы, где расположено сосредоточение виментин-положительных клеток, лентикулы являются уникальным, доступным и инвестиционно привлекательным источником получения «чистых» культур стромальных клеток – кератоцитов и фибробластов, ориентированных на цитодифференцировку.

Цель и задачи проекта. Главная идея (цель) проекта заключается в создании перспективного способа лечения слепоты, вызванной помутнениями роговицы воспалительно-травматической природы на основе использования суспензии стромальных клеток роговицы, выделенных из роговичных лентикул после кераторефракционной операции Relex Smile.

На пути достижения поставленной цели, нами были обозначены следующие задачи:

1. Отработать способ выделения и культивирования стромальных клеток роговицы из принципиально нового перспективного источника стромы роговицы (лентикул, полученных в ходе кераторефракционной операции Relex Smile) и изучить свойства выделенных из клеток.
2. Создать перспективную и надежную модель травматического помутнения роговицы лабораторного животного.
3. Оценить терапевтический эффект от интрастромального введения суспензии выделенных клеток в область стромальной травмы по скорости заживления раны (уменьшению посттравматического отека, восстановлению прозрачности роговиц) с использованием инструментальных методов исследования in vivo (биомикроскопия с флюоресцеиновой пробой, ОКТ-томография, денситометрия).

С 2023 года работа поддержана грантом РНФ (проект № 23-25-00020).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемые регенеративной медициной перспективные методы лечения патологии стромы могут стать новым стандартом лечения заболеваний роговицы, вызывающих помутнение в заинтересованной центральной оптической зоне. Однако для оценки безопасности и эффективности данных методов лечения требуется стабильная животная модель, в которой посттравматическое помутнение может быть зафиксировано и надежно определено с точки зрения его морфометрических и оптических свойств. Улучшение зрения зависит от улучшения светопроницаемости роговицы в центральной оптической зоне и восстановлении толщины роговицы (после исчезновения посттравматического отека), это можно отследить методами визуализации *in vivo*, что продемонстрировано в нашем исследовании. Нормализация денситометрии, которая указывает на улучшение оптической прозрачности роговицы и восстановление толщины роговицы, являются важными функциональными и морфометрическими параметрами для установления терапевтической эффективности регенеративной терапии на основе стромальных клеток.

Таким образом, представленный проект включает в себя: разработку метода выделения стромальных клеток роговицы из принципиально нового перспективного источника, создание надежной животной модели помутнения роговицы, а также оценку терапевтического эффекта от вводимых интрастромально клеточных популяций в область механической травмы роговицы. Результаты исследования показывают, что мышиная модель имитировала изменения, схожие с таковыми в роговице человека с точки зрения изменения толщины, отражательной способности, светорассеивания. Созданная модель стромального помутне-

ния может быть использована для тестирования потенциальных регенеративных подходов в клеточной инженерии, направленных на предотвращение или обращение вспять помутнения роговицы. При ятрогенно-созданном помутнении могут проходить апробацию различные терапевтические методы и подходы с дальнейшей оценкой степени восстановления прозрачности и толщины роговицы.

Материалы проекта были доложены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах 2020-2023 годов («BGRS-2020», «Актуальные проблемы офтальмологии-2020», «Sochi-Cornea 2021», «BGRS-2022», V Национальный конгресс по регенеративной медицине 2022, Международный конгресс «CRISPR-2023»). По результатам которых: Призеры Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии – 2020», г.Москва, II место (в рамках XII Съезда Общества офтальмологов России (Заседание №3 «Фундаментальных биомедицинских подходов в разработке инновационных методов лечения офтальмологической патологии»)), победители конкурса постерных докладов, прошедший в рамках международного конгресса «CRISPR-2023» (Диплом 1 степени).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Arnalich-Montiel F., Pastor S., Blazquez-Martinez A. et al. Adipose-derived stem cells are a source for cell therapy of the corneal stroma. Stem Cells. 2008; 26(2):570–579. doi: 10.1634/stemcells.2007-0653
2. Basu S., Hertsenberg A.J., Funderburgh M.L. et al. Human limbal biopsy-derived stromal stem cells prevent corneal scarring. Sci Transl Med. 2014;6(266). 266ra172
3. Basu S., Hertsenberg A.J., Funderburgh M.L. et al. Human limbal biopsy-derived stromal stem cells prevent corneal scarring. Sci Transl Med. 2014;6(266). 266ra172
4. Call M., Elzarka M., Kunesh M. et al. Therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for the treatment of congenital and acquired corneal opacity. Mol Vis. 2019;25:415-426
5. Call M., Elzarka M., Kunesh M. et al. Therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for the treatment of congenital and acquired corneal opacity. Mol Vis. 2019;25:415-426
6. Das A.V., Basu S. Indications and prognosis for keratoplasty in eyes with severe visual impairment and blindness due to corneal disease in India. Br J Ophthalmol. 2021;105(1):17-21. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315361
7. Demirayak B., Yuksel N.C., Celik O.S. et al. Effect of bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on the natural course of corneal scarring after penetrating injury. Experimental Eye Research. 2016;151:227–235. doi: 10.1016/j.exer.2016.08.011
8. De Miguel M.P., Fuentes-Julian S., Blazquez-Martınez A. et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. Current Molecular Medicine. 2012;12:574–591. doi: 10.2174/156652412800619950
9. Du Y., Carlson E.C., Funderburgh M.L., Birk D.E. et al. Stem cell therapy restores transparency to defective murine corneas. Stem Cells. 2009;27:1635–1642. doi: 10.1002/stem.91
10. Espandar L., Bunnell B., Wang G.Y et al. Adipose-derived stem cells on hyaluronic acid-derived scaffold: a new horizon in bioengineered cornea. Archives of Ophthalmology. 2012; 130:202–208. doi: 10.1001/ archopthalmol.2011.1398
11. Fini M.E.. Keratocyte and fibroblast phenotypes in the repairing cornea. Prog Retin Eye Res. 1999; 18(4): 529-551. doi: 10.1016/s1350-9462(98)00033-0
12. Fini M.E. Keratocyte and fibroblast phenotypes in the repairing cornea. Prog Retin Eye Res. 1999; 18(4): 529-551. doi: 10.1016/s1350-9462(98)00033-0

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ СКРИНИНГА РАКА ЖЕЛУДКА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Пономаренко В.А.[1]

1. Аспирант кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одним из превалирующих направлений в сфере здравоохранения является снижение смертности населения трудоспособного возраста от онкологических заболеваний в соответствии с Указом Президента Российской Федерации № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период 2024 года».

На сегодняшний день распространенность рака желудка, заболеваемость и смертность при данной патологии продолжают занимать лидирующие позиции. Согласно статистике Международного агентства исследований рака (проект GLOBOCAN), рак желудка занимал пятое место в Российской Федерации и мире по заболеваемости, смертность – третье место [1].

Это связано прежде всего с инфицированностью подтвержденным канцерогеном *Helicobacter pylori (H. pylori)* и ее патогенетически обусловленным влиянием на слизистую оболочку желудка. Как указывается в материалах консенсуса Маастрихт VI и в основных положениях согласительного совещания Российской гастроэнтерологической ассоциации, около 90% случаев рака желудка связано с *H. pylori* [2, 3]. Глобальная распространенность инфекции *H. pylori* составляет 43,1%, в России – 38,8% [4,5].

Во-вторых, большое значение имеет развитие предраковых состояний в соответствии с каскадом Корреа, в том числе ассоциированных с *H. pylori*, а именно атрофического гастрита, желудочно-кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии/дисплазии слизистой оболочки желудка.

Онкоскрининг в Российской Федерации в настоящее время проводится согласно приказу Минздрава России № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» и включает в себя проведение видеоэзофагогастродуоденоскопии (ВЭГДС) мужчинам, женщинам старше 45 лет 1 раз в 3 года на втором этапе диспансеризации при подозрении на злокачественные новообразования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [6].

Исходя из этого, онкоскрининг направлен на раннее выявление, а не на профилактику рака желудка. Из-за инвазивного характера ВЭГДС вовлеченность в скрининг рака желудка в рамках диспансеризации крайне низкая и не превышает 10%. В связи с чем использование неинвазивных методов диагностики атрофии слизистой оболочки желудка, в частности серологического скрининга (пепсиноген I и II, гастрин-17), и неинвазивных методов диагностики хеликобактерной инфекции, в частности ^{13}C-уреазного дыхательного теста, определение IgG-антител к трем и более антигенам микроорганизма, является интересом отечественного здравоохранения, так как способствует сохранению здоровья граждан Российской Федерации.

Хорошо спланированное клиническое исследование по скринингу рака желудка, реализованное в первичном звене здравоохранения, в России отсутствует.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель исследования: оценить диагностическую ценность неинвазивного скрининга предраковых заболеваний желудка

Инициальным исследованием проекта является выполнение клинического анализа крови для исключения признаков системной воспалительной реакции и анемии, проведение ^{13}С-уреазного дыхательного теста (при выявлении инфекции – эрадикационная терапия *H. pylori* и контрольный тест через четыре недели по окончании курса) и проведение «серологической биопсии» (пепсиноген 1 и 2, гастрин-17, антитела к *H. pylori*) в рамках популяционного скрининга (N = 200). Набор лиц для скрининга будет проходить среди здоровых добровольцев старше 18 лет. Пациентам с воспалительно-атрофическими изменениями будет проведена видеоэзофагогастродуоденоскопия (ВЭГДС) в узкоспектральном режиме (NBI), взята биопсия по OLGA для выполнения морфологического исследования.

Из исследования исключаются пациенты, принимающие ингибиторы протонной помпы в момент проведения скрининга или минимум за 14 дней до скрининга, пациенты, принимающие антибиотикотерапию в момент проведения скрининга или минимум за 3 месяца до проведения скрининга, пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее трех лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интеграция эффективного инструмента скрининга для выявления «группы риска» рака желудка в диспансеризацию взрослого населения может стать новым направлением профилактики рака желудка.

Рак желудка, один немногих видов рака человека, соответствует критериям заболевания, подлежащего скринингу:

- это распространенное заболевание,
- есть четко установленный доклинический период, в течение которого большинство случаев рака желудка развиваются в соответствии с каскадом Корреа на фоне предраковых изменений слизистой оболочки желудка,
- в сравнении со стоимостью проведения интенсивной химиотерапии запущенного рака с использованием большого количества лекарственных препаратов, скрининг экономически выгоднее.

Предложенный комплексный подход к обследованию здоровых лиц в рамках популяционного скрининга может быть внедрен среди работоспособного населения при помощи выездных медицинских бригад – среднего медицинского персонала с получением большого количества проб – более 100 за один выезд при заключении договора с работодателем. Чтобы избежать чрезмерного использования инвазивной и дорогой процедуры (ВЭГДС), существует острая необходимость в разработке поэтапного скрининга РЖ с использованием неинвазивных диагностических инструментов, способных точно определять пациентов с высоким риском РЖ (на первом этапе), с дальнейшим проведением эндоскопического обследования на оборудовании экспертного уровня у группы высокого риска РЖ (на втором этапе).

Социально-экономический интерес проекта заключается в возможности охвата скринингом населения при минимальных затратах и неинвазивном характере исследования. Финансовые затраты на использование тест-систем для 13С-уреазного дыхательного теста

и серологического скрининга ниже, чем при проведении инвазивного исследования ЭГДС и взятия мультифокальной биопсии, требующие специальных условий (квалифицированный персонал, эндоскопическая стойка экспертного класса, морфологическое исследование степени и стадии гастрита по системе OLGA), что делает метод, предложенный в проекте, более привлекательным, особенно в местах ограниченных ресурсов. В сравнении со стоимостью проведения интенсивной химиотерапии запущенного рака с использованием большого количества лекарственных препаратов, онкоскрининг рака желудка экономически выгоднее.

Помимо этого, комплаенс с пациентом повышается за счет отсутствия необходимости проведения инвазивного вмешательства, что безусловно является преимуществом данного метода.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide and Russian Federation in 2020 [accessed 19.10.2023]. Available at: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie.
2. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022 Aug 8:gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.
3. Шептулин А.А. Основные положения согласительного совещания «Маастрихт-VI» (2022) по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(5):70-74. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-70-74.
4. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Jun;8(6):553-564. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37086739.
5. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial / D. Bordin, S. Morozov, R. Plavnik [et al.] // Helicobacter. – 2022. – Vol. 27, No. 5. – P. 12924. – DOI 10.1111/hel.12924. – EDN KWJQSN.
6. Приказ Минздрава России от 27 апреля 2021 г. (ред. от 01.02.2022) N 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

СТРОМАЛЬНЫЕ КУЛЬТУРЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ ПРЕКЛИНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОДУКЦИИ ИЗВЕСТНЫХ, ПОИСКА НОВЫХ МАРКЕРОВ РАКА ПРОСТАТЫ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ АНТИРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии» Российской академии наук

Проектная команда: Попов Б.В., Рябов В.М., Родимцев А.П.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ НАИМЕНОВАНИЙ

АДТ – андроген-депривационная терапия;
АП – аденокарцинома предстательной железы;
иПК – индуцированные плюрипотентные клетки;
КР-РПЖ – кастрационно-резистентный РПЖ;
МЭФ – мышиные эмбриональные фибробласты;
НЭРП – нейроэндокринный РПЖ;
ОСК – опухолевые стволовые клетки;
ПЖ – предстательная железа;
ПСА – простат- специфический антиген;
РПЖ – рак предстательной железы;
ЦК – цитокератины;
ЦРК – циркулирующие раковые клетки;
AR – андрогенный рецептор;
Ezh2 (Enhancer Of Zeste 2) – метилтрансфераза, триметилирующая сайт Н3К27;
pRb – продукт гена RB;
PTEN (Phosphatase and tensin homolog) – гомолог фосфатазы и тензина, опухолевый супрессор;
RB - ген чувствительности к возникновению ретинобластомы; CHGA – хромогранин; PC - prostate cancer,
Syp – синаптофизин,
ККП - клеточные культуры простаты,
ОК - органоидные культуры (patient derived organoids, PDO),
ОТ-ПЦР - полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, СК - стволовые клетки,
PDX - patient derived xenografts

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболеваемость и смертность от рака предстательной железы (РПЖ) занимают лидирующие позиции среди всех онкологических заболеваний. В США в 2022 году заболеваемость РПЖ составила 27%, а смертность – 11% от всех раковых заболеваний. Выделяют латентные формы РПЖ, не требующие активной терапии, и агрессивные формы, которые в отсутствии активной терапии ведут к метастазированию и быстрой смерти. Обще-

принятым методом скрининга РПЖ является определение уровня ПСА (простат-специфический антиген) в сыворотке крови. Этот метод показывает низкую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность, а также ведет к гипердиагностике и повышенному уровню оперативного вмешательства при дремлющих формах РПЖ. Поэтому существует срочная необходимость в разработке методов неинвазивной диагностики агрессивных форм РПЖ. РПЖ возникает в форме аденокарциномы (АП), которая неопределенно долгое время может находиться в дремлющей форме или быстро переходить в агрессивную неизлечимую форму болезни. Маркеры перехода дремлющей формы РПЖ в агрессивную форму не изучены, что в значительной степени связано с отсутствием адекватной преклинической модели для изучения патогенеза заболевания. В настоящее время для изучения РПЖ используются две преклинические модели: трансплантация опухоли человека мышам (PDX) и органоидные культуры предстательной железы (PDO). Существенным недостатком обеих моделей является их высокая стоимость, связанная с необходимостью содержания линий животных или использования дорогостоящих ростовых факторов. Наши предварительные исследования показали, что культуры предстательной железы (ККП) человека на ранних пассажах сохраняют свойства исходной материнской ткани. ККП продуцируют эпителиальные маркеры базального слоя (цитокератин 5, p63), люминального слоя (цитокератин 18, андрогенный рецептор), а также опухолевые маркеры AMACR и TMPRSS2-ERG, в том случае, если они были получены из опухолевой ткани. Дополнительно, ККП продуцируют подобно материнским тканевым опухолевым клеткам белок Ezh2, который рассматривается нами как новый маркер РПЖ. Наши результаты были получены путем ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), иммуноблотинга, иммунофлюоресценции и в отношении продукции маркера РПЖ TMPRGSS2-ERG подтверждены с помощью клонирования и секвенирования продуктов ПЦР-амплификации. Мы также подтвердили данные о продукции опухолевых и эпителиальных маркеров в КПЖ в параллельных опытах на органоидных культурах (PDO). Наши результаты предполагают, что ККП могут быть использованы для оценки продукции опухолевых маркеров в клинических условиях путем флуоресцентной гибридизации (FISH), используя в качестве пробы TMPRSS2-ERG, а также для выработки персонифицированной противоопухолевой терапии.

Ожидаемые результаты и их значимость. В работе будет оценена продукция известных опухолевых (AMACR, TMPRSS2-ERG), эпителиальных (цитокератины 5, 18 – ЦК5, ЦК18) и стромальных (виментин, гладкомышечный актин – Vim, α-Sma) маркеров параллельно с новым маркером – белком Ezh2 в нормальной и опухолевой ткани предстательной железы человека и производных органоидных и клеточных культурах простаты ранних и поздних пассажей. Продукция указанных маркеров будет определена с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), иммунофлюоресценции, иммуноблотинга, клонирования и секвенирования продуктов ОТ-ПЦР. Технология органоидных культур предстательной железы (ОК-ПЖ) позволяет воспроизвести вне организма in vitro и поддерживать в течение длительного времени рост исходной ткани предстательной железы (ПЖ) путем создания условия для воспроизведения тканевых стволовых клеток. В настоящее время эта технология освоена и внедрена нами в повседневную экспериментальную практику, что позволяет сохранять, изучать, использовать для оценки эффективности противораковой терапии клетки со свойствами исходной ткани ПЖ пациентов. Оценка экспрессии опухолевых и эпителиальных маркеров в ткани ПЖ и производных органоидных и клеточных культурах даст возможность оценить эффективность культур ПЖ в качестве преклинической модели для изучения патогенеза РПЖ и эффективность его терапии, а также изучить роль белка Ezh2 в качестве нового маркера РПЖ.

Научная проблема, на решение которой направлен проект. Проект направлен на характеристику новой преклинической модели рака предстательной железы (РПЖ), которая будет использована для оценки экспрессии известных маркеров РПЖ (AMACR, TMPRSS2-ERG), поиска новых маркеров РПЖ (EZH2) и оценки эффективности персонифицированной терапии против РПЖ, включая антиандрогенные (энзалутамид, абиратерон) и ингибиторы синтеза Ezh2 (астемизол) препараты

Научная значимость проекта основана на создании новой преклиничекой модели рака предстательной железы (РПЖ), которая позволит оценивать экспрессию известных, поиск новых маркеров рака предстательной железы (РПЖ) и эффективность персонифицированной терапии РПЖ. Актуальность исследования определяется потребностью общества уменьшить затраты, связанные с диагностикой и лечением РПЖ, повысить эффективность лечения РПЖ, заболеваемость которым в развитых странах вышла в настоящее время на первое место, а смертность - на второе, среди всех онкологических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Промежуточные результаты. По результатам первого года работы были получены клеточные суспензии, белковые, и РНК-овые экстракты из опухолевой и окружающей нормальной ткани предстательной железы (ПЖ) пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии по поводу первичной карциномы предстательной железы (РПЖ). Получены и криоконсервированы ранние 2D и органоидные культуры из клеточных суспензий опухолевой и окружающей нормальной ткани ПЖ пациентов, оперированных по поводу локализованного РПЖ. С помощью ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) определена экспрессия ЦК5, p63, ЦК18, AR, EZH2, AMACR в РНК-овых тканевых, ККП и экстрактах из ОК предстательной железы.

Определен уровень продукции ЦК5, p63, ЦК18, AR, EZH2, AMACR с помощью иммуноблоттинга и иммунофлуоресценции в ранних 2D культурах позитивных и негативных по экспрессии AMACR.

Пробы опухолевой и окружающей нормальной ткани предстательной железы человека (ПЖ) были получены из операционного материала после простатэктомии по поводу РПЖ. Каждую пробу делили на три части, которые использовали 1) – для энзиматической обработки коллагеназой с целью получения одноклеточной суспензии, 2) – приготовления белкового экстракта, 3) – выделения общей РНК и получения кДНК.

Морфологическая характеристика клеток ранних и поздних клеточных пассажей ПЖ и органоидных культур из ткани ПЖ и ККП при помощи микроскопии в проходящем свете показала, что в ранних 2D ККП доминирует эпителий, который постепенно элиминируется параллельно с увеличением числа стромальных клеток. Общее количество ОК из ткани ПЖ, ранних и поздних ККП не меняется, при этом в ККП прогрессивно уменьшается число больших органоидов и появляются новые фибробластоподобные ОК, отсутствующие в органоидных культурах ткани ПЖ. Присутствие эпителия в ранних 2D культурах дает возможность предположить, что в них присутствуют стволовые клетки, из которых можно получить ОК, которые фенотипически и генетически сохраняют свойства материнской ткани. Это подтверждается нашими данными о том, что ОК возникают из ткани предстательной железы и ранних 2D культур.

Ранние ККП, культивируемые в специальной среде для стромальных клеток SCBM, первоначально состояли преимущественно из полигональных скоплений клеток, плотно прилегающих друг к другу и ко дну чашки, но также содержали небольшое количество фибробластоподобных клеток, растущих отдельно. В ходе культивирования количество

и размер полигональных скоплений клеток уменьшались. Такие клетки полностью исчезали в поздних ККП (пассажи 4-6). Напротив, количество фибробластоподобных клеток постепенно увеличивалось; в поздних ККП доминировали фибробластоподобные клетки, которые в конечном итоге формировали гомогенную мезенхимную популяцию. На 10-й день ОК, полученные из ткани предстательной железы, представляли собой однородные структуры круглой формы. Органоиды, полученные из ранних ККП, были более гетерогенными и меньшими по размеру по сравнению с ОК тканевого происхождения и содержали несколько фибробластоподобных структур с одним или двумя выростами. Некоторые ОК, полученные из поздних ККП, содержали органоиды круглой формы, которые были меньше, чем полученные из ткани предстательной железы и ранних ККП; однако они обычно включали значительное количество органоидов, подобных фибробластам, с несколькими выростами. Чтобы оценить разницу в количестве и размере ОК, полученных из разных источников, мы подсчитали количество мелких, средних и крупных органоидов круглой формы и атипичных органоидов, подобных фибробластам, используя программу ImageJ. Количественный анализ показал, что общее количество органоидов, полученных из ткани предстательной железы, а также ранних и поздних ККП, было сходным; однако ОК, полученные из ККП, были более гетерогенными, чем полученные из тканей. Они постепенно уменьшались в размерах и образовывали фибробластоподобные структуры с несколькими выростами. Общее количество таких органоидов отличалось от образца к образцу; в среднем они составляли 50% от общей популяции ОК, полученных из поздних ККП.

Мы исследовали образцы опухолевой и нормальной ткани предстательной железы на наличие онкомаркеров AMACR и EZH2 путем иммунофлуоресцентной окраски и иммуноблота. Образцы РПЖ были положительными на эти маркеры (аналогично клеткам глиобластомы человека T98G, которые служили нам положительным контролем ранее), в то время как в нормальной ткани предстательной железы они не экспрессировались.

Иммуноблот с антителами к AMACR выявлял это маркер в пробах опухолевой, но не нормальной тканей. Однако, в некоторых случаях AMACR выявлялся и в нормальной ткани, что, вероятно, могло происходить вследствие экспрессии этого маркера на низком уровне в нормальной ткани ПЖ. Интересно, что продукция метилтрансферазы Ezh2 в пробах точно соответствовала продукции AMACR и, фактически, этот белок можно было использовать в качестве маркера РПЖ. GAPDH использовался в качестве контроля равномерности нагрузки.

Мы использовали ОТ-ПЦР для оценки экспрессии базальных (ЦК5, p63) и люминальных (ЦК18, AR) эпителиальных маркеров, мезенхимных (Vim) и опухолевых маркеров (AMACR и EZH2) в ткани ПЖ, производных (ККП) и органоидных (ОК) культурах.

Все проанализированные образцы раковой и нормальной ткани предстательной железы, полученные от восемнадцати пациентов, а также полученные ОК, экспрессировали маркеры базального и люминального эпителия. В тканевых пробах с РПЖ и производных ОК экспрессировались раковые маркеры AMACR, EZH2 и TMPRSS2-ERG. В ранних ККП и ОК, полученных из них, экспрессия всех оцениваемых маркеров была сходна с таковой в тканях. В поздних ККП, полученных из раковых и нормальных тканей, а также в производных ОК, не было обнаружено никаких эпителиальных маркеров; однако все проанализированные клетки экспрессировали виментин. Кроме того, поздние ККП и ОК, полученные из РПЖ, экспрессировали AR, AMACR и EZH2 в отличие от клеточных культур, полученных из нормальной ткани предстательной железы.

Обнаружение маркеров рака эпителия в гомогенной популяции стромальных клеток было неожиданным. Чтобы подтвердить это наблюдение, мы оценили экспрессию EZH2 и AMACR в поздних ККП с использованием иммунофлуоресцентного окрашивания и об-

наружили, что поздние культуры, полученные из РПЖ, экспрессировали эти маркеры, в то время как культуры клеток, полученные из нормальной ткани предстательной железы, этого не делали. Интересно, что около 50% образцов рака простаты и полученных органоидов экспрессировали другой маркер рака, TMPRSS2-ERG, в дополнение к AMACR и EZH2. Экспрессия этого маркера была также обнаружена в ранних ККП и ОК, полученных из них.

Для проверки экспрессии гена TMPRSS2-ERG ПЦР-продукты были клонированы и секвенированы. Оказалось, что наиболее часто происходит транслокация 1 экзона TMPRSS2 и образуется рекомбинантный ген, включающий 1 экзон TMPRSS2 и 4 экзон ERG размером 180 п.о. Такая последовательность выявляется в раковой ткани ПЖ, 2D и 3D культурах. В некоторых пробах ПЖ выявляется с помощью тех же праймеров несколько продуктов ПЦР с разной молекулярной массой. Клонирование и секвенирование выявляет присутствие рекомбинантного гена размером 180 п.о. (TMP 1 экзон - ERG экзон 4), размером 251 п.о. (TMP 1 +2 экзоны - ERG экзон 4), размером 156 пар оснований (укороченный экзон 1 TMP-экзон 4 ERG). Наличие нескольких ПЦР продуктов в одной пробе происходит вследствие наличия в одной пробе РНК от нескольких опухолевых клонов, в которых возникают разные мутации.

Сравнение результатов по экспрессии онкомаркеров AMACR, EZH2 и TMPRSS2-ERG, полученных методом иммуноблоттинга, иммунофлуоресцентного окрашивания и ОТ-ПЦР, показало, что AMACR и EZH2 экспрессировались во всех локализованных образцах рака (100%) в отличие от TMPRSS2-ERG, который экспрессировался только в некоторых образцах (таблица 1). Это указывает на то, что EZH2 не может быть использован в качестве маркера перехода от дремлющего рака к агрессивному. С другой стороны, все три маркера экспрессировались в РПЖ и полученных ранних ККП, что позволяет предположить, что ранние ККП могут быть использованы в качестве доклинической модели для изучения патогенеза РПЖ.

Первичные клеточные культуры простаты (ККП) были сформированы эпителиальными клетками, которые постепенно заменялись мезенхимальными клетками, что приводило к образованию гомогенных популяций стромальных клеток на шестом пассаже. Ранние ККП (пассажи 1-3) из раковых и нормальных тканей содержали тканеспецифичные раковые и нормальные стволовые клетки соответственно, которые формировали полученные от пациентов трехмерные органоидные культуры на основе матригеля. Подобно клеткам рака предстательной железы и производным ОК, ранние ККП и ОК, полученные из них, экспрессировали раковые маркеры AMACR, TMPRSS2-ERG и EZH2. Наши результаты показывают, что ранние 2D ККП могут быть использованы в качестве доклинической модели для изучения патогенеза локализованного рака предстательной железы.

Далее планируется:

Провести тестирование 2D и 3D ОК-ПЖ 5 от пациентов с повышенным уровнем продукции AMACR, EZH2 и TMPRSS2-ERG на устойчивость к антиандрогенным препаратам (энзалутамид, абиратерон) и ингибиторам Ezh2 (астемизол).

Результаты тестирования ККП и ОК-ПЖ от 5 пациентов с РПЖ с повышенным уровнем AMACR, Ezh2 и наличием маркера TMPRSS-ERG и чувствительностью к антиандрогенным препаратам (энзалутамид, абиратерон) и ингибиторам Ezh2 (астемизол) дадут возможность подтвердить эффективность использования стромальных культур ПЖ в качестве преклинической модели для тестирования и диагностики РПЖ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. На основе полученных данных мы подготовили статью, которая вышла в International Journal of Molecular Sciences (Impact Factor 5.6). Полные выходные данные: Ryabov, V.M.; Baryshev, M.M.; Voskresenskiy, M.A.; Popov, B.V. Early Cell Cultures from Prostate Cancer Tissue Express Tissue Specific Epithelial and Cancer Markers. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 2830. https://doi.org/10.3390/ijms24032830
2. Popov, B., Ryabov, V. (2022). The retinoblastoma tumor suppressor plays different roles in localized and castration-resistant prostate cancer. Academia Letters, Article 5106. https://doi.org/10.20935/AL5106
3. В.М. Рябов, М.А. Воскресенский, Б.В. Попов «Роль опухолевого супрессора RB в развитии локализованного и кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Цитология. 2022. Т. 64. № 3. С. 208-215.
4. В. М. Рябов, А. О. Георгиева, М. А. Воскресенский, Б. К. Комяков, О. В. Рогоза, Р. В. Грозов, Я. Г. Муразов, Д. Г. Прохоров, Б. В. Попов Органоидные и первичные эпителиальные культуры предстательной железы человека показывают ключевую роль эпителиально-мезенхимного перехода в формировании тканеспецифических стромальных клеток / Цитология. // Том 63. № 4. С. 1–10. 2021г. DOI: 10.31857/S0041377121040088
5. B. Popov, N. Petrov, V. Ryabov, I. Evsyukov «p130 and pRb in the Maintenance of Transient Quiescence of Mesenchymal» /STEM CELLS INTERNATIONAL / 2020 Sep 18;2020:8883436. doi: 10.1155/2020/8883436.//Том 62. № 12. С. 867-879. 2020г. DOI: 10.31857/S0041377120120044.
6. Рябов В.М., Воскресенский М.А. «Анализ органоидных и первичных эпителиальных культур предстательной железы человека выявляет ключевую роль эпителиально-мезенхимного перехода в формировании тканеспецифических стромальных клеток». Материалы XXVIII всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2022» С.118-119.
7. В.М. Рябов, М.М. Барышев, М.А. Воскресенский, Б.В. Попов «Клетки ранних стромальных пассажей из опухолевой ткани предстательной железы и производные органоидные культуры экспрессируют тканеспецифические эпителиальные и опухолевые маркеры». Материалы «V Национального конгресса по регенеративной медицине Genes & Cells Vol. XVII, № 3, 2022» С. 201.
8. В. М. Рябов, М. М. Барышев, М. А. Воскресенский, Б. В. Попов «Клетки стромальных и производных органоидных культур предстательной железы человека экспрессируют тканеспецифические эпителиальные и опухолевые маркеры». Материалы VIII Молодежной школы-конференции по молекулярной биологии и генетическим технологиям Института цитологии РАН (11–14 октября 2022 г., Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург) ЦИТОЛОГИЯ, 2022, том 64, № 7, С. 687.
9. Рябов В.М., Воскресенский М. А. «Ранние 2D культуры клеток ткани рака предстательной железы продуцируют тканеспецифические эпителиальные и опухолевые маркеры». Материалы XXIX всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2022» С.114-116.
10. Попов Б.В., Рябов В.М., Барышев М.М., Тяпкин Н.И. «Органоидные и первичные культуры опухолевой ткани предстательной железы экспрессируют тканеспецифические эпителиальные и опухолевые маркеры». Сборник тезисов XXIV съезда фи-

зиологического общества им. И. П. Павлова. Сборник тезисов съезда. Санкт-Петербург, 2023. С. 499-500.
11. Попов БВ. 2019. Семейство Polycomb: стволовые, опухолевые стволовые клетки и рак предстательной железы. Цитология. 61(10) 1-18, DOI: 10.1134/S0041377119100055.
12. Abate-Shen C, Shen MM. 2000. Molecular genetics of prostate cancer. Genes Dev. 14 : 2410-2434, doi: 10.1101/gad.819500.
13. Alam TN, O'Hare MJ, Laczkó I et al. 2004. Differential expression of CD44 during human prostate epithelial cell differentiation. J. Histochem. Cytochem. 52 : 1083-1090, doi: 10.1369/jhc.4A6256.2004.
14. Aparicio AM, Shen L, Tapia EL et al. 2016. Combined Tumor Suppressor Defects Characterize Clinically Defined Aggressive Variant Prostate Cancers. Clin. Cancer Res. 22:1520-1530, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1259.
15. Batista LF, Pech MF, Zhong FL et al. 2011. Telomere shortening and loss of selfrenewal in dyskeratosis congenita induced pluripotent stem cells. Nature. 474 : 399-402, doi: 10.1038/nature10084.
16. Bello-DeOcampo D, Kleinman HK,Deocampo ND et al. 2001. Laminin-1 and alpha6beta1 integrin regulate acinar morphogenesis of normal and malignant human prostate epithelial cells. Prostate. 46 : 142-153, doi: 10.1002/1097-0045(20010201)46:2<142::aid-pros1018>3.0.co;2-b.
17. Beltran H, Rickman DS, Park K et al. 2011. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. Cancer Discov.1:487-495, doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0130.
18. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A et al. 2014. Aggressive variants of castration-resistant prostate cancer. Clin. Cancer Res. 20 : 2846-2850, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3309.
19. Beltran H, Prandi D, Mosquera JM et al. 2016. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. Nat. Med. 22 : 298-305, doi: 10.1038/nm.4045.
20. Bracken AP, Pasini D, Capra M et al. 2003. EZH2 is downstream of the pRB-E2F pathway, essential for proliferation and amplified in cancer. EMBO J. 22 : 5323-5335, doi: 10.1093/emboj/cdg542.
21. Bracken AP, Helin K. 2009. Polycomb group proteins: navigators of lineage pathways in cancer. Nat Rev Cancer. 9(11):773- 84, doi: 10.1038/nrc2736.
22. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA et al. 1985. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. Cancer Res. 45 : 3663-3667, PMID: 2410099.
23. Calo E, Quintero-Estades JA, Danielian PS et al. 2010. Rb regulates fate choice and lineage commitment in vivo. Nature. 466 : 1110-1114, doi: 10.1038/nature09264.
24. Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C et al. 2011. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stemlike state. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 108 : 7950-7955, doi: 10.1073/pnas.1102454108.
25. Chinnam M, Goodrich DW. 2011. RB1, development, and cancer. Curr. Top. Dev. Biol. 94 : 129-169, doi: 10.1016/B978-0-12- 380916-2.00005-X.
26. Dick FA, Goodrich DW, Sage J, Dyson NJ. 2018. Non-canonical functions of the RB protein in cancer. Nat Rev Cancer. 18(7):442-451, doi: 10.1038/s41568-018-0008-5.
27. Ding Z, Wu CJ, Chu GC et al. 2011. SMAD4-dependent barrier constrains prostate cancer growth and metastatic progression. Nature. 470 : 269-273, doi: 10.1038/nature09677.
28. Gao D, Vela I, Sboner A et al. 2014. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. Cell. 159 : 176- 187, doi: 10.1016/j.cell.2014.08.016.

29. Goldstein AS, Lawson DA, Cheng D et al. 2008. Trop2 identifies a subpopulation of murine and human prostate basal cells with stem cell characteristics. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 105 : 20882-20887, doi: 10.1073/pnas.0811411106.
30. Guo CC, Dancer JY, Wang Y et al., 2011. TMPRSS2-ERG gene fusion in small cell carcinoma of the prostate.Hum. Pathol. 1 : 11-17, doi: 10.1016/j.humpath.2010.05.026.
31. Julian LM, Vandenbosch R, Pakenham CA et al.2013. Opposing regulation of Sox2 by cell-cycle effectors E2f3a and E2f3b in neural stem cells. Cell Stem Cell. 12 : 440- 452, doi: 10.1016/j.stem.2013.02.001.
32. Kareta MS, Gorges LL, Hafeez S et al. 2015. Inhibition of pluripotency networks by the Rb tumor suppressor restricts reprogramming and tumorigenesis. Cell Stem Cell. 16 : 39-50, doi: 10.1016/j.stem.2014.10.019.
33. Karthaus WR, Iaquinta PJ, Drost J et al. 2014. Identification of multipotent luminal progenitor cells in human prostate organoid cultures. Cell. 159 : 163-175, doi: 10.1016/j.cell.2014.08.017.
34. Kawamura T, Suzuki J, Wang YV et al. 2009. Linking the p53 tumour suppressor pathway to somatic cell reprogramming. Nature. 460 : 1140-1144, doi: 10.1038/nature08311.
35. Ku SY, Rosario S, Wang Y et al. 2017. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance. Science. 355 : 78-83, doi: 10.1126/science.aah4199.
36. Lee DK, Liu Y, Liao L, Wang F, Xu J. 2014. The prostate basal cell (BC) heterogeneity and the p63-positive BC differentiation spectrum in mice. Int. J. Biol. Sci. 10 : 1007–1017, doi: 10.7150/ijbs.9997.
37. Li H, Collado M, Villasante A et al. 2009. The Ink4/Arf locus is a barrier for iPS cell reprogramming. Nature. 460 : 1136-1139, doi: 10.1038/nature08290.
38. Longworth MS, Dyson NJ. 2010. pRb, a local chromatin organizer with global possibilities. Chromosoma. 2010. 119 : 1-11, doi: 10.1007/s00412-009-0238-0.
39. Liu Q, Wang G, Li Q et al. 2019. Polycomb group proteins EZH2 and EED directly regulate androgen receptor in advanced prostate cancer. Int J Cancer. 145(2):415-426, doi: 10.1002/ijc.32118.
40. Lotan TL, Gupta NS, Wang W et al. 2011. ERG gene rearrangements are common in prostatic small cell carcinomas. Mod. Pathol. 24 : 820-828, doi: 10.1038/modpathol.2011.7.
41. Mukherji D, Omlin A, Pezaro C. 2020. Living Longer and Better with Advanced Prostate Cancer. Eur Urol. 8(3):358-359, doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.020.
42. Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K et al. 2008. Generation of induced pluripotentstem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. Nat. Biotechnol. 26 : 101-106, doi: 10.1038/nbt1374.
43. Parimi V, Goyal R, Poropatich K et al. 2014. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. Am. J. Clin. Exp. Urol. 2 : 273-285, PMID: 25606573.
44. Prins G.S., Putz O. 2008. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. Differentiation. 76 : 641–659, doi: 10.1111/j.1432-0436.2008.00277.x.
45. Puca L, Bareja R, Prandi D et al. 2018. Patient derived organoids to model rare prostate cancer phenotypes. Nat. Commun. 9 : 2404, doi: 10.1038/s41467-018-04495-z.
46. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM et al. 2015. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. Cell. 162(2):454, doi: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
47. Scheel C, Weinberg RA. 2011. Phenotypic plasticity and epithelial-mesenchymal transitions in cancer and normal stem cells? Int J Cancer. 129(10):2310-4, doi: 10.1002/ijc.26311.
48. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. 2016. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J. Clin. 66 : 7-30, doi: 10.3322/caac.21332.

49. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.
50. Signoretti S, Waltregny D, Dilks J et al. 2000. p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. Am.J. Pathol. 157 : 1769-1775, doi: 10.1016/S0002-9440(10)64814-6.
51. Strope SA, Andriole GL. 2010. Prostate cancer screening: current status and future perspectives. Nat. Rev. Urol. 7 : 487-493, doi: 10.1038/nrurol.2010.120.
52. Timms BG. 2008. Prostate development: a historical perspective. Differentiation. 76 : 565-577, doi: 10.1111/j.1432- 0436.2008.00278.x.
53. Trerotola M, Rathore S, Goel HL et al. 2010. CD133, Trop-2 and alpha2beta1 integrin surface receptors as markers of putative human prostate cancer stem cells. Am. J. Transl. Res. 2 : 135-144, PMID: 20407603.
54. Vilas JM, Ferreiros A, Carneiro M et al. 2014. Transcriptional regulation of Sox2 by retinoblastoma family of pocket proteins. Oncotarget. 6 : 2992-3002, doi: 10.18632/oncotarget.2996.
55. Vermeulen L, De Sousa EMF, van der Heijden M et al. 2010. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. Nat. Cell. Biol. 12 : 468-476, doi: 10.1038/ncb2048.
56. Verhagen AP, Ramaekers FC, Aalders TW. et al. 1992. Colocalization of basal and luminal cell-type cytokeratins in human prostate cancer. Cancer Res. 52 : 6182–6187, PMID: 1384957.
57. Yegnasubramanian S. 2016. Prostate cancer epigenetics and its clinical implications. Asian J. Androl. 18 :549–558, doi: 10.4103/1008-682X.179859.
58. Weinberg RA. 1995. The retinoblastoma protein and cell cycle control. Cell. 81 : 323–330, doi: 10.1016/0092- 8674(95)90385-2.
59. Wang Y, Hayward S, Cao M et al. 2001. Cell differentiation lineage in the prostate. Differentiation. 68 : 270-279, doi: 10.1046/j.1432-0436.2001.680414.x.
60. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. 2012. Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N. Engl. J. Med. 367 : 203-213, doi: 10.1056/NEJMoa1113162.
61. Zhu S, Zhao D, Li C, Li Q et al., 2020. BMI1 is directly regulated by androgen receptor to promote castration-resistance in prostate cancer. Oncogene, 39(1):17-29, doi: 10.1038/s41388-019-0966-4.

ЭФФЕКТИВНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ, ОРТОПЕДИИ И ХИРУРГИИ С ПЕРСПЕКТИВОЙ ИЗУЧЕНИЯ МЕТОДОМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Военный инновационный технополис «ЭРА» Министерства обороны Российской Федерации

Проектная команда: Потапов П.К.[1], Маркин И.В.[1], Журбин Е.А.[1], Хоминец И.В.[1]

1. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире конфликты чаще приобретают фрагментарный, тлеющий характер, в результате чего они становятся более трудноразрешимыми, продолжительными и уносят больше жизней. Политические, социально-экономические и проблемы милитаризации в разных государствах одного региона становятся взаимосвязанными и лишь усугубляют друг друга. Таким образом, разработка протоколов лечения раненых и пострадавших с боевыми ранениями остается актуальным вопросом хирургии и травматологии.

На основании базы данных кафедры военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, включающей в себя сведения из историй болезни 5581 раненого за вышеуказанный период времени, были проведены ретроспективные исследования летальных исходов (критерий включения) 451 раненного из общего числа, находившихся на лечении в военно-медицинских организациях [1].

Существующие стандарты в реконструктивной хирургии, травматологии и ортопедии предполагают использование собственных тканей пациента для замещения дефектов. Однако, дополнительный объем хирургического вмешательства, дополнительная травматизация и трудность позиционирования собственных тканей пациента ограничивают применение данного метода [2]. Среди других недостатков ранее применявшихся решений в костной хирургии основными являются: нехватка доноров или риск заражения в случае трансплантации, износ синтетических материалов, цитотоксичность и коррозия металлических предметов [3]. Поэтому, постоянно идет поиск новых биосовместимых материалов для решения широкого спектра клинических задач.

Революционные достижения последних десятилетий в реконструктивной хирургии – это создание и внедрение новых материалов и конструкций. Принято выделять три поколения материалов. Первое поколение – так называемые нетоксичные каркасы из биоматериалов, представляющих собой инертные структуры. На смену им пришли биоактивные материалы, на поверхности которых происходят биохимические реакции, связывающие их с окружающими тканями (второе поколение). В настоящее время активно исследуется и внедряется в клиническую практику третье поколение биоматериалов, которые дополнительно имитируют встречающиеся в природе структуры, такие как углерод-углеродные композитные материалы [4].

Современную реконструктивную хирургию опорно-двигательного аппарата трудно представить без широкого использования пластического замещения дефектов костей и суставов. Упрощение имплантации искусственных материалов, уменьшение травматичности и длительности вмешательства создали определенную альтернативу костно-пластическим

операциям. К современным материалам, используемым для замещения костной ткани, предъявляют высокие требования. Они должны быть инертны по отношению к живым тканям, не канцерогенны, иметь достаточный запас механической прочности, быть стойкими к воздействию внутренней среды организма. Немаловажное значение имеет удобство стерилизации и отсутствие значительных затрат при их производстве. Имеющиеся сегодня материалы, применяемые для замещения дефектов костей и суставов, достаточно хорошо себя зарекомендовали. Вместе с тем, возможность получения единой биомеханической системы кость-имплантат, остается до конца нерешенной. В 60-е годы в качестве искусственного материала специалисты начали применять углерод. Главное его достоинство – инертность по отношению к живым тканям. Однако, механические свойства обычного углеродного материала не позволили применять его в условиях высоких и даже умеренных механических нагрузок [5].

Значительные успехи были достигнуты коллективом Уральского научно-исследовательского института композиционных материалов (ОАО «УНИИКМ», г. Пермь). Изучены и применены в клинической практике два варианта углеродных материалов: углерод-углеродный композиционный материал и высокопористый ячеистый углерод. Впервые реализована идея протезирования проксимального отдела бедра углерод-углеродным композиционным материалом со структурой и модулем упругости, близкими к нативной кости [6]. Впервые предложен эндопротез проксимального отдела бедра из углерод-углеродного композиционного материала [7].

Было доказано, что высокопористый ячеистый углерод прорастает костной тканью, образуя прямое прочное соединение без соединительнотканной прослойки. Данное положение подтверждено микроскопическими исследованиями костно-углеродных шлифов в отраженном свете светового и электронного микроскопа. Установлено, что при высокой пористости костные балки, прорастающие имплантат, повторяют или воспроизводят структуру губчатой кости, и дифференцировать имплантат и нативную кость в отдаленном периоде не представляется возможным. Выявлено, что после удаления костных опухолей не возникает опасности гиперплазиогенного эффекта вследствие абсолютной инертности углеродных материалов. Изучено, что имплантаты из углерод-углеродного композиционного материала не уступают по своим механическим и биологическим характеристикам другим искусственным материалам [9].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Первые опыты применения углеродного композита были проведены еще в 90-е годы XX столетия. Несмотря на то, что полный цикл исследований композиционных материалов не был проведен, они уже применялись в хирургической практике [8]. У материала было выявлено множество уникальных достоинств, однако, операции проводились только по временному разрешению (с личного согласия пациента) и широкого распространения не получили.

В 2015 году все снова заговорили о «чудесных» свойствах углерод-углеродного композита, когда врач ортопед-травматолог кандидат медицинских наук Фукалов А.Ю. в прямом смысле слова «поставил на ноги» горнолыжника Сергея Красносельских после сочетанной травмы ноги.

Невзирая на положительный опыт разработки имплантов из углеродных материалов, данные медицинские изделия столкнулись с рядом сложностей, а именно:

1. Недостаточный уровень изученности влияния используемых материалов на ткани, что требует дополнительных исследований с использованием мезенхимальных клеточных линий.

2. Присутствие на рынке имплантов из традиционных материалов (титан, его сплавы и керамика) в необходимом количестве.

Возвращение интереса к имплантам из углерода вернулось с началом Специальной Военной Операции. С учетом сложившейся обстановки возросла потребность в эндопротезах и имплантах отечественного производства, в том числе и по причине того, что традиционные материалы начал потреблять военно-промышленный комплекс [10].

На основе проведенного анализа сложившейся ситуации коллективами ФГАУ «ВИТ ЭРА» Минобороны России, ОАО «УНИИКМ» (г. Пермь) и ФГБУ «ГВКГ имени Н.Н. Бурденко» Минобороны России построен дизайн исследования по изучению углерод-углеродного материала («углекон») и произведенных имплантов из данного материала с использованием методов клеточных технологий и физико-химических методов анализа. Учитывая вышеизложенное, возникает вопрос: зачем изучать новые композиционные материалы и импланты из них если ранее несколько лет назад уже изучены материалы, показывающий хороший результат?

Ответы на этот вопрос следующие:

1. Технологии не стояли на месте и ОАО «УНИИКМ» разработал новые материалы, а точнее производные от ранее разработанных материалов.

2. Разработаны новые технологии получения углерод-углеродных материалов.

3. Производственные мощности были переориентированы и переоснащены для производства новых углеродных композитов.

Поэтому, чтобы не повторять долгий путь исследований, решено ранее успешный опыт предыдущего поколения взять за основу в качестве новых исследований. А именно, отобрать и проверить новые углеродные материалы для производства имплантов следующим образом: провести культивирование мезенхимальных клеточных линий в питательных средах с диспергированными образцами углеродных материалов, методами физико-химических анализа, исследовать питательные среды до и после культивирования клеточных линий. На основе проведенных экспериментальных исследований in vitro дать оценку биосовместимости углерод-углеродных материалов. Разработанный подход позволит на раннем этапе отказаться от цитотоксичных материалов и не проводить длительные, трудоемкие и дорогостоящие доклинические исследования на лабораторных животных. В результате, исследования in vivo уже будут проводиться только на отобранных с учетом высоких биологических и физико-химических показателей образцах.

В проведенном в 2009 году исследовании на животных сроки наблюдения поведения имплантатов с углерод-углеродным композиционным материалом на организм составляли 1, 3, 6 месяцев. Через месяц после имплантации материал вызывал слабую клеточную реакцию мягких тканей как реакцию на операционную травму. Признаков воспаления не было отмечено. Впоследствии, через три месяца клеточная реакция на имплантат отсутствовала. У некоторых животных наблюдалось нагноение в области имплантата, которое отмечалось в сроки от одного до двух месяцев. В первом случае гнойный процесс был купирован вскрытием и дренированием абсцесса. Анализ макропрепаратов показал, что уже через месяц от мягких тканей имплантат был отделен тонкой соединительнотканной прослойкой. В данной серии экспериментов не было зарегистрировано ни отторжения имплантатов, ни нагноения послеоперационных ран.

Токсикологические исследования, проведенные в том же 2009 году показали, что при наблюдении за животными изменений во внешнем виде и физиологических реакциях отмечено не было. Через неделю после имплантации вокруг углеродного материала сформировалась тонкая соединительнотканная капсула без признаков воспаления. Через 4 месяца имплантаты сохраняли свою целостность, были заключены в тонкую соединительноткан-

ную капсулу, коэффициенты массы внутренних органов (тимуса, сердца, печени, почек, селезенки, легких) подопытных животных не отличались от контрольного уровня. Было установлено отсутствие мутагенного эффекта материала. Гистологическое исследование не выявило морфоструктурных изменений внутренних органов. Полученные результаты свидетельствуют об инертности углеродных материалов и отсутствии их неблагоприятного действия на организм.

Учитывая вышеизложенное, целесообразным виделось продолжить изучение углеродного композита с учетом появления новых методов исследований на современном оборудовании.

Цель проекта – разработать линию имплантатов из углерод-углеродного композита для решения задач реконструктивной травматологии, ортопедии и хирургии.

Для реализации цели проекта были поставлены и решены следующие **задачи**:

1. Разработка и производство имплантов из углерод-углеродного композитного материала.
2. Обобщение результатов оперативных вмешательств с применением имплантов из углерод-углеродных материалов в клинической практике.
3. Проведение культивирования клеточных линий в питательных средах, содержащих диспергированный углерод-углеродный материал.
4. Исследование с помощью физико-химических методов анализа питательных сред, содержащих диспергированный углерод-углеродный материал до и после культивирования клеточных линий.
5. Интерпретация результатов физико-химических исследований питательных сред, содержащих диспергированный углерод-углеродный материал до и после культивирования клеточных линий.
6. Определение (in vitro) цитотоксичности углерод-углеродных материалов.
7. Проведение доклинических исследований in vivo (местнораздражающее и общетоксическое действие) имплантов из углерод-углерода и иных материалов.

Непосредственно научной новизной данной работы является: внести технологические рекомендации в производство углеродных материалов нового поколения для дальнейшей их интеграции в медицинскую сферу в качестве имплантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в последние десятилетия появились новые материалы, которые открыли новые перспективы в имплантации. Углерод-углеродные композиты стали объектом активных исследований в этой области благодаря своим уникальным свойствам.

Во-первых, импланты из углерода обладают исключительной прочностью и жесткостью. Это качество позволяет им успешно выдерживать высокие нагрузки. Во-вторых, углеродные материалы обладают высокой устойчивостью к износу и коррозии, что значительно продлевает срок службы имплантов. В-третьих, одной из наиболее важных характеристик углерод-углеродных материалов является их биологическая совместимость. Полностью инертные и нерастворимые вещества гарантируют отсутствие реакции организма на имплант, что минимизирует возможные осложнения и побочные эффекты.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что использование углерод-углеродных материалов при имплантации доказывает их высокий потенциал в улучшении результатов операций и повышении качества жизни пациентов. Использование углеродных эндопротезов в клинической практике представляет собой одну из передовых и инновационных технологий в области медицины.

Направлениями использования результатов являются возможности применения имплантов из углерод-углеродного композиционного материала при оперативных вмешательствах, как в лечебных учреждениях Минздрава России, так и в центральных госпиталях Министерства обороны Российской Федерации.

Промежуточные результаты проекта были удостоены многократными положительными отзывами пациентов с проведенными оперативными вмешательствами с применением имплантов на основе углерода, отмечены грамотами и наградами различных конкурсов под эгидой Министерства обороны Российской Федерации, в том числе, на международных военно-технических форумах «АРМИЯ-2022» и «АРМИЯ-2023».

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Самохвалов И. М., Головко К. П., Бояринцев В. В. и др. Обоснование концепции раннего патогенетического лечения тяжелых ранений и травм // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – N 3. – С. 23-28.
2. Кульбакин Д. Е., Егорова Д. Ю., Азовский Д. И. Биоимпланты – новая тенденция в реконструктивной хирургии // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66. – N 3. – С. 228-232.
3. Lakes, R. S., Park, J. B. Biomaterials: An Introduction. – M: Springer US., Великобритания, 1992. – 394 с.
4. Chlanda A. et al. Fabrication, multi-scale characterization and in-vitro evaluation of porous hybrid bioactive glass polymer-coated scaffolds for bone tissue engineering // Materials science and engineering: C. – 2019. – Vol. 94. – P. 516-523.
5. Скрябин, В. Л. Новые углеродные материалы в реконструктивной хирургии костей и суставов: специальность 14.01.15 «Травматология и ортопедия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Скрябин Владимир Леонидович. – Пермь, 2010. – 38 с.
6. Патент № 2063729 C1 Российская Федерация, МПК A61F 2/32. эндопротез бедренной кости : № 5032533/14: заявл. 07.02.1992: опубл. 20.07.1996 / А. М. Вотинов, А. С. Денисов, Ю. А. Змеев и др.; заявитель Уральский научно-исследовательский институт композиционных материалов.
7. Патент № 2116058 C1 Российская Федерация, МПК A61F 2/36. эндопротез бедренной кости: № 97101040/14: заявл. 27.01.1997 : опубл. 27.07.1998 / Ю. К. Осоргин, В. Л. Скрябин, А. С. Денисов и др.; заявитель Пермская государственная медицинская академия.
8. Синани И. Л. и др. Углерод-углеродные материалы для ортопедии и травматологии // Российский журнал биомеханики. – 2012. – N 2. – С. 74-82.
9. Фукалов, А. Ю. Оперативное лечение переломов мыщелков большеберцовой кости с нарушением конгруэнтности суставных поверхностей: специальность 14.00.22 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Фукалов Андрей Юрьевич. – Пермь, 2006. – 118 с.
10. Перечень поручений по итогам заседания Совета по развитию гражданского общества и правам человека 7 декабря 2022 года [Электронный ресурс], 2023 г. – URL: http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/70349

РАЗРАБОТКА ПЕРЕНОСНОЙ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ МАШИНЫ ДЛЯ ПОЧЕК

Организация: «Самарский государственный медицинский университет»

Проектная команда: Преснякова Ж.О., Мякотных М.Н., Миронов А.А.[1], Рубцов А.М., Вербицкая А.А.

1. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в России осуществляется 1000 трансплантаций почки, на гемодиализе на 2023 год находится 22 400 человек. Это люди, как правило, с хронической почечной недостаточностью и терминальной стадией, то есть это потенциальные реципиенты, которые лишены возможности пересадки органа по целому ряду причин и имеют низкую продолжительность жизни. Только 4,3% получают почку из тех, кто в ней нуждается. На 2024 год планируется создание единого трансплантационного регистра, что позволит отслеживать наличие доноров и реципиентов в отдаленных друг от друга городах; планируется рост числа медицинских организаций, осуществляющих трансплантацию с 56 до 80. На данный момент в РФ используется метод хранения донорских органов: «холодовая консервация», помещение органа в пакет со льдом. Этот способ имеет множество отрицательных моментов: ограниченный срок хранения (12-18 часов); невозможность транспортировать на большие расстояния; накопление токсических веществ уже через два часа после забора из-за отсутствия внутренней очистки; высокий риск неприживаемости и отторжения; большие затраты на гемодиализ после трансплантации, анализы и лекарства; высокие расходы на раствор (680 евро на 1 использование). Переносная гипотермическая машинная перфузия почки позволит устранить дефицит донорских органов, давая возможность использования трансплантатов от ранее не используемых доноров, обеспечит термостабилизацию, циркуляцию консервирующего раствора через трансплантат, удалит продукты интоксикации и катаболические ферменты, будет доставлять энергетические субстраты трансплантату, защитит микроциркуляторное русло от коллапса, то есть увеличит сроки хранения органа и обеспечит транспортировку на дальние расстояния, улучшит качество органа и уменьшит количество неприживаемости.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цели проекта:

- Сокращение дефицита донорских органов за счет снижения требований к донорам.
- Повышение показателей выживаемости в течение года/трёх лет за счет вымывания продуктов распада и обеспечения питания почки на период трансплантации путем пульсации раствора внутри почки.
- Уменьшение рисков отторжения за счет сохранения сосудов.
- Увеличение дальности и срока транспортировки, срока хранения за счет транспортабельного бокса и постоянной перфузии раствора внутри почки.
- Возможность перевозки сразу двух почек (в зарубежных аналогах только одна).

- Российская разработка, все комплектующие в свободном доступе в России-прямое импортзамещение.
- Использование полиэтиленового проводника вместо силиконовой резины, что позволит повысить питание клеток почки.
- Использование общедоступного и широко применяемого в России раствора взамен импортных дорогих, а также уменьшение расходов раствора по сравнению с холодовой консервацией, 1 литр вместо 4-5 стоимостью 170 евро/л.

Переносная гипотермическая перфузионная машина российского производства с отечественным раствором и двумя сменными контурами позволит сократить дефицит донорских органов за счет возможности длительного хранения органа – не менее 2,5-3 дней вместо 12-18 часов, позволит транспортировать орган на дальние расстояния.

Предлагаемое решение позволит существенно уменьшить проблему неприживаемости почек и ранней смерти больного в связи с почечными заболеваниями. Уменьшатся затраты пациента на гемодиализ и количество процедур после проведенной операции. Сейчас стоимость курса гемодиализа в среднем 180 000 руб., может быть несколько курсов в год, продолжительность жизни невысокая. По результатам проведенных исследований* в больнице Freeman Hospital (Великобритания) использование перфузионной машины позволило снизить затраты на 21 604 $ на 1 пациента в год. Уменьшатся затраты пациента на лекарства, сдачу анализов и общую стоимость за лечение в больнице.

Продукт проекта – переносная гипотермическая перфузионная машина: специализированный бокс, сохраняющий необходимую пониженную температуру. Встроенный роликовый насос обеспечивает циркуляцию раствора внутри почки для непрерывного процесса очистки. Наличие датчиков давления, температуры, измерителя скорости подачи раствора для контроля состояния почки внутри машины. Мембранный фильтр для дополнительной очистки поступающего раствора. Одноразовые перфузионные контуры (место размещения почки внутри машины).

На настоящий момент аналогов переносной гипотермической перфузионной машины для почек в Российской Федерации не выявлено! За рубежом: RM3 (Waters Medical Systems, Birmingham, Alabama, USA), Kidney Assist (Organ Assist, Groningen, The Netherlands), TransMedics (Organ recovery Systems, Andover, Massachusetts, USA).

Товар сравняется со стоимостью аппарата для гемодиаза. Главными каналами сбыта будут выступления на конференциях, выставках, через сайты и рекламы/прямое сотрудничество с дистрибьюторами медицинских изделий: Дельрус, Русмедимпорт, медтехника МОСКВА, MEDEQ, Silbermann и др., а также сотрудничество напрямую с ведущими медицинскими организациями и больницами в отдаленных городах России, благодаря созданию единой базы, где можно будет увидеть регион с повышенным спросом на орган. Потенциальными клиентами будут: центр органов и тканей, центр органодонорства, банк тканей ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко», «НМИЦ Трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», ГБУЗ «НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Помимо расширения числа доноров, и как следствие, реципиентов, прибыль будет осуществлена за счет сборки машины на основе механизма аппаратов гемодиализа и зарубежной перфузионной машины для печени из наших отечественных материалов и с использованием российского раствора для перфузии почек, машина будет иметь долгий срок службы, а сменный контур будет приобретаться за небольшую дополнительную плату после каждой перфузии.

Что делаем	Срок	Ответственный
1. Отлаживание механизма работы переносной гипотермической перфузионной машины для почек с помощью специально подобранных деталей	5 месяцев	Инженер-конструктор, технолог
2. Подбор оптимального и презентабельного дизайна для привлечения клиентов на рынке продаж	2 месяца	Дизайнер
3. Конструирование перфузионной машины и установление сменных контуров с почками	5 месяцев	Инженер-конструктор, технолог

Что делаем	Срок	Ответственный
1. Проведение клинических испытаний	6 месяцев	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Центральная клиническая больница Российской академии наук
2. Презентация товара через каналы сбыта потенциальным клиентам, заранее заинтересованным в данном медицинском оборудовании	5 месяцев	Маркетолог, отдел продаж
3. Заключение договоров о сотрудничестве с дистрибьюторами медицинских изделий и напрямую с медицинскими организациями	1 год	Отдел продаж
4. Реклама оборудования на сайтах и презентация на зарубежных рынках, экспорт товара в страны с наиболее развитой трансплантологией и др. страны	1 год	Дизайнер, маркетолог, отдел продаж

Совместно с инжиниринговым центром СамГМУ уже подробно изучен механизм работы гипотермической перфузионной машины для почек; собраны необходимые данные для дальнейшего продвижения проекта, как на отечественном рынке, так и за рубежом; на средства, полученные с выигрышей грантов, произойдет дальнейшее конструирование данного медицинского оборудования и проведение необходимых клинических испытаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SOM (доступная емкость рынка) – 30 000 000 руб./год
SAM (фактическая емкость рынка) – 80 000 000 руб./год
TAM (потенциальная емкость рынка) – 150 000 000 руб./год

Стоит отметить увеличение финансирования медицинских организаций в 2023 году – 638,8 млрд. руб., по сравнению с 2018 годом – 303 млрд. руб., что обусловлено увеличением санкций на медицинское оборудование.

Начиная с 2024 года планируется расширение сети медицинских организаций, выполняющих пересадку органов. С учетом планируемого увеличения числа трансплантаций органов человека на 100 в год ежегодно предполагается привлечение по 2-3 новых региона Российской Федерации к выполнению работ по донорству и трансплантации органов человека.

Себестоимость машины – 495 500 руб.

1. Датчики давления – 5 000 руб.
2. Датчики температуры – 5 000 руб.
3. Роликовый насос – 5 000 руб.
4. Контур для почки – 1 000 руб.
5. Проводники – 445 500 руб.
6. Раствор – 17 000 руб.
7. Мембранный фильтр – 5 000 руб.
8. Измеритель скорости подачи раствора – 8 000 руб.

Стоимость машины на рынке – 1 000 000 руб., за год продажа не менее 30 шт./год.

Дополнительная прибыль за счет продажи одноразовых сменных контуров для почек – 1 шт. - 1 500 руб. и технического обслуживания машины.

Результаты применения органосохраняющих методов консервации-аппаратной перфузии почечных трансплантатов не только сравняются со стандартными донорскими, но и превзойдут их!

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. https://www.researchgate.net/profile/DerekManas2/publication/11968398_Machine_perfusion_for_kidneys_How_to_do_it_at_minimal_cost/links/59e154f8a6fdcc7154d36f05/Machine-perfusion-for-kidneys-How-to-do-it-at-minimal-cost.pdf?origin=publication_detail

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Приходченко Н.Г.[1], Бойцова Д.А.

1. Доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тема пищевой аллергии в педиатрической практике имеет наиболее актуальный характер, требующий особого внимания в педиатрическом сообществе. Согласно Клиническим рекомендациям Союза педиатров России, пищевая аллергия (ПА) – это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы – специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание – реакции смешанного типа.

Установлено, что проблема наиболее актуальна у детей первого года жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения симптомы ПА в анамнезе встречаются у 17,3% детей. Для детей первого года жизни наиболее характерны кожные и гастроинтестинальные проявления, а также их комбинации.

На сегодняшний день вопросы ранней диагностики и мониторинга аллергических заболеваний являются одними из важнейших вопросов всемирного здравоохранения, поздняя диагностика приводит к присоединению органической патологии, развитию осложнений и формированию синдромов мальабсорбции, белково-энергетической недостаточности и хронических заболеваний. В связи с этим использование методов объективной оценки тяжести проявлений имеет важное значение для своевременной постановки диагноза и дальнейшего мониторинга состояния детей на этапах элиминационной диеты и лечения. Существуют шкалы балльной оценки тяжести кожных и респираторных проявлений у детей с аллергическими заболеваниями, но до настоящего времени нет оценочной шкалы клинических гастроинтестинальных проявлений ПА у детей первого года жизни.

Научная новизна. На сегодняшний день в педиатрической практике не существует инструментов для объективной оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений у детей первого года жизни, используется субъективная оценка анамнестических данных со слов родителей или законных представителей.

Разработанная шкала балльной оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений позволит достоверно определить тяжесть состояния, производить мониторинг течения заболевания и разрабатывать алгоритмы персонифицированной терапии.

Цель проекта. Разработать калькулятор оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений у детей первого года жизни с пищевой аллергией для мониторинга течения заболевания и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Задачи проекта:

1. Разработать калькулятор оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений у детей первого года жизни с пищевой аллергией и определить критерии тяжести течения заболевания.
2. Адаптировать разработанный алгоритм оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений у детей первого года жизни для автоматического подсчета результатов.
3. Обосновать необходимость внедрения автоматизированной программы в работу практических врачей.

ВЫВОДЫ

В результате будет создана программа «Калькулятор оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений у детей первого года жизни», которая поможет подобрать адекватную тактику ведения ребенка на ранних этапах развития патологии.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Организации: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская областная клиническая больница»

Проектная команда: Протасов К.В.[1], Боковиков И.Ф.[2]

1. Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке и развитию, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики;
2. Аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики,

ВВЕДЕНИЕ

Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) инфаркт миокарда (ИМ) характеризуется чрезвычайно важной медико-социальной значимостью в связи с высоким уровнем смертности и инвалидизации пациентов. По данным федерального проекта «Борьба с ССЗ», показатели смертности от ИМ и госпитальная летальность от ИМ на 2022 год составили 33,0 человека на 100 тыс. населения и 9,5%, соответственно. После того, как установлен диагноз ИМ, самая важная проблема заключается в определении прогноза таких пациентов. Стратификация риска развития осложнений ИМ необходима для определения тактики лечебных мероприятий и сроков госпитализации, индивидуализации программ реабилитации и вторичной профилактики. У пациентов с перенесенным ИМ остается повышенным риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), возврат приступов стенокардии и внезапной сердечной смерти (ВСС) как в период госпитализации, так и в долгосрочной перспективе. Именно поэтому многочисленные исследования последних десятилетий нацелены на поиск надежных биомаркеров прогноза течения заболевания после ИМ. Большое значение уделяется оценке прогностической значимости «новых» циркулирующих биомаркеров сердечно-сосудистого риска, таких как растворимый ST2 (sST2), натрийуретические пептиды (NT-proBNP), пентраксин-3 (Ptx-3). Кроме того, предпринимались попытки изучения предсказательной ценности клеточных индексов воспаления при ИМ как наиболее простых и доступных в клинической практике циркулирующих биомаркеров. Например, было отмечено, что высокий уровень нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) имеет большую прогностическую значимость для оценки риска летальности и развития сердечной недостаточности у больных с ИМ. Внимание исследователей в последние годы привлечено к изучению новых системных показателей воспаления: индекса системного воспаления (SII) и индекса системного воспалительного ответа (SIRI) для прогнозирования развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ.

К наиболее частым коморбидным заболеваниям у пациентов с ИМ относится сахарный диабет 2-го типа (СД 2), который существенно ухудшает прогноз у данной группы пациен-

тов. Наличие СД 2 ассоциируется с наиболее высоким уровнем внутрибольничной летальности. Несмотря на значительное улучшение результатов оказания медицинской помощи пациентам с ИМ в течение последних десятилетий в общей популяции, темпы снижения уровня госпитальной летальности у пациентов при сочетании ИМ и СД 2 менее выражены. По этим причинам поиск новых диагностических маркеров прогноза у больных ИМ в сочетании СД 2 стал предметом интенсивных клинических исследований последних лет. Предпринимаются попытки создания мультимаркерных моделей прогноза у пациентов с СД 2 в рамках формирования метаболомного подхода к диагностике и лечению. Многочисленные исследования показали, что СД 2 – это провоспалительное состояние. В этой связи в ряде работ изучалась предсказательная ценность клеточных индексов воспаления при СД 2. Оказалось, что высокий уровень НЛО отражает вероятность развития макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2.

Возможности оценки прогноза у пациентов с ИМ в сочетании с СД 2 с помощью циркулирующих биомаркеров изучены недостаточно.

В литературе отсутствуют данные о комплексном применении клеточных индексов воспаления и биомаркеров сердечно-сосудистого риска для прогнозирования краткосрочных и долгосрочных исходов у больных с ИМ и СД 2. Отсутствуют общепризнанные модели стратификации риска больных ИМ с сопутствующим СД 2. Вс е это и определило цель создания данного проекта.

Научная новизна. Впервые будут разработаны математические модели прогнозирования неблагоприятных исходов с использованием клеточных индексов воспаления и биомаркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИМ и СД 2.

Главная идея проекта. Изучить возможности использования циркулирующих биомаркеров сердечно-сосудистого риска и воспаления у пациентов с инфарктом миокарда с подъ емом сегмента ST электрокардиограммы и сахарным диабетом 2 типа для разработки автоматизированных систем прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2, перенесших инфаркт миокарда.

Задачи проекта. На ретроспективном этапе исследования у пациентов с ИМ и СД 2 рассчитать клеточные индексы воспаления и провести анализ ассоциаций с госпитальной летальностью.

1. Определить концентрацию биомаркеров сердечно-сосудистого риска и рассчитать клеточные индексы воспаления у пациентов с ИМ и СД 2 при поступлении и оценить их изменения через 48-72 часа после госпитализации.
2. Сравнить содержание биомаркеров сердечно-сосудистого риска и клеточных индексов воспаления при поступлении и через 48-72 часа после госпитализации в группах пациентов с ИМ в сочетании с СД 2 и без него.
3. Оценить взаимосвязи изучаемых биомаркеров и их динамики с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных ИМ и СД 2 при долгосрочном наблюдении.
4. Создать математические модели прогнозирования госпитальной летальности и отдаленных исходов пациентов с ИМ и СД 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании все протестированные биомаркеры сердечно-сосудистого риска и воспаления показали многообещающий потенциал для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с инфарктом миокарда и СД 2.

Направления использования результатов. Полученные данные позволят оптимизировать стратификацию риска пациентов с СД 2 и с перенес енным ИМ и индивидуализировать подходы к реабилитации, вторичной профилактике и диспансерному наблюдению.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. National Project “Healthcare” (In Russ.) Национальный проект “Здравоохранение” https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie.
2. Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. Biomed Res Int. 2020 Jan 17;2020:2018035. doi: 10.1155/2020/2018035. PMID: 32016113; PMCID: PMC6988690.
3. Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Д. Ф. Гареева, А. Ф. Хамитова, И. А. Лакман [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 24-31. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3948. – EDN MWETFZ.
4. Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, Sepehrvand N, Movasagpoor A, Rahmatvand N, Rezazadeh Saatloo M, Ahmadi M, Nader ND. The predictive Value of Total Neutrophil Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting In-hospital Mortality and Complications after STEMI. J Cardiovasc Thorac Res. 2014;6(1):35-41. doi: 10.5681/jcvtr.2014.007. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24753830; PMCID: PMC3992730.
5. Dziedzic E. A. et al. Investigation of the associations of novel inflammatory biomarkers—Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)—With the severity of coronary artery disease and acute coronary syndrome occurrence // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Т. 23. – №. 17. – С. 9553.
6. Han K. et al. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention //Annals of medicine. – 2022. – Т. 54. – №. 1. – С. 1667-1677.
7. Rawshani A. et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes //New England Journal of Medicine. – 2018. – Т. 379. – №. 7. – С. 633-644.
8. Milazzo V. et al. Diabetes mellitus and acute myocardial infarction: impact on short and long-term mortality //Diabetes: from Research to Clinical Practice: Volume 4. – 2021. – С. 153-169.
9. Bauters C, Lemesle G, de Groote P, Lamblin N. A systematic review and meta-regression of temporal trends in the excess mortality associated with diabetes mellitus after myocardial infarction. Int J Cardiol. 2016 Aug 15;217:109-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.182. Epub 2016 May 4. PMID: 27179900.
10. Jianglan Long et al. Long, J., Yang, Z., Wang, L. et al. Metabolite biomarkers of type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord 20, 174 (2020)
11. Barbu E. et al. Inflammation as a precursor of atherothrombosis, diabetes and early vascular aging //International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Т. 23. – №. 2. – С. 963.
12. Tsai J. C. R. et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus //Diabetes/metabolism research and reviews. – 2007. – Т. 23. – №. 2. – С. 111-118.

13. Zhang C, Chen H, Cui S, Lin Y, Liang Y, Zhao P, Wang C, Xu S, Peng X, Chen H, Wang L, Zhao D, Zhang M, Hu D, Lou Y, Hu F. Platelet-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Their Dynamic Changes with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study in China. Endocr Res. 2022 Aug-Nov;47(3-4):138-152. doi: 10.1080/07435800.2022.2127757. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36163006.
14. Активность процессов системного воспаления, иммунореактивности и оксидативного стресса у пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа / А. С. Воробьев, Л. В. Коваленко, И. А. Урванцева [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 203.
15. Ефремова, Л. С. Связь альдостерона, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухоли-альфа с ремоделированием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом / Л. С. Ефремова, Л. В. Васильева, Е. В. Гостева // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 587-595. – DOI 10.34883/PI.2022.14.5.005.
16. Роль инсулинорезистентности, адипокинового, липидного, провоспалительного статусов в оценке риска развития сахарного диабета через год от начала инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Л. В. Квиткова, О. Л. Барбараш, А. А. Хмелевская [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 6-12. – DOI 10.35177/1994-5191-2019-4-6-12.
17. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров / А. Ф. Хамитова, И. А. Лакман, Р. Р. Ахметвалеев [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 14-20. – DOI 10.18087/cardio.2020.3.2593.
18. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow / А. С. Журавлев, А. В. Азаров, С. П. Семитко, Д. Г. Иоселиани // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 99-105. – DOI 10.18087/cardio.2021.2.n1175.
19. С-реактивный белок и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска и эхокардиографическими индикаторами сердечной недостаточности: результаты исследования «Узнай свое сердце» в г. Архангельске / О. А. Миролюбова, А. В. Кудрявцев, Э. О. Семчугова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 9. – С. 68-75. – DOI 10.18087/cardio.2020.9.n975.
20. Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение / Н. А. Мусихина, Т. И. Петелина, А. И. Костоусова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 11-16. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3726.
21. Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Д. Ф. Гареева, А. Ф. Хамитова, И. А. Лакман [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 24-31. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3948.
22. Айдумова, О. Ю. Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза у пациентов с инфарктом миокарда и синдромом старческой астении старше 70 лет / О. Ю. Айдумова, Ю. В. Щукин, А. Н. Ковальская // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S7. – С. 37.

23. Прогностическое значение биомаркеров NT-probnp и sst2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Н. М. Калашникова, Д. Н. Зайцев, А. В. Говорин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 40-49. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5216.
24. Клинико-биохимические маркеры прогрессирования коронарной кальцификации после планового коронарного шунтирования / О. Л. Барбараш, Д. Ю. Седых, В. В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 12. – С. 11-18. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4446.
25. Чаулин, А. М. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение / А. М. Чаулин, П. Д. Дуплякова, Д. В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S3. – С. 62-69. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4061.
26. Новые биологические марк еры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбоэмболией л егочной артерии / А. А. Подлипаева, И. С. Муллова, Т. В. Павлова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S4. – С. 38-45. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4202.
27. Возможности использования экспресс-тестов NT-probnp и sst2 у пациентов с острым инфарктом миокарда / В. В. Рябов, Е. В. Кручинкина, Е. В. Вышлов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 59-64. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5379.
28. Роль растворимого ST2 в краткосрочном прогнозировании острой сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / О. С. Донирова, К. В. Протасов, Б. А. Дониров, Е. В. Батунова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 74-80. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4308.
29. Маркеры кальцификации и отдаленные результаты развития коронарного атеросклероза после коронарного шунтирования / Е. М. Стахнева, Е. В. Каштанова, А. В. Кургузов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 8. – С. 9-13. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4450.
30. Отдаленные сердечно-сосудистые события в зависимости от биомаркерного профиля у пациентов с инфарктом миокарда / А. Ф. Хамитова, Ш. З. Загидуллин, И. А. Лакман [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 24-31. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-3-24-31.
31. Ассоциации генетических вариантов генов ангиотензиногена и рецептора I ангиотензина II с биомаркерами углеводного и липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и артериальной гипертензии у жителей Дагестана / М. З. Саидов, С. Н. Маммаев, Г. М. Магадова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С. 24-34. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4549.
32. Лямина, С. В. Персонализированный подход в терапии больных с артериальной гипертензией: фокус на прогностические биомаркеры / С. В. Лямина, С. В. Калиш, Н. П. Лямина // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 79-87. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5017.
33. Роль сывороточного NGAL в оценке госпитального прогноза у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В. Н. Каретникова, А. В. Осокина, М. В. Евсеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 61-67. – DOI 10.15829/1560-4071-2015-06-61-67.
34. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне са-

харного диабета 2 типа / Д. А. Лебедев, Е. А. Лясникова, А. А. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – С. 70-78. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3967.

35. Маркеры ремоделирования кости в оценке репаративной регенерации грудины у пациентов с нарушениями углеводного обмена после коронарного шунтирования / А. М. Гусакова, Г. Г. Насрашвили, О. А. Трубачева [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 47-53. – DOI 10.18087/cardio.2021.2.n1432.
36. Оценка динамики уровня сывороточных маркеров ремоделирования сосудистого русла у больных артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, на фоне 12-месячного лечения периндоприлом А / Е. А. Привалова, Ю. Н. Беленков, Ю. А. Данилогорская [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 1. – С. 24-31. – DOI 10.18087/cardio.2022.1.n1890.
37. Диастолическая дисфункция и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / М. А. Манукян, А. Ю. Фальковская, И. В. Зюбанова [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 8. – С. 11-18. – DOI 10.18087/cardio.2022.8.n1706.
38. Ефремова, Л. С. Связь альдостерона, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухоли-альфа с ремоделированием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом / Л. С. Ефремова, Л. В. Васильева, Е. В. Гостева // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 587-595. – DOI 10.34883/PI.2022.14.5.005.
39. Клиническая и диагностическая значимость уровня биомаркеров атеротромбоза и нестабильности гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией / Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 178-195. – DOI 10.34883/PI.2020.12.2.004.
40. Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз / М. А. Коротина, И. Г. Починка, А. А. Фролов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 15-21. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4239.
41. Селиверстова, Д. В. Инфаркт миокарда у женщин репродуктивного возраста: факторы риска, клиническая картина, прогноз / Д. В. Селиверстова, С. С. Якушин // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 9. – С. 55-61. – DOI 10.18087/cardio.2020.9.n1125.
42. Калашников, В. Ю. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа. Как учесть все нюансы в выборе терапии? / В. Ю. Калашников, М. С. Мичурова // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 1. – С. 78-86. – DOI 10.18087/cardio.2021.1.n1148.
43. Цыганкова, О. В. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / О. В. Цыганкова, В. В. Веретюк, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 5. – С. 146-152. – DOI 10.18087/cardio.2020.5.n840.
44. Коморбидность при инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью / М. В. Зыков, В. В. Кашталап, И. С. Быкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 87-94. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3427.

45. Wu Y. et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for myocardial infarction //Frontiers in cardiovascular medicine. – 2021. – Т. 7. – С. 617277.
46. Liang W., dong Ye D. The potential of adipokines as biomarkers and therapeutic agents for vascular complications in type 2 diabetes mellitus //Cytokine & growth factor reviews. – 2019. – Т. 48. – С. 32-39.
47. Winzap P. et al. Diabetes and baseline glucose are associated with inflammation, left ventricular function and short-and long-term outcome in acute coronary syndromes: role of the novel biomarker Cyr 61 //Cardiovascular diabetology. – 2019. – Т. 18. – №. 1. – С. 1-10.
48. Wong Y. K. et al. High-sensitivity troponin I and B-type natriuretic peptide biomarkers for prediction of cardiovascular events in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus //Cardiovascular diabetology. – 2019. – Т. 18. – С. 1-12.
49. Ferreira J. P. et al. Red cell distribution width in patients with diabetes and myocardial infarction: an analysis from the EXAMINE trial //Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2021. – Т. 23. – №. 7. – С. 1580-1587.
50. Wittenbecher C. et al. Plasma N-glycans as emerging biomarkers of cardiometabolic risk: a prospective investigation in the EPIC-Potsdam Cohort Study //Diabetes Care. – 2020. – Т. 43. – №. 3. – С. 661-668.
51. Berezin A. E. Prognostication of clinical outcomes in diabetes mellitus: Emerging role of cardiac biomarkers //Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2019. – Т. 13. – №. 2. – С. 995-1003.
52. Liu H. et al. Cardiorenal protection with SGLT2 inhibitors in patients with diabetes mellitus: from biomarkers to clinical outcomes in heart failure and diabetic kidney disease //Metabolism. – 2022. – Т. 126. – С. 154918.
53. Berezin A. E., Berezin A. A. Adverse cardiac remodelling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers //Disease Markers. – 2020. – Т. 2020.
54. Chen Y. et al. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction //Postgraduate medical journal. – 2019. – Т. 95. – №. 1122. – С. 210-216.
55. Suceveanu A. I. et al. NLRP3 inflammasome biomarker—could be the new tool for improved cardiometabolic syndrome outcome //Metabolites. – 2020. – Т. 10. – №. 11. – С. 448.
56. Bostan M. M. et al. Post-Myocardial Infarction Ventricular Remodeling Biomarkers—The Key Link between Pathophysiology and Clinic //Biomolecules. – 2020. – Т. 10. – №. 11. – С. 1587.
57. Brunton-O'Sullivan M. M. et al. Examining variation and temporal dynamics of extracellular matrix biomarkers following acute myocardial infarction //Biomarkers in Medicine. – 2022. – Т. 16. – №. 3. – С. 147-161.
58. Tan Y. et al. Plasma trimethylamine N-oxide as a novel biomarker for plaque rupture in patients with ST-segment–elevation myocardial infarction //Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2019. – Т. 12. – №. 1. – С. e007281.
59. Lubrano V. et al. Emerging biomarkers of oxidative stress in acute and stable coronary artery disease: levels and determinants //Antioxidants. – 2019. – Т. 8. – №. 5. – С. 115.
60. Jiskani S. A., Singh D. Platelets indices as biomarkers of glycemic control and progression of complications in patients of diabetes mellitus Type II //Journal of Haematology and Stem Cell Research. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 21-24.
61. Domenico T. et al. Salivary biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction: A systematic review //International Journal of Cardiology. – 2023. – Т. 371. – С. 54-64.

62. Valensi P., Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: diagnostic challenge in type 2 diabetes //Herz. – 2019. – Т. 44. – №. 3. – С. 210-217.3
63. Lucci C. et al. Prognostic impact of admission high-sensitivity C-reactive protein in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus //Cardiovascular Diabetology. – 2020. – Т. 19. – №. 1. – С. 1-13.
64. Zelniker T. A. et al. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium–glucose co□transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE□TIMI 58 //European journal of heart failure. – 2021. – Т. 23. – №. 6. – С. 1026-1036.
65. Makaju H. S. et al. Association of Apolipoprotein B/Apolipoprotein AI Ratio with Cardio Metabolic Risk Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus //Cardiology: Open Access. – 2023. – Т. 8. – №. 2. – С. 30-39.
66. Horiuchi Y. et al. Biomarkers enhance discrimination and prognosis of type 2 myocardial infarction //Circulation. – 2020. – Т. 142. – №. 16. – С. 1532-1544.
67. Garcia-Osuna A. et al. Risk Assessment after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Can Biomarkers Improve the Performance of Clinical Variables? //Journal of clinical medicine. – 2022. – Т. 11. – №. 5. – С. 1266.
68. Zagidullin N. et al. Combining novel biomarkers for risk stratification of two-year cardiovascular mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction //Journal of clinical medicine. – 2020. – Т. 9. – №. 2. – С. 550.
69. Ramzi Z. S. N-Terminal Prohormone Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Biomarker for the Risk of Complications in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis //Laboratory Medicine. – 2023. – Т. 54. – №. 4. – С. 339-351.
70. Kahles F. et al. Glucagon-like peptide 1 levels predict cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction //European heart journal. – 2020. – Т. 41. – №. 7. – С. 882-889.
71. Ferreira J. P. et al. Multi-proteomic approach to predict specific cardiovascular events in patients with diabetes and myocardial infarction: findings from the EXAMINE trial // Clinical Research in Cardiology. – 2021. – Т. 110. – С. 1006-1019.
72. Sia C. H. et al. Optimal glucose, HbA1c, glucose-HbA1c ratio and stress-hyperglycaemia ratio cut-off values for predicting 1-year mortality in diabetic and non-diabetic acute myocardial infarction patients //Cardiovascular Diabetology. – 2021. – Т. 20. – С. 1-14.
73. Berezin A. E., Berezin A. A. Circulating cardiac biomarkers in diabetes mellitus: a new dawn for risk stratification—a narrative review //Diabetes Therapy. – 2020. – Т. 11. – №. 6. – С. 1271-1291.
74. Falcão F. et al. Carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute myocardial infarction //Scientific reports. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 11016.
75. Wong Y. K. et al. High-sensitivity troponin I and B-type natriuretic peptide biomarkers for prediction of cardiovascular events in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus //Cardiovascular diabetology. – 2019. – Т. 18. – С. 1-12.
76. Aziz F. et al. Short-and long-term mortality prediction after an acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in Asians: A machine learning approach //PloS one. – 2021. – Т. 16. – №. 8. – С. e0254894.
77. Jha D. et al. Prognostic role of soluble ST 2 in acute coronary syndrome with diabetes // European Journal of Clinical Investigation. – 2018. – Т. 48. – №. 9. – С. e12994.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ОКТ-КОНТРОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОСТРУКТУРЫ И КРОВООБРАЩЕНИЯ В СЛОЯХ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЕЕ РАСТЯЖЕНИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Птушко С.С., Шестакова С.А.

ВВЕДЕНИЕ

1. Синдром короткой кишки: орфанное заболевание, нерешенная социальная и клиническая проблема. Синдром короткой кишки (СКК) представляет собой симптомокомплекс нарушенного пищеварения, обусловленный уменьшением всасывательной поверхности тонкой кишки и проявляющийся кишечной недостаточностью различной степени выраженности (мальдигестия и мальабсорбция), что приводит к развитию прогрессирующей недостаточности питания и различным поливисцеральным нарушениям [1]. Согласно европейским данным, частота СКК, с необходимостью полного парентерального питания, составляет 2-3 случая на миллион человек в год [34]. В странах Европейского союза частота встречаемости СКК у детей составляет 25 на 100 000 живорожденных и 358 на 100 000 среди недоношенных. В целом наблюдается увеличение числа зарегистрированных пациентов с СКК: ведущий центр по реабилитации пациентов с СКК в Дании сообщил, что число пациентов за последнее десятилетие увеличилось в 2 раза [3].

В РФ не существует единого регистра данной группы пациентов. Однако СКК включен в Перечень орфанных заболеваний Минздрава России от 06.02.2023 [4] и таким образом признан «редким патологическим состоянием, которое без лечения приводит к смерти или инвалидизации больного» и имеет частоту около 10 случаев на 100 000 населения. Сравнительная редкость заболевания и тяжелая клиническая картина – основные причины множества нерешенных проблем: высокая стоимость препаратов для парентерального питания пациентов с СКК, отсутствуют разработанные для коррекции и лечения кишечной недостаточности лекарственные средства. Лечение СКК, как и других орфанных заболеваний, относится к категории дорогостоящих [5]. Финансовое обеспечение пациентов с СКК с учетом затрат на лекарственные препараты, расходные материалы для парентерального питания и смеси для питания составляют в среднем в месяц на ребенка до 3 лет около 230 000 руб., для взрослого пациента – около 300 000 руб. [6]. По этой и ряду других причин эффективность и результаты лечения пациентов с СКК нельзя считать удовлетворительными [8]. Летальность среди пациентов с СКК варьирует от 11 до 40 % [7]. Наиболее значимые предикторы летального исхода среди пациентов с СКК – водно-электролитные нарушения, прогрессирующая полинутриентная недостаточность, инфекции. На качество жизни пациентов оказывают негативное влияние холелитиаз, гипероксалатурия и нефролитиаз, рецидивирующие инфекции, фиброз печени и т.д. [9].

Парентеральное питание не является оптимальным методом решения проблемы СКК, поскольку не позволяет на современном этапе своего развития избежать тяжелых осложнений и полностью заменить дефицитную функцию тонкой кишки [10]. Осознание пациентами необходимости пожизненного парентерального питания приводит к росту депрессии

и тревожности, в связи с чем в команду врачей привлекают психологов и психиатров [11]. У пациентов с СКК, получающих парентеральное питание, высок риск тяжелых осложнений: катетер-ассоциированного сепсиса, катетериндуцированного венозного тромбоза, метаболического повреждения печени и т.д. [12].

Несовершенство технологий парентерального питания обуславливает актуальность хирургических методов удлинения короткой тонкой кишки. Тяжесть клинической картины, качество и продолжительность жизни пациента с СКК прежде всего зависят от длины резидуальной (сохраненной после резекции) тонкой кишки [13].

Наиболее высок риск клинически значимого синдрома кишечной недостаточности у больных с длиной резидуальной тонкой кишки менее 100 см [14].

2. Традиционные хирургические методы увеличения длины функционирующей тонкой кишки у пациентов с СКК – операции, направленные на увеличение площади контакта между слизистой оболочкой тонкой кишки и кишечным содержимым, а также замедление кишечного транзита. К последним относят создание антиперистальтических сегментов тонкой кишки, создание искусственных клапанов или карманов из петель тонкого кишечника. Подобные хирургические вмешательства на аутологичной резидуальной кишке, при относительной эффективности, ассоциированы с повышенным риском кишечной непроходимости, энтероколита, гиперфагии, метаболического ацидоза, запора с выраженным бактериальным ростом в кишечнике и т.д. [15].

В настоящее время наиболее эффективными методами хирургического лечения СКК являются следующие операции: продольное кишечное удлинение (Longitudinal intestinal lengthening and tailoring – LILT) и последовательная поперечная энтеропластика (serial transverse enteroplasty – STEP) [16]. Важно отметить, что использование приведенных операций ограничивается условием – производится только на дилатированном участке тонкой кишки диаметром не менее 5 см.

В работе, опубликованной в 2006 году Bianchi [17], результаты со средним периодом наблюдения 6 лет показали, что 13 из 18 пациентов смогли отказаться от парентерального питания и перейти на энтеральное. Важным достоинством LILT операции является то, что при ней не меняется ориентация оси кишки относительно мышечных слоёв, что не нарушает моторику и снижает вероятность повторного расширения тонкой кишки [17]. Однако данная методика не лишена и недостатков, например, существует риск таких осложнений, как некроз одного из новосозданных сегментов кишки, стеноз анастомоза, спаечная кишечная непроходимость, формирование свищей между удлиненными петлями кишки [18].

В 2003 году Х. Б. Ким с соавт. предложили новый способ удлинения кишечника – последовательная поперечная энтеропластика, STEP. Этот метод технически более простой по сравнению с продольным кишечным удлинением и не требует манипуляций с брыжеечными сосудами, что является несомненным преимуществом [19]. Плюс этой операции также заключается в том, что не требуется проведение энтеротомии, возможно использование асимметричного участка кишки, что подтверждают пятилетние результаты [20]. Но высок риск рецидива. Смертность пациентов после последовательной поперечной энтеропластики составила 3 из 38 пациентов [21].

Сравнение двух методик и опубликованных в литературе результатов позволяют сделать неоднозначные выводы: последовательная поперечная энтеропластика позволяет увеличить длину тонкой кишки на больший процент (STEP – удлинение в среднем на 63%-120%, LILT – 52,9-55,9%). Несмотря на это, переход на полное энтеральное питание у пациентов после LILT наблюдался значительно чаще (в среднем у 87,8%), чем при STEP [22].

Осложнений, которые встречаются при вышеописанных оперативных методиках удлинения тонкой кишки, практически лишен другой метод хирургического лечения – ал-

лотрансплантация кишки (Пересадка органов и тканей от одной особи другой особи того же биологического вида). Однако и данный метод нельзя считать оптимальным. Летальность в течение года после трансплантации тонкой кишки составляет не менее 20%, при этом качество жизни выживших пациентов меняется неоднозначно: пациенты вынуждены пожизненно получать иммуносупрессивную терапию, что приводит к повышенному риску инфекционных осложнений и сопряжено с постоянным наблюдением у врача. В целом достигнутые отдаленные результаты аллотрансплантации тонкой кишки у пациентов с СКК пока нельзя назвать удовлетворительными [23].

3. Дистракционный энтерогенез – альтернатива традиционным методам хирургического удлинения кишки? Современное состояния биомедицинской технологии. Дистракционный энтерогенез – частный случай универсальной биомедицинской технологии стимулирования восстановления тканей с помощью механического растяжения. Механическое растяжение стимулирует тканевую регенерацию и ремоделирование, усиливает локальный ангиогенез, повышает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецепторов [29]. Известно, что при механическом растяжении кишки физические стимулы преобразуются в биохимический ответ, способный повлиять на обновление клеток кишечника и на интестинальный рост, при этом в ответ на ишемию высвобождаются ангиогенные медиаторы и усиливается локальный ангиогенез. В течение 30 последних лет проведены десятки экспериментальных исследований, в которых сегменты тонкой кишки подвергают дистракции с помощью растягивающих устройств различной конструкции (нитилоновые пружины, гидравлические поршневые модели и т.д.) [24-27].

4. Оптическая когерентная томография как метод объективной оценки состояния кишечной стенки при ее дистракции. Дистракция кишечной стенки сопровождается увеличением длины кишки, ее массы и позволяет компенсировать дефицит кишечной функции. Тем не менее, остаются ключевые задачи, без решения которых экспериментальные технологии не имеют шанса на внедрение в клиническую практику. Прежде всего, необходимо принципиально повысить безопасность процедуры дистракции кишки, чтобы исключить развитие разрывов и ишемии кишечной стенки в момент растяжения [28]. Усилия по разработке моделей, определяющих уникальные параметры растяжения, исходя из индивидуальных характеристик кишечника, пока не дали клинически значимого результата [30-31]. Однако они демонстрируют актуальность выбранного нами направления оптимизации технологии дистракционного энтерогенеза – повышения безопасности метода за счет объективного мониторинга структуры и кровообращения тканей.

Для объективной оценки состояния микроструктуры и кровообращения в кишке необходима технология, обеспечивающая неразрушающую визуализацию каждого слоя кишечной стенки и сосудов диаметром 10-100 мкм. Этим требованиям отвечает оптическая когерентная томография – метод визуализации тканей, основанный на регистрации обратно рассеянного низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона. По своему принципу метод ОКТ сходен с ультразвуковым сканированием, где определение структуры ткани на различных глубинах базируется на измерении времени распространения волны от излучателя до соответствующего слоя ткани и обратно до приемника. Источником излучения служит суперлюминесцентный диод с центральной длиной волны 1310 нм, шириной спектра 100 мкм и мощностью 2 мВт. Продольное разрешение составляет 10 мкм, разрешение по глубине – 15 мкм, глубина сканирования в воздухе – 1,7 мм, скорость сканирования 20 000 А-сканов в секунду. ОКТ-устройство оснащено гибким волоконно-оптическим зондом, который заканчивается торцевым съемным объективом с внешним диаметром 8 мм. Сканирование ткани проводится контактным способом, построение одного трехмерного ОКТ изображения происходит в течение 26 секунд. Ранее проведенные исследования

показали принципиальную возможность визуализации слоев кишечной стенки и интрамуральных сосудов кишки с помощью ОКТ. Анализ полученных ОКТ-изображений позволяет оценить следующие характеристики микроструктуры кишечной стенки: 1) количество слоев стенки кишки, 2) верификация серозного, мышечного слоев и сосудов, локализованных в них, 3) наличие и выраженность признаков межмышечного отека. Ангиографические (ОКА) изображения – другой вид информации, которую можно получить, используя метод ОКТ. ОКА изображения строятся в процессе записи сигнала обратного рассеяния и представляют собой анфас (вид сверху) проекцию максимальной интенсивности ОКТ-сигнала после применения к данным ОКТ высокочастотной фильтрации. При данном способе фильтрации визуализируются места с наличием кровотока (движения эритроцитов). Места, где кровь находится в стационарном состоянии, не визуализируются. Минимальный диаметр сосудов, который можно разрешить, равен 15 мкм [32]. Размер ОКА изображений составляет 2,4×2,4 мм. Визуальная оценка ОКА изображений, как правило, включает критерии наличия/отсутствия крупных кровеносных сосудов, разветвленности сети или отдельных сосудов, а также наличие/отсутствие микрокапиллярной сети.

Диагностическая процедура мультимодальной ОКТ оптимально соответствует требованиям экстренной хирургии, так как позволяет в течение сравнительно короткого времени исследовать микроструктуру и микроциркуляцию кишечника на всем его протяжении со стороны серозной оболочки, не прибегая к транслюминальным вмешательствам и контрастам. При этом данные, получаемые с помощью мультимодальной ОКТ, включают объективные количественные параметры [33].

Гипотеза, выдвинутая нами, заключается в том, что с помощью ОКТ-контроля мы могли бы оценить степень изменения микроциркуляции слоев стенки кишки в ходе ее дистракции, предупредить микроразрывы и необратимую ишемию ткани и таким образом увеличить безопасность и эффективность метода дистракционного энтерогенеза.

Объект исследования: кишечник лабораторных животных, подверженный дистракционному энтерогенезу.

Предмет исследования: микроциркуляторные и морфо-гистологические изменения в кишке лабораторного животного, подверженной дистракционному энтерогенезу.

Цель – разработать технологию контроля морфофункциональных изменений в стенке тонкой кишки, подвергающейся дистракционному энтерогенезу, по данным прижизненной оптической когерентной томографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное пилотное исследование показало, что мультимодальная оптическая когерентная томография (ММ ОКТ), включающая функции ангиографии и эластографии, является оптимальной диагностической технологией контроля морфофункциональных изменений в стенке тонкой кишки, подвергающейся дистракционному энтерогенезу. ММ ОКТ позволяет верифицировать ранние признаки микроразрывов и ишемии дистрагируемой кишки, что значительно увеличивает безопасность дитракционного энтерогенеза.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Основы клинического питания. Материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального питания / под ред. Л. Соботки. М., 2015. 751 с.

2. Van Gossum A., Bakker H., Bozzetti F. et al. Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group // Clinical Nutrition. 1999. N 18. P. 135-140.
3. Kelly D.G., Tappenden K.A., WinklerM.F. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2014. N 38 (4). P. 427-437Трякин А.А. – М.: 2010 г. - 149 с.
4. https://minzdrav.gov.ru/documents/9731-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy
5. Общеевропейский портал по редким заболеваниям Orphanet: www.orpha.net.
6. Хасанов Расуль Ринатович, Гумеров Аитбай Ахметович, Вессель Лукас Мари СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ КОРОТКОЙ КИШКИ // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2019. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialno-ekonomicheskie-aspekty-lecheniya-detey-s-sindromom-korotkoy-kishki (дата обращения: 29.10.2023)
7. (Clinical recommendations of the Northwest Society for Enteral and Parenteral Nutrition, Interregional Association for Emergency Surgery, Russian Gastroenterological Association, Union of Rehabilitation Therapists of Russia and Russian Transplantation Society on diagnosis and treatment of short bowel syndrome-associated intestinal failure in adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):60–103.
8. Autologous gastrointestinal reconstruction: review of the optimal nontransplant surgical options for adults and children with short bowel syndrome PMID: 23087264 DOI: 10.1177/0884533612460405
9. Clinical recommendations of the Northwest Society for Enteral and Parenteral Nutrition, Interregional Association for Emergency Surgery, Russian Gastroenterological Association, Union of Rehabilitation Therapists of Russia and Russian Transplantation Society on diagnosis and treatment of short bowel syndrome-associated intestinal failure in adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(1):60–103.
10. Wu G., Jiang Yi, Zhu X. et al. Prevalence and risk factors for complications in adult patients with short bowel syndrome receiving longterm home parenteral nutrition // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2017. Vol. 26, N 4. P. 591—597; Rowe K. M., Schiller L. R. Ileostomy diarrhea: pathophysiology and management // Bayl. Univ. Med. Cent. 2020. Vol. 33, N 2. P. 218— 226. DOI: 10.1080/08998280.2020.1712926
11. Pinto-Sanchez M. I., Gadowsky S., McKenzie S. et al. Anxiety depression and quality of life improve alter one month and three months of home parenteral nutrition: a pilot study in a Canadian population // J. Canad. Assoc. Gastroenterol. 2019. Vol. 12, N 4. P. 178—185. DOI: 10.1093/jcag/gwy045
12. Лазебник Л. Б., Костюченко Л. Н. Нерешенные вопросы нутриционной поддержки в гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 2. С. 3—7.
13. Kelly D.G., Tappenden K.A., Winkler M.F. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. JPEN J Parenter Enteral Nutr.2014;38(4):427–37. DOI: 10.1177/0148607113512678
14. Szczgiel B., Jonkers-Schuitema C., Naber T. Basics in Clinical Nutrition: Nutritonal support in extensive gut resections (short bowel). Eur e-J Clin Nutr Metab. 2010;5(1):63–8. DOI: 10.1016/j.eclnm.2009.06.021
15. What do children look like after longitudinal intestinal lengthening PMID: 10532272 DOI: 10.1055/s-2008-1072259

16. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome – a systematic review of the literature / G. Frongia [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2013. – Vol. 48, № 8. – P. 1794-1805.].
17. Bianchi, A. Intestinal loop lengthening a technique for increasing small intestinal length / A. Bianchi // Journal of pediatric surgery. – 1980. – Vol. 15, № 2.– P. 145-151.
18. Experience with intestinal lengthening for the short-bowel syndrome / J.S. Thompson [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 1991. – Vol. – 26, № 6. – P. 721-724.
19. Botey M, Alastrué A, Haetta H, Fernández-Llamazares J, Clavell A, Moreno P. Long-Term Results of Serial Transverse Enteroplasty with Neovalve Creation for Extreme Short Bowel Syndrome: Report of Two Cases. Case Rep Gastroenterol. 2017 Apr 28;11(1):229-240. doi: 10.1159/000452734. PMID: 28559783; PMCID: PMC5437447.
20. Oliveira, C. Five-year outcomes after serial transverse enteroplasty in children with short bowel syndrome / C. Oliveira, N. de Silva, P.W. Wales // Journal of pediatric surgery. – 2012. – Vol. 47, № 5 – P. 931-937.
21. First report of the international serial transverse enteroplasty data registry: indications, efficacy, and complications / B.P. Modi [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2007. – Vol. 204, № 3. – P. 365-371.
22. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome – a systematic review of the literature / G. Frongia [et al.] // Journal of pediatric surgery. – 2013. – Vol. 48, № 8. – P. 1794-1805.
23. Pediatric small bowel transplantation PMID: 26262456 DOI: 10.1097/MOT.0000000000000231
24. Distraction osteogenesis and tissue engineering--new options for enhancing the implant site PMID: 12854780
25. Enterogenesis by mechanical lengthening: Morphology and function of the lengthened small intestine doi:10.1016/j.jpedsurg.2004.08.02
26. Intestinal adaptation following spring insertion into a roux limb in mice. Journal of Pediatric Surgery doi:10.1016/j.jpedsurg.2020.06.033
27. Sueyoshi R, Woods Ignatoski KM, Okawada M, Teitelbaum DH. Distraction-induced intestinal growth: the role of mechanotransduction mechanisms in a mouse model of short bowel syndrome. Tissue Eng Part A. 2014 Feb;20(3-4):830-41. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0383. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24070252; PMCID: PMC3926159
28. Hosseini HS, Dunn JCY. Biomechanical Force Prediction for Lengthening of Small Intestine during Distraction Enterogenesis. Bioengineering (Basel). 2020 Nov 7;7(4):140. doi: 10.3390/bioengineering7040140. PMID: 33171760; PMCID: PMC7711478
29. Okawada M, Maria HM, Teitelbaum DH. Distraction induced enterogenesis: a unique mouse model using polyethylene glycol. J Surg Res. 2011 Sep;170(1):41-7. doi: 10.1016/j.jss.2011.03.041. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21605872; PMCID: PMC3154514.
30. Miyasaka EA, Okawada M, Utter B, Mustafa-Maria H, Luntz J, Brei D, Teitelbaum DH. Application of distractive forces to the small intestine: defining safe limits. J Surg Res. 2010 Oct;163(2):169-75. doi: 10.1016/j.jss.2010.03.060. Epub 2010 Apr 21. PMID: 20605600; PMCID: PMC2943053.
31. Hosseini HS, Dunn JCY. Biomechanical Force Prediction for Lengthening of Small Intestine during Distraction Enterogenesis. Bioengineering (Basel). 2020 Nov 7;7(4):140. doi: 10.3390/bioengineering7040140. PMID: 33171760; PMCID: PMC7711478.
32. Рябков М.Г., Киселева Е.Б., Гладкова Н.Д., Балеев М.С., Бедерина Е.Л., Лукоянычев Е.Е., Миронов А.А., Дезорцев И.Л., Бесчастнов В.В. Роль дисфункции интрамурального сосудистого русла в развитии ишемического некроза тонкой кишки //

Новости хирургии. 2018. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-disfunktsii-intramuralnogo-sosudistogo-rusla-v-razvitii-ishemicheskogo-nekroza-tonkoy-kishki (дата обращения: 30.10.2023).

33. Глава 15. Острая мезентериальная ишемия тонкой кишки: поиск границ жизнеспособных тканей / Е. Б. Киселева, М. Г. Рябков, М. С. Балеев [и др.] // Мультимодальная оптическая когерентная томография в клинической медицине. – Москва : ФИЗМАТЛИТ, 2022. – С. 242-261. – EDN VDYEJO.
34. Buchman A.L. The Medical and surgical management of short bowel syndrome. Med. Gen. Med. Gastroenterology 2004; 6: 1–2.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»

Проектная команда: Расмагина И.А.[1], Машевский Г.А.[2], Шелякина Н.М., Бакулин И.Г.[3]

1. Ассистент
2. Кандидат технических наук, доцент
3. Доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, часто возникающие в молодом возрасте и приводящие к инвалидизации пациентов.

При ЯК поражается только слизистая оболочка толстой кишки, в отличие от БК, где в воспалительный процесс вовлечены все слои любой локализации желудочно-кишечного тракта, что чаще приводит к развитию таких осложнений как свищи, абсцессы и стриктуры [1, 2].

Согласно данным международных отчетов распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения, а БК – до 199 случаев на 100 тыс. населения. В последнее время отмечается ежегодный прирост заболеваемости ВЗК по всему миру, для ЯК составляет 5-20 случаев в год, для БК – 5-15 случаев в год на 100 тыс. населения. Лидирующими по числу больных ВЗК являются Северная Америка и Европа, однако в последнее время отмечается тенденция к росту заболеваемости и в странах с низкой распространенностью заболевания (Азия, Африка) [3-5].

Данные по эпидемиологии ЯК и БК в Российской Федерации ограничены [1, 2]. В Российской Федерации по предварительным оценкам из-за отсутствия единого статистического регистра, заболеваемость ЯК составляет 4,1 случай на 100 тыс. населения, а распространенность – 19,3-28,3 случая на 100 тыс. населения, а БК 0,8 и 3,0-4,5 случаев на 100 тыс. населения, соответственно [6].

Несмотря на растущее число новых случаев и распространенности ЯК, верификация заболевания происходит, в среднем, в течение одного года [7, 8]. По данным Северо-Западного регистра лечения ВЗК, включающем более 1000 пациентов, от момента проявления первых симптомов до верификации диагноза в среднем проходит от 1 до 1,5 года при ЯК и до 2,3 лет при БК, при этом у 20% пациентов установление диагноза занимает более четырех лет [7, 8]. При такой поздней диагностике чаще диагностируются заболевания в осложненных формах, приводящими к назначению дорогостоящих препаратов и многократным хирургическим вмешательствам [1, 2, 9]. Так, доля инвалидности среди пациентов с ВЗК составляет 31,9% при БК и 20,3% при ЯК на 2017 год в Российской Федерации, из них до 15,2% имели первую группу [9]. Общая величина экономического бремени ВЗК составила: 2460,49 млн

руб. для ЯК, 1415,40 млн руб. для БК, включающая в себя в том числе и биологические препараты, назначаемые при отсутствии эффекта от стандартной терапии. При этом средние годовые прямые и косвенные затраты в расчете на 1 пациента были выше при БК – 153 401 руб. по сравнению с 111 114 руб. для ЯК [9].

На сегодняшний день не существует универсального метода диагностики ВЗК, диагноз подтверждается на основании комплексного обследования, включающем сочетание клинико-лабораторных, эндоскопических, морфологических и радиологических данных [1, 2]. Более того, нередко возникают сложности даже у опытных клиницистов не только при разграничении ВЗК со схожими по клинической картине заболеваниями, но и в дифференциации их между собой (язвенным колитом и болезнью Крона) [1, 2], что приводит к дальнейшей задержке верификации правильного диагноза и увеличения шансов развития неблагоприятного исхода [10].

Искусственный интеллект за несколько лет стал активно использоваться в медицинской сфере, выстраиваясь в диагностические и прогностические алгоритмы. Внедрение искусственных нейронных сетей (ИНС) позволяет ускорить диагностический процесс, в то же время повышая его точность, что позволяет рассматривать их как перспективного помощника врачей в клинической практике [11].

Таким образом, необходимость повышения качества диагностического процесса для выявления ВЗК в ранние сроки и возможность внедрения новых цифровых технологий послужила основой для проведения нашего исследования.

Цели и задачи исследования. Научный проект направлен на повышение качества диагностики ВЗК, их дифференциации при анализе клинико-лабораторных данных и результатов эндоскопических и гистологических обследований пациента путем разработки математических моделей на основе использования сверточных ИНС и последующего создания СППВР.

Основной задачей, решаемой в рамках проекта, являлась разработка системы поддержки врача, предназначенной для диагностики воспалительных заболеваний кишечника. Кроме глобальной, были решены следующие частные задачи:

- разработаны модели на основе использования нейронных сетей, предназначенной для выявления и дифференциальной диагностики ВЗК путем анализа клинико-лабораторных показателей;
- разработаны модели на основе использования сверточных нейронных сетей, предназначенной для выявления и дифференциальной диагностики ВЗК путем анализа эндоскопических изображений пациента;
- разработана модель, на основе использования сверточных нейронных сетей, предназначенной для выявления и дифференциальной диагностики ВЗК путем анализа морфологических изображений пациента;
- создана база данных пациентов для системы, где хранится информация о пациентах, результатах их обследований и назначенном лечении;
- выполнена программная реализация разработанных моделей и создан графического интерфейса системы поддержки принятия решений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника – это прогрессирующие заболевания, диагностика которых сопряжена со многими трудностями. Добавление к стандартным методам исследования возможностей искусственного интеллекта может стать перспективным методом верификации ВЗК, который поможет сократить число осложнений и неэффективности тера-

пии у данной когорты пациентов. Разработанные искусственные нейронные сети позволяют выявлять ВЗК с высокой точностью при анализе клинико-лабораторных данных и морфологических изображений, а эндоскопических – с умеренной точностью. Использование данной программы может в дальнейшем являться базовой частью персонифицированного подхода к пациенту с ВЗК.

Программа может быть использована в повседневной клинической практике обучающихся аспирантов по специальностям внутренние болезни, гастроэнтерология и диетология, врачей-ординаторов, врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, эндоскопистов, морфологов, врачей общей практики, а также в многопрофильных стационарах и поликлиниках при проведении консилиумов и сложных клинических ситуациях. Более того, разработанный программный продукт позволит улучшить качество медицинской помощи для отдаленных регионов Российской Федерации, где зачастую отсутствует квалифицированный гастроэнтеролог, что не только снизит нагрузку на звено здравоохранения, но и уменьшит затраты самого пациента в связи с ускорением верификации правильного диагноза.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Язвенный колит (К51), взрослые / Ю. А. Шелыгин, В. Т. Ивашкин, Е. А. Белоусова [и др.] // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, № 1 (83). – С. 10–44.
2. Клинические рекомендации «Болезнь Крона» [Электронный ресурс] . – 2020. – Текст : электронный // Официальный интернет-портал правовой информации. – URL: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-bolezn-krona-utv-minzdravom-rossii/. Дата обращения: 12.10.2023.
3. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients / D. Simian, D. Fluxá, L. Flores [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22 (22). – P. 5267–75.
4. Gearry, R.B. IBD and Environment: Are There Differences between East and West. / R.B. Gearry. – Dig. Dis. – 2016. – Vol. 34, №1–2. – P. 84–89.
5. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease / Y. Ye, Z. Pang, W. Chen [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 8, № 12. – P. 22529–542.
6. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / О. В. Князев, Т. В. Шкурко, А. В. Каграманова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 66-73.
7. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника / И. В. Маев, Ю. А. Шелыгин, М. И. Скалинская [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 27-35.
8. Бакулин, И. Г. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки / И. Г. Бакулин, М. И. Скалинская, Е. В. Сказываева // Колопроктология. – 2022. – Т. 21, № 1(79). – С. 37-49.
9. 9. Социально-экономическое бремя воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации / В. И. Игнатьева, М. В. Авксентьева, В. В. Омельяновский, Е. В. Деркач // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 19-25.
10. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study / J. Burisch, K.H. Katsanos, D.K. Christodoulou [et al.] // J Crohns Colitis. – 2019. – Vol. 13(2). – P. 198-208.
11. Hoogenboom, S.A. Artificial intelligence in gastroenterology. The current state of play and the potential. How will it affect our practice and when? / S.A. Hoogenboom, U. Bagci, M.B. Wallace // Tech Innov Gastrointest Endosc. – 2020. – Vol. 22(2). – P. 42-47.

12. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России) / Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. - № 31(5). – С. 74-95.

РАЗРАБОТКА ТКАНЕИНЖЕНЕРНОГО СОСУДИСТОГО ИМПЛАНТАТА НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ

Организация: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова

Проектная команда: Рахманова А.А., Попов Г.И.[1]

1. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Аутологичные сосуды являются золотым стандартом, применяемым в реконструктивной сердечно-сосудистой хирургии, однако использование собственных артерий и вен пациента ограничено из-за их недостаточного количества и качества. Одной из перспектив является разработка биодеградируемого тканеинженерного сосудистого имплантата (ТИСИ). Достоинствами ТИСИ являются удобство их воспроизведения с заданными параметрами (диаметр сосуда, толщина стенки, скорость биодеградации), отсутствие на них иммунной реакции реципиента и возможность их длительного хранения. Также применение ТИСИ обеспечит решение многих проблем как для больных, так в и области снижения трудовых и финансовых затрат при устранении сердечно-сосудистых патологий.

В настоящее время в некоторых странах (Китай, Япония, Германия) также ведутся разработки биоинженерных трансплантатов. Однако результатов, позволяющих внедрить разработки в медицинскую практику на постоянной основе, достигнуто не было, ввиду разнообразных осложнений: тромбоз зоны анастомоза, аневризматическое расширение вновь сформированного сосуда и пр.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 80% смертей в России обусловлены хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), к которым относят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования, хронические болезни легких и сахарный диабет. ХНИЗ определяют уровень общей смертности в экономически развитых и развивающих странах. В группе ХНИЗ ССЗ выступают ведущей причиной смерти россиян. Экспертами ВОЗ прогнозируется рост смертности ССЗ в мире [1], [2], [3].

Целью научного проекта являлась разработка и оценка эффективности тканеинженерного сосудистого имплантата на основе комбинированной полимерной матрицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты гистологического исследования препаратов ТИСИ, имплантированных в брюшную аорту крысы, показали активно протекающие процессы интеграции матрицы в сосудистое русло. Материал обладает оптимальной пористой структурой, способствующей миграции клеток в объем нетканого имплантата, что благоприятствует быстрой интеграции имплантата в структуры живого организма.

Приведенные данные подтверждают, что материал является многообещающей перспективой для развития биоинженерных материалов для сосудистой и детской хирургии, а также травматологии. Разработанный материал может существенно снизить экономические

и трудовые издержки, с которыми сталкиваются современные медицинские учреждения. Благодаря своим неприхотливым синтетическим свойствам, ТИСИ может храниться в течение длительного времени, в отличие от нативных сосудов, которые требуют особых условий транспортировки и хранения и обычно имплантируются незамедлительно.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Здравоохранение // Федеральная служба государственной статистки. – URL: https://rosstat.gov.ru/folder/13721#
2. Иванов Д.О. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы / Д.О. Иванов, В.И. Орел, Ю.С. Александрович и др. // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – № 2. – С. 4-12. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaniya-serdechno-sosudistoy-sistemy-kak-prichina-smertnosti-v-rossiyskoy-federatsii-puti-resheniya-problemy
3. 10 ведущих причин смерти в мире // Всемирная организация здравоохранения. – 2020. – URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В СНИЖЕНИИ ВЕСА И УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Рогожкина Е.А.[1], Иванова А.А.[1]

1. Младший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в последние годы в мире наблюдается тенденция к росту числа пациентов с избыточным весом и ожирением. При сравнении с данными, полученными в 1980 году, распространенность ожирения в мире в 2015 году увеличилась вдвое, и на сегодняшний день ожирением и избыточным весом страдает примерно треть всего населения Земли. Согласно оценкам экспертов, в случае сохранения сложившейся тенденции, к 2030 году избыточный вес будут иметь 38% взрослого населения Земли, а ожирение – еще 20%. Ожирение в широком смысле можно определить как многофакторное хроническое заболевание, при котором избыточное накопление жировой ткани в теле человека ведет к ухудшению состояния здоровья, повышению риска возникновения заболеваний и их осложнений в долгосрочной перспективе, а также уменьшению продолжительности жизни. Поиск дополнительных способов коррекции нарушенного пищевого поведения является актуальной нерешенной задачей.

Блуждающий нерв (БН) функционирует как основной канал связи между мозгом и периферией и регулирует пищевое поведение и обмен веществ. Существует связь между измененной чувствительной и двигательной активностью БН и нарушением метаболической и иммунной регуляции при ожирении и метаболическом синдроме. Чувствительные нервные волокна в желудочно-кишечном тракте и портальной системе печени участвуют в передаче сигналов – об изменении уровня регуляторных молекул холецистокинина, лептина, липидов, инсулина и глюкозы – в головной мозг. Холецистокинин и лептин индуцируют активность чувствительных волокон БН и в значительной степени контролируют насыщение и регулируют пищевое поведение. Имеются экспериментальные доказательства нарушения вагусной чувствительной передачи сигналов при ожирении.

Стимуляция нервного волокна – метод нейромодуляции, при котором осуществляется прямое лекарственное или электрическое воздействие на определенные отделы нервной системы: центральную нервную систему или периферические нервы [1]. Чрескожное стимулирование нервов используется повсеместно, например, для раздражения мышц в спортивной медицине. Однако особое значение в стимуляции нервных волокон принадлежит блуждающему нерву. Десятая пара черепно-мозговых нервов является ключевой в парасимпатической системе, обеспечивая связь между головным мозгом и периферической нервной системой [1-3]. Блуждающий нерв содержит двигательные волокна, отходящие от дорсального двигательного ядра и двойного ядра. Другая часть волокон – афферентная – берет

начало в узловых ганглиях и посылает сигналы к ядру одиночного тракта ствола мозга. Нервные цепи связывают дорсальный блуждающий комплекс, ростровентральное мозговое вещество, голубое пятно, островковую кору, гипоталамус, гиппокамп и другие структуры лимбической системы, образуя центральную вегетативную сеть [3].

Впервые о стимуляции блуждающего нерва стало известно в 1938 году, когда метод стал использоваться для лечения фармакорезистентной эпилепсии. С тех пор было имплантировано более 100 000 устройств для электростимуляции блуждающего нерва [4-8].

Устройство электростимуляции вагусного нерва состоит из имплантируемого генератора импульсов, системы программирования для изменений параметров стимуляции и электрода (рисунок 1). Формирующиеся электрические сигналы идут от генератора импульсов к ветвям блуждающего нерва через электрод. Электрод и генератор составляют внутреннюю часть устройства, система программирования является внешней составляющей. Она состоит из программатора, программного обеспечения, совместимого компьютера и портативного магнита. Программное обеспечение используется врачом для считывания настроек устройства при размещении программатора над генератором импульсов. Имплантируемый генератор импульсов находится в титановом корпусе и питается одной батареей. Портативный магнит используется самим пациентом с целью активации устройства по требования, например, если пациент ощущает ауру, приближающийся эпилептический приступ. А также, напротив, для выключения устройства при развитии значительных побочных эффектов.

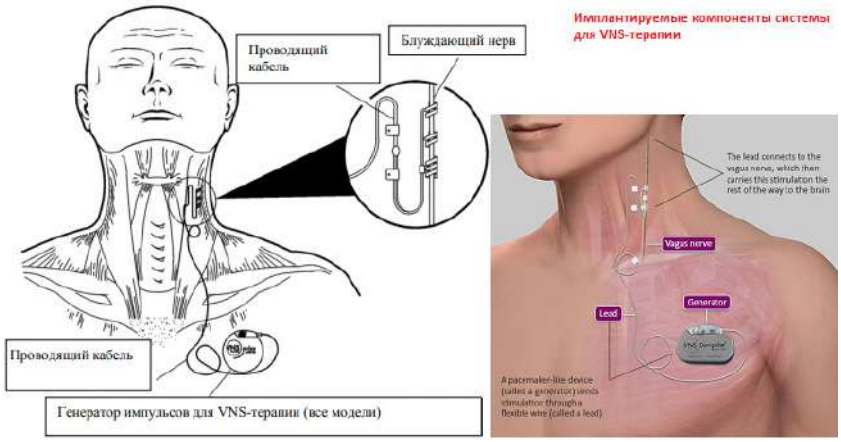


Рисунок 1 — Принцип чрескожной неинвазивной вагусной стимуляции.

В последующие годы исследователи осознали возможность применения стимуляции блуждающего нерва не только в лечении эпилепсии и депрессии, а также в течении и степени тяжести большого количества нозологий, в том числе болезни сердечно-сосудистой системы, поскольку вегетативная нервная система участвует в течении и тяжести большого количества нозологий [7,8].

Недавнее исследование показало роль ваго-вагального рефлекса при поддиафрагмальной стимуляции ветвей БН у животных с ожирением. Стимуляция в течение одного месяца подавляла потребление пищи и приводила к снижению массы тела. Одновременно снижалась симпатическая активность, увеличивалось влияние парасимпатики, что подтверждалось с помощью анализа вариабельности сердечного ритма, также повышался уровень панкреатического полипептида – суррогатного маркера эфферентной холинергической активности вагусных волокон [9-11]. Доказана эффективность постоянной стимуляции шейных ветвей блуждающего нерва с помощью имплантированного электрода и биоэлектронного интерфейса в течение 12 недель у крыс с ожирением, вызванным избыточным употреблением

жиров, и метаболическим синдромом. Неинвазивная стимуляция аурикулярной ветви БН также, как и инвазивный метод приводит к значительному снижению общего веса и содержания висцеральной жировой ткани у крыс с ожирением [12-14].

Задачи исследования:

1. Сравнить значения антропометрических данных и композиционного состава тела (вес, ИМТ, ОТ, общее содержание жира в организме, количество висцеральной жировой ткани) у лиц с ожирением исходно и на фоне вагусной чрескожной стимуляции;
2. Изучить параметры качества жизни, уровня депрессии и тревоги, особенности рациона питания пациентов с ожирением и оценить влияние чрескожной неинвазивной стимуляции на эти показатели через полгода;
3. Изучить показатели структурно-функционального ремоделирования предсердий и желудочков, показателей вариабельности ритма сердца у лиц с ожирением на фоне неинвазивной стимуляции блуждающего нерва.

Целью исследования является оценка эффективности низкочастотной чрескожной стимуляции блуждающего нерва в снижении веса, вариабельности ритма сердца, изменении субклинических показателей структурно-функционального ремоделирования миокарда и улучшении качества жизни у пациентов с ожирением.

Изучаемые **методы** и их **новизна**: в процессе работы используются комплексные, в том числе инновационные, методы по оценке изменений внутрисердечной гемодинамики, параметров вегетативной регуляции, качества жизни, метаболического профиля и характера питания на фоне чрескожной неинвазивной вагусной стимуляции. Проводится комплексный анализ висцеральной и париетальной жировой ткани, а также скелетных мышц методом ультразвук-ассистированного осмотра. Разработан оптимизированный комплексный протокол трансторакальной эхокардиографии у больных с ожирением. Выбраны оптимизированные методы количественного анализа питания у лиц с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При положительной динамике показателей, характеризующих уровень депрессии и тревоги, положительной динамике антропометрических признаков ожирения (снижение веса, ИМТ, ОТ), а также параметров структурно-функционального ремоделирования сердца метод чрескожной неинвазивной стимуляции блуждающего нерва будет признан эффективным в снижении веса и улучшении качества жизни у пациентов с ожирением.

Учитывая распространенность ожирения, осложнений данного хронического неинфекционного заболевания, поиск новых методов лечения – важная задача для снижения сердечно-сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation / V.A. Pavlov, H. Wang, C.J. Czura [et al.] // Molecular Medicine. 2003. V. 9. P. 125-134.
2. Pavlov V.A., Tracey K.J. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism // Nature Reviews. Endocrinology. 2012. V. 8. P. 743-754.
3. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years / Kuba R., Brazdil M., Kalina M. [et al.] // Seizure. 2008. V. 18. P. 269-274.

4. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS then seizure frequency reduction / Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A.S. // Epilepsia. 2009. V. 50. Iss. 5. P. 1220-1228.
5. Naritoku D.K., Terry W.J., Helfert R.W. Regional induction of fosimmunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve // Epilepsy Res. 1995. V. 22. P. 53-62.
6. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation // Epilepsia. 1990. V. 31. Iss. 2. P. 1-6.
7. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients / Elger G., Hoppe C., Falkai P. [et al.] // Epilepsy Res. 2000. V. 42. P. 203-210.
8. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces spontaneous but not induced negative thought intrusions in high worriers / Burger A.M., Van der Does W., Thayer J.F. [et al.] // Biol. Psychol. 2019. V. 142. P. 80–89.
9. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons / G. de Lartigue, C. Barbier de la Serre, E. Espero [et al.] // American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. 2011. V. 301. P. E187-E195.
10. Effective weight control via an implanted self-powered vagus nerve stimulation device / G. Yao, L. Kang, J. Li [et al.] // Nature Communications. 2018. V. 9. P. 5349.
11. Dai F., Yin J., Chen J.D.Z. Effects and mechanisms of vagal nerve stimulation on body weight in diet-induced obese rats // Obesity Surgery. 2020. V. 30. P. 948-956.
12. Vagus nerve stimulation improves cardiac function by preventing mitochondrial dysfunction in obese-insulin resistant rats / B. Samniang, K. Shinlapawittayatorn, T. Chunchai [et al.] // Scientific Reports. 2016. V. 6. P. 19749.
13. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. The vagus nerve in the neuro-immune axis: implications in the pathology of the gastrointestinal tract // Frontiers in Immunology. 2017. V. 8. P. 1452.
14. Acupuncture on obesity: clinical evidence and possible neuroendocrine mechanisms / K. Zhang, S. Zhou, C. Wang [et al.] // Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2018. V. 2018. P. 6409389.
15. Ультразвуковая диагностика висцерального ожирения / Бондаренко В.М. [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017. Т. 16. №1. С. 71-79.
16. Arterial load and ventricular-arterial coupling: physiologic relations with body size and effect of obesity / Chirinos J.A., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L. [et al.] // Hypertension. 2009. V. 54. Iss. 3. P. 558–566. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131870.
17. Effect of obesity on left atrial strain in persons aged 35-55 years (The Asklepios study) / Chirinos J.A., Sardana M., Satija V. [et al.] // American Journal of Cardiology. 2019. V. 123. Iss. 5. P. 854–861. Doi: 10.1016/j.amjcard.2018.11.035.
18. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / Reddy Y.N.V., Carter R.E., Obokata M. [et al.] // Circulation. 2018. V. 138. Iss. 9. P. 861-870. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
19. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. 2005. V. 18. Iss. 12. P. 1440–1463. Doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
20. Ремоделирование правых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца: клинико-патофизиологические корреляции / Бусленко Н.С., Бузиашвили Ю.И., Кок-

шенева И.В. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. Т. 4. №5. С. 23-31.
21. Trayhurn P., Wood I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // British Journal of Nutrition. 2004. V. 92. Iss. 3. P. 347–355. Doi: 10.1079/bjn20041213.
22. Mitroshina E.V. Состояние сердца по данным эхокардиографиuу лиц с ожирением, манифестировавшимв пубертатный период // Ожирение и метаболизм. 2011. Т. 8. №3. С. 38-45. Doi: 10.14341/2071-8713-4835.
23. Obesity paradox in pulmonary hypertension due to left ventricular systolic dysfunction / Wang L., Zhao L.P., Chen Y. [et al.] // Herz. 2021. V. 46. Iss. 6. P. 575–580. Doi: 10.1007/s00059-021-05023-4.
24. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF / Savji N., Meijers W.C., Bartz T.M. [et al.] // JACC. Heart Failure. 2018. V. 6. Iss. 8. P. 701-709. Doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.018.
25. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study / Di Salvo G., Pacileo G., Del Giudice E.M. [et al.] // European Heart Journal. 2006. V. 27. Iss. 22. P. 2689–2695. Doi: 10.1093/eurheartj/ehl163.
26. Left ventricular diastolic dysfunction without left ventricular hypertrophy in obese children and adolescents: a Tissue Doppler Imaging and Cardiac Troponin I Study / El Saiedi S.A., Mira M.F., Sharaf S.A. [et al.] // Cardiology in the Young. 2018. V. 28. Iss. 1. P. 76–84. Doi: 10.1017/S1047951117001627.
27. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography / Abduch M.C., Alencar A.M., Mathias W. Jr., Vieira M.L. // Arq. Bras. Cardiol. 2014. V. 102. Iss. 4. P. 403-412. Doi: 10.5935/abc.20140041.
28. Никифоров В.С., Никищенкова Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографиии в клинической практике // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017. Т. 13. №2. С. 248-255. Doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
29. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications / Vieira M.J., Teixeira R., Gonçalves L., Gersh B.J. // Journal of the American Society of Echocardiography. 2014. V. 27. Iss. 5. P. 463–478. Doi: 10.1016/j.echo.2014.01.021.
30. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study / Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U. [et al.] // Circulation. 2007. V. 116. Iss. 1. P. 39–48. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
31. Relationships between periventricular epicardial adipose tissue accumulation, coronary microcirculation, and left ventricular diastolic dysfunction / Nakanishi K., Fukuda S., Tanaka A. [et al.] // The Canadian Journal of Cardiology . 2017. V. 33. Iss. 11. P. 1489–1497. Doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.001.
32. Kossaify A., Nicolas N. Impact of overweight and obesity on left ventricular diastolic function and value of tissue Doppler echocardiography // Clinical Medicine Insights. Cardiology. 2013. Iss. 7. P. 43–50. Doi: 10.4137/CMC.S11156.
33. Association of low plasma adiponectin with early diastolic dysfunction / Negi S.I., Jeong E.M., Shukrullah I. [et al.] // Congestive Heart Failure (Greenwich, Conn.). 2011. V. 18. Iss. 4. P. 187–191. Doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00276.x.
34. Casaclang-Verzosa G., Gersh B.J., Tsang T.S. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation // Journal

of the American College of Cardiology. 2008. V. 51. Iss. 1. P. 1–11. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.026.
35. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease / Bailey G.W., Braniff B.A., Hancock E.W., Cohn K.E. // Annals of Internal Medicine. 1968. V. 69. Iss. 1. P. 13–20. Doi: 10.7326/0003-4819-69-1-13.
36. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation / Henry W.L., Morganroth J., Pearlman A.S. [et al.] // Circulation. 1976. V. 53. Iss. 2. P. 273–279. Doi: 10.1161/01.cir.53.2.273.
37. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен / Ионин В.А., Заславская Е.Л., Барашкова Е.И. [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27 №3S. С. 5184. Doi: 10.15829/1560-4071-2022-5184.
38. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении / Г.А. Чумакова, О.В. Гриценко, О.В. Груздева, А.В. Затеев // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27. №4. С. 4811. Doi: 10.15829/1560-4071-2022-4811.
39. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Эпикардиальное висцеральное ожирение как предиктор тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27. №3. С. 4850. Doi: 10.15829/1560-4071-2022-4850.
40. Epicardial adipose tissue and cardiovascular disease / T.H. Le Jemtel, R. Samson, K. Ayinapudi [et al.] // Current Hypertension Reports. 2019. V. 21. Iss. 5. P. 36. Doi: 10.1007/s11906-019-0939-6.
41. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2016. №4. С. 89-96.
42. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation / T.J. Wang, H. Parise, D. Levy [et al.] // JAMA. 2004. V. 292. Iss. 20. P. 2471–2477. Doi: 10.1001/jama.292.20.2471.
43. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases / A.M. Ansaldo, F. Montecucco, A. Sahebkar [et al.] // International Journal of Cardiology. 2019. V. 278. P. 254–260. Doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.089.
44. Impact of epicardial adipose tissue on cardiovascular haemodynamics, metabolic profile, and prognosis in heart failure / N.R. Pugliese, F. Paneni, M. Mazzola [et al.] // European Journal of Heart Failure. 2021. V. 23. Iss. 11. P. 1858–1871. Doi: 10.1002/ejhf.2337.
45. Epicardial adipose tissue is a robust measure of increased risk of myocardial infarction - a meta-analysis on over 6600 patients and rationale for the EPIC-ACS study / S. Hendricks, I. Dykun, B. Balcer [et al.] // Medicine. 2021. V. 100. Iss. 52. P. e28060. Doi: 10.1097/MD.0000000000028060.
46. The impact of epicardial adipose tissue in patients with acute myocardial infarction / C. Fisser, S. Colling, K. Debl [et al.] // Clinical Research in Cardiology. 2021. V. 10. Iss. 10. P. 1637–1646. Doi: 10.1007/s00392-021-01865-4.
47. Jung E.D., Chung D.S., Lee J. The correlation between visceral fat distance measured by ultrasonography and visceral fat amount by computed tomography in type 2 diabetes // Korean Diabetes Journal. 2008. V. 32. Iss. 5. P. 418-427. Doi: 10.4093/kdj.2008.32.5.418.
48. Pimanov S., Bondarenko V., Makarenko E. Visceral fat in different locations assessed by ultrasound: Correlation with computed tomography and cut-off values in patients with metabolic syndrome // Clin. Obes. 2020. V. 10. Iss. 6. P. e12404. Doi: 10.1111/cob.12404.

49. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography / F.M. Mauad, F.A. Chagas-Neto, A.C.G.S. Benedeti [et al.] // Radiol. Bras. 2017. V. 50. Iss. 3. P. 141–147. Doi: 10.1590/0100-3984.2016.0023.
50. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I.J. Neeland, R. Ross, J.P. Després [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. V. 7. Iss. 9. P. 715-725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
51. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? / E. Abergel, M. Tase, J. Bohlender [et al.] // American Journal of Cardiology. 1995. V. 75. Iss. 7. P. 498–502. Doi: 10.1016/s0002-9149(99)80589-x.
52. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study / T. Sugimoto, R. Dulgheru, A. Bernard [et al.] // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2017. V. 18. Iss. 8. P. 833–840. Doi: 10.1093/ehjci/jex140.
53. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis / F. Pathan, N. D'Elia, M.T. Nolan [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. 2017. V. 30. Iss. 1. P. 59–70.e8. Doi: 10.1016/j.echo.2016.09.007.
54. Сорвачева Т.Н., Мартинчик А.Н., Пырьева Е.А. Комплексная оценка фактического питания и пищевого статуса детей и подростков: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. 73 с. IBSN 978-5-7249-2129-9.
55. Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Швабская О.Б. Методы изучения питания: варианты использования, возможности и ограничения // Профилактическая медицина. 2021. V. 24. Iss. 8. P. 109-116. Doi: 10.17116/profmed202124081109.
56. Yoshita K. Selection of a dietary assessment method in accordance with an objective and evaluation of the results // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2015. V. 61. Suppl. S31-2. Doi: 10.3177/jnsv.61.S31.
57. Драпкина О.М., Ангарский Р.К., и соавт. Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(3):3552. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3552

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АЛЛОГЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ III СТЕПЕНИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Родионова К.Н., Макаров А.Ю., Сафонов П.А., Шабунин А.С.

ВВЕДЕНИЕ

Ожоговая травма представляет собой повреждение тканей организма, чаще всего кожи и легких, возникающее вследствие местного действия высокой температуры, химических веществ, электрического тока или ионизирующего излучения [1]. Среди всех случаев ожогов большинство вызываются термическими и химическими факторами. По данным Росстата, в 2021 году число пострадавших от термических и химических ожогов в России за период с 2005 по 2020 год выросло на 19% (с 362 800 до 430 200). Количество пациентов на 100 000 взрослого населения увеличилось на 31% (с 255 до 335) [2].

Пограничные и глубокие ожоги, в отличие от поверхностных, которые поддаются амбулаторному лечению, характеризуются длительным течением, возникающими осложнениями и приводят к высокой летальности и инвалидности. Поэтому проблема оказания качественной медицинской помощи пострадавшим с тяжелыми ожогами по-прежнему сохраняет свою актуальность.

Несмотря на широкий спектр научных разработок в области лечения ран и ожогов, отечественный рынок лекарственных средств достаточно скуден и предлагает применение инертных раневых покрытий или мазей, не имеющих в составе клеточных культур или их производных и оказывающих исключительно противомикробный и противовоспалительный эффект, что во многом ведет к продолжительному заживлению обширных дефектов.

В результате развития и совершенствования клеточной биологии сформировалась биотехнология, в основе которой лежит использование культивированных клеток человека в лечебных целях. Одним из перспективных направлений использования клеточных технологий в комбустиологии является трансплантация культивируемых in vitro аллогенных фибробластов. Аллогенные фибробласты проявляют выраженный регенеративный эффект, главным образом, при лечении ожогов ША степени, донорских ран, пересадке перфорированных кожных лоскутов [3].

Ключевой проблемой для успеха создания эффективных биоконструкций является выбор адекватного носителя для культуры клеток, способного оптимальным образом взаимодействовать с ними, а именно поддерживать их жизнедеятельность, способствовать их миграции и дифференцировке, а также заполнять значительные объемы раны [4]. Существует два пути выбора носителя для фибробластов. Первый заключается в применении монослойной культуры фибробластов на пленочных раневых покрытиях. Второй предусматривает использование суспензионной культуры фибробластов в жидкой или гелевой среде.

Данный проект предлагает исследовать биомедицинский клеточный продукт (БМКП) «Фиброгель» на основе культивированных in vitro аллогенных фибробластов, являющихся

основными элементами соединительной ткани, продуцирующих многие компоненты внеклеточного матрикса и ответственных за качественное ранозаживление, в геле гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) производства ООО «Покровский банк стволовых клеток» на модели ожога III степени у лабораторных животных. Данное исследование призвано усовершенствовать методы лечения тяжелых поражений кожи, а также улучшить исход вялотекущих раневых процессов.

Целью работы являлась оценка ранозаживляющего действия БМКП «Фиброгель» в рамках доклинических регистрационных испытаний на модели ожога III степени на лабораторных животных. В ходе работы решались следующие задачи:

1. Провести сравнительную оценку местного эффекта БМКП «Фиброгель», гелевого клеточного носителя «Натросол» и мази «Левомеколь» при лечении термического ожога на основании планиметрического, цитологического и гистоморфологического исследований.

2. На основании результатов эксперимента сделать вывод о специфическом эффекте применения БМКП «Фиброгель».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Говоря об актуальной ситуации в области клеточной терапии ожогов, стоит отметить, что разработанные на данный момент клеточные продукты главным образом состоят из аутологичных или аллогенных кератиноцитов. Продукты же на основе фибробластов выделяются гораздо более узким числом разработок, хотя стимулирующий заживление потенциал этих клеток не уступает, а возможно, и превосходит имеющийся у кератиноцитов, что расширяет перспективы исследований в данном направлении.

Несмотря на уже имеющиеся примеры потенциальных клеточных продуктов для лечения ожоговых поражений и даже зарегистрированных на зарубежном рынке [27]novel techniques for timely and full closure of full-thickness burn wounds are urgently needed. The purpose of this review is to present the current state of knowledge on the local treatment of burn wounds (distinguishing radiation injury from other types of burns, все еще существуют научные и технические проблемы, в том числе законодательного характера, требующие решения, прежде чем клеточная терапия станет эталоном в лечении ожогов. На российском рынке зарегистрированные и тем более использующиеся в комбустиологической практике клеточные продукты и вовсе отсутствуют, что увеличивает интерес к разработке отечественных аналогов.

В рамках работы была произведена сравнительная оценка ранозаживляющего действия БМКП «Фиброгель», гелевого клеточного носителя «Натросол» и мази «Левомеколь» при лечении термического ожога III степени на лабораторных животных. Сделаны следующие выводы:

1. По результатам планиметрических, цитологических и гистологических исследований «Фиброгель» показал наивысшую эффективность. Выявлены достоверные различия в размерах ран между основной и контрольными группами на всех сроках наблюдения, а к концу эксперимента группа «Фиброгеля» продемонстрировала полное закрытие дефекта. Процентное соотношение клеток воспалительного ряда и клеток нативной соединительной ткани указало на достижение регенераторного профиля цитограмм группы «Фиброгеля» к 30 суткам наблюдения, чего не наблюдалось ни в одной из контрольных групп. Сплошная эпителизация пораженных участков кожи в основной группе достигалась в течение трех дней после окончания лечения. Более того, в течение эксперимента в группе «Фиброгеля» отмечалась значительная неоваскуляризация в зоне кожного дефекта, а к концу наблюдения – переход к зрелой грануляционной ткани.

2. Применение «Фиброгеля» обеспечивает специфический местный эффект, выражающийся не только в ускоренном, но и в качественном заживлении ожоговых кожных ран.

Таким образом, результаты проведенного исследования являются предпосылкой к клиническим испытаниям клеточного продукта «Фиброгель» и дальнейшему внедрению его в комбустиологическую практику.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Петров С.В. Общая хирургия // СПб. Лань. 1999. Т. 672.
2. Смелов П. А. Н.С.Ю. Здравоохранение в России. 2021. 2021. № 1. С. 1–171.
3. Sierra-Sánchez Á. и др. Cellular human tissue-engineered skin substitutes investigated for deep and difficult to heal injuries // NPJ Regen. Med. Nature Publishing Group UK London, 2021. Т. 6, № 1. С. 35.
4. Yamada K.M., Doyle A.D., Lu J. Cell–3D matrix interactions: Recent advances and opportunities // Trends Cell Biol. Elsevier, 2022.
5. Legrand M. и др. Management of severe thermal burns in the acute phase in adults and children // Anaesth. Crit. Care Pain Med. 2020. Т. 39, № 2. С. 253–267.
6. Johnson C. Management of burns // Surg. (United Kingdom). Elsevier Ltd, 2018. Т. 36, № 8. С. 435–440.
7. Jeschke M.G. и др. Burn injury // Nat. Rev. Dis. Prim. Nature Publishing Group UK London, 2020. Т. 6, № 1. С. 11.
8. Ganon S. и др. Contribution of thermal imaging in determining the depth of pediatric acute burns // Burns. 2020. Т. 46, № 5. С. 1091–1099.
9. Vatutin Nikolai T. и др. Cardiac disorders in burn injury // Bull. Sib. Med. 2020. Т. 19, № 4. С. 198–206.
10. Даминов Ф.А., Карабаев Х.К., Хурсанов Ё.Э. ПРИНЦИПЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ (Обзор литературы) // Res. Focus. ООО «Ilm-fan va innovatsiyalar akademiyasi», 2022. Т. 1, № 3. С. 133–142.
11. Coruh A., Yontar Y. Application of split-thickness dermal grafts in deep partial- and full-thickness burns: A new source of auto-skin grafting // J. Burn Care Res. 2012. Т. 33, № 3. С. 95–101.
12. Surucu S., Turkoglu Sasmazel H. Development of core-shell coaxially electrospun composite PCL/chitosan scaffolds // Int. J. Biol. Macromol. Elsevier B.V., 2016. Т. 92. С. 321–328.
13. Fang Y. и др. Biodegradable core-shell electrospun nanofibers based on PLA and γ-PGA for wound healing // Eur. Polym. J. Elsevier, 2019. Т. 116, № April. С. 30–37.
14. Chen J. и др. Promotion of skin regeneration through co-axial electrospun fibers loaded with basic fibroblast growth factor // Adv. Compos. Hybrid Mater. Springer International Publishing, 2022. Т. 5, № 2. С. 1111–1125.
15. Yan L. и др. Epidermal stimulating factors-gelatin/polycaprolactone coaxial electrospun nanofiber: ideal nanoscale material for dermal substitute // J. Biomater. Sci. Polym. Ed. Taylor & Francis, 2021. Т. 32, № 1. С. 60–75.
16. Khalili S. и др. Cytocompatibility and Antibacterial Properties of Coaxial Electrospun Nanofibers Containing Ciprofloxacin and Indomethacin Drugs // Polymers (Basel). MDPI, 2022. Т. 14, № 13. С. 2565.
17. Lin M. и др. Synergistic Effect of Co-Delivering Ciprofloxacin and Tetracycline Hydrochloride for Promoted Wound Healing by Utilizing Coaxial PCL/Gelatin Nanofiber Membrane // Int. J. Mol. Sci. MDPI, 2022. Т. 23, № 3.

18. Límová M. Active wound coverings: bioengineered skin and dermal substitutes // Surg. Clin. Elsevier, 2010. Т. 90, № 6. С. 1237–1255.
19. Zidarič T. и др. Commercial Skin Equivalents // Function-Oriented Bioengineered Skin Equivalents: Continuous Development Towards Complete Skin Replication. Springer, 2023. С. 103–122.
20. Urciuolo F. и др. Bioengineered skin substitutes: the role of extracellular matrix and vascularization in the healing of deep wounds // J. Clin. Med. MDPI, 2019. Т. 8, № 12. С. 2083.
21. Cahn B., Lev-Tov H. Cellular-and acellular-based therapies: skin substitutes and matrices // Local Wound Care Dermatologists. Springer, 2020. С. 139–151.
22. Волков А.В. Краткий обзор коммерчески доступных клеточных продуктов для восстановления кожных покровов // Гены и клетки. Публичное акционерное общество «Институт стволовых клеток человека», 2006. Т. 1, № 4. С. 62–65.
23. Попова Л.Н. Как измеряются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран // Воронеж.-1942. 1942.
24. Кузин М.И. Раны и раневая инфекция/Кузин МИ, Костюченок БМ–М // Медицина. 1990. Т. 552.
25. Häkkinen L., Larjava H., Koivisto L. Granulation Tissue Formation and Remodeling // Oral Wound Heal. Cell Biol. Clin. Manag. 2013. С. 125–173.
26. Чепурненко М.Н., Чепурненко Д.А. Характеристики реактивных изменений клеток и тканей в раневом процессе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. ООО Научно-издательский центр Академия Естествознания, 2020. № 5. С. 63–67.
27. Domaszewska-Szostek A.P. и др. Local treatment of burns with cell-based therapies tested in clinical studies // J. Clin. Med. 2021. Т. 10, № 3. С. 1–24.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СТРУКТУР БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Романенко К.М.[1], Халидолла Н.[2], Солодилова А.В.[3], Манаева Д.А.[4], Мысина В.И.[5]

1. Ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования

2. Ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования

3. Ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования

4. Ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования

5. Ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В условиях демографического кризиса проблема репродуктивных потерь становиться не только медицинской, но и социально значимой. Частота невынашивания беременности в структуре репродуктивных неудач высока и достигает 25%. Так, по данным ВОЗ, 15 миллионов детей ежегодно рождаются преждевременно (до 37 недель), около одного миллиона умирают от осложнений, связанных с преждевременными родами. На долю недоношенных детей приходится свыше 50% мертворождений, 70-80% ранней неонатальной смертности, 60-70% детской смертности [1]. Таким образом, проблема невынашивания беременности приобретает мировое значение и становится важной социально-экономической проблемой, требующей решения уже на этапе прегравидарной подготовки.

Для практикующего врача акушера-гинеколога актуальным является внедрение в работу новых методов диагностики, лечения и профилактики репродуктивных потерь. Методы диагностики, предложенные и применяемые в настоящее время, позволяют установить факт прерывания беременности и не дают возможности прогнозировать и оценивать риски потерь беременности. Поэтому важным сегодня становится комплексное изучение маркеров невынашивания беременности и разработка на их основе высокоинформативных методов прогнозирования, которые позволят женщинам и врачам акушерам-гинекологам еще на этапе планирования беременности оценить шансы рождения здоровых детей. С переходом к персонализированной медицине важно отметить, что методы раннего прогнозирования должны быть высоко информативны, легко выполнимы, неинвазивны, экономически привлекательны как для пациента, так и для врача.

В последние годы активно изучаются морфологические картины формирования твердофазных структур биологических жидкостей человека. Метод клиновидной и краевой де-

гидратации биологических жидкостей уже сегодня широко используется в практике врачей для оценки различных патологических состояний и эффективности проводимого лечения.

Анализ биологических жидкостей человека показал, что в норме в них существует порядок, который преобразуется и фиксируется в виде определенных структур с соответствующими качественными и количественными параметрами [1]. При патологических состояниях наблюдаются значительные нарушения данного порядка, выражающиеся в потере биожидкостью способности формировать физиологические структуры [2]. В результате структуры приобретают новые признаки, которые рассматриваются как патологические [3]. Значимые для диагностики структуры устанавливаются путём сравнительного анализа фаций биологических жидкостей здоровых людей и пациентов с различными видами патологии. Статистически достоверные различия выявленных особенностей в структурах фаций позволяют относить эти особенности к маркерам той или иной патологии. В настоящее время установлены морфологические маркеры некоторых патологических заболеваний, таких как хронический колит, хронические заболевания ротовой полости, лепры, гиперпластических процессов эндометрия, хронических заболеваний почек [4].

Однако несмотря на широкое применение методов оценки твердой фазы биологических жидкостей в клинической медицине, большая часть исследований находится на стадии субъективизма в оценке результатов, что затрудняет диагностику и скрининговое применение данной технологии в работе. Весомым минусом методов является недостаточная обоснованность механизмов дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей. Поэтому в условиях персонализации актуальным становиться изучение фаций биологических жидкостей пациенток с акушерско-гинекологической патологией с их одновременным рентгеноспектральным анализом для возможного выявления объективных закономерностей в распределении основных компонентов фаций и взаимосвязей с другими лабораторно-инструментальными параметрами. В настоящее время имеются единичные публикации, где данный подход с успехом применялся с целью оценки происходящих патофизических процессов и диагностики при сердечно-сосудистой патологии [5]. Анализ патентно-научной литературы показал ограниченное количество исследований, направленных на установление причинно-следственных связей формирования морфологических структур, а также применение методов рентгеноструктурного анализа в медицине. Таким образом, для более точной диагностики в настоящее время является недостаточной визуальная оценка патологических маркеров, более перспективным становится выявление объективных закономерностей в формировании структур и их взаимосвязи с химическими и другими лабораторно-инструментальными параметрами. Формирование баз данных структурных маркеров невынашивания беременности с оценкой химической составляющей позволит создать более точные методы диагностики (оценки) репродуктивного потенциала женщин еще на этапе планирования беременности.

Научная новизна проекта. В настоящее время процесс формирования многих патологических структур фаций биологических жидкостей определен не полностью, а прогностическая ценность некоторых биологических жидкостей, таких, например, как менструальные выделения, не определена в полной мере. Более того, работ, направленных на изучение патогенеза формирования патологических структур фаций при такой патологии, как невынашивание беременности, нет. В проекте предлагается новый подход к поиску и оценке морфологических структур фаций таких биологических жидкостей, как менструальный выделения и сыворотка крови. С помощью данного проекта станет возможным определить патогномоничные для невынашивания беременности маркеры, откроются новые возможности не только для диагностики патологических процессов, влияющих на течение беремен-

ности, но и, благодаря химическому анализу структур, коррекции и оценки эффективности проводимой терапии.

Цель и задачи проекта. Разработка методов раннего прогнозирования репродуктивных потерь на этапах прегравидарной подготовки путем формирования баз данных маркеров невынашивания беременности на основе анализа морфологии биологических жидкостей с последующим формированием автоматизированной диагностической системы оценки полученных результатов в массовом исследовании. В рамках проекта планируется провести изучение и оценку химического состава и рентгеноструктурных свойств формирующихся патологических структур фаций биологических жидкостей, таких как сыворотка крови, аспирационная жидкость из полости матки и менструальные выделения, для более точной диагностики патологического процесса при невынашивании беременности с применением морфологического и рентгеноспектрального анализа. На основе полученных в ходе исследования данных планируется внедрить в практику врача акушера-гинеколога технологию раннего пренатального прогнозирования невынашивания беременности.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Методы решения поставленной задачи. Биологические жидкости (сыворотка крови, менструальные выделения) содержат большое количество растворенных органических и неогранических веществ. Для того, чтобы обеспечить структурам стабильность под воздействием электронного луча в вакууме, необходимо удалить всю жидкость. Но предлагаемые для исследования биологические жидкости имеют разный состав, а соответственно, будут имеет различное пространственное разрешение при рентгеновском микроанализе, зависящее от объема генерации излучения в образце. Первым этапом проекта станет подбор методики подготовки типов образцов с целью сохранения в них нормальных структур и морфологического пространственного разрешения. Этот этап планируется выполнить путем метода клиновидной дегидратации биологических жидкостей, который также позволит изучить характер перемещений и распределений в фации. Технически прием основан на высушивании капли биологической жидкости, лежащей на горизонтальной плоскости. Капля наносится на подложку, расположенную строго горизонтально, и высушивается до образования тонкой пленки – фации, на которой фиксируется рисунок, отражающий структуру пространственно расположенных элементов, ранее находившихся в растворенном виде. Полученные образцы исследуют с помощью микроскопии (при обычном свете и в темном поле). Затем формируют тонкий срез и переносят образец на алюминиевую подложку для рентгеноспектрального микроанализа.

Второй важной задачей является изучение влияния подложки на процесс структурирования образцов биологической жидкости в условиях клиновидной дегидратации. В нашем проекте предполагается изучение двух вариантов подложки: алюминиевые диски и пластиковая пленка, покрытая слоем алюминия. Оценку локализации и локальной концентрации веществ в дегидратированной капле планируется проводить с помощью сканирующего электронного растрового микроскопа MIRA 3 LMU (Tescan) с системой микроанализа INCAEnergy 350 при ускоряющем напряжении электронов 25 кВ, токе электронов зонда 5нА и времени накопления импульсов рентгеновского излучения 40 с. Таким образом, изменение гомеостаза биологических жидкостей при невынашивании беременности будет оценено путем кристаллографии, в результате которой будут определены патогномоничные и статистически значимые маркеры невынашивания беременности. Химический состав этих элементов будет определен путем рентгеноспектрального анализа и в сравнении с нормой. Полученные результаты позволят на высоком уровне определять изменения в системе

гемостаза, что откроет возможность не только проводить персонализированную терапию, но и оценивать динамику лечения и прогнозировать исход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химический статус новых структурных элементов окажет неоценимую помощь не только в понимании процесса организации структуры твердых фаз биологических жидкостей, но и в оценке характера изменений, происходящих в организме пациенток с невынашиванием беременности как на системном, так и на органном уровне. Представляется возможным получить результаты химического анализа маркеров невынашивания беременности для дальнейшего их применения в диагностике осложнений беременности и расширения знаний о патофизиологических механизмах невынашивания беременности. В результате будут определены особенности процессов дегидратации таких биологических жидкостей, как сыворотка крови и менструальные выделения, при невынашивании беременности, что может быть использовано для дифференциальной диагностики акушерско-гинекологической патологии. Обоснованием для этого послужат данные рентгеноспектрального анализа, которые будут определены впервые для данного вида патологии и помогут установить механизм формирования патологических структур в фациях. Результаты рентгеноспектрального анализа помогут максимально точно определить качественное и количественное содержание химических элементов, что позволит в будущем оценивать не только состояние гомеостаза, но и эффективность проводимого лечения. На основании полученных результатов планируется создание базы данных маркеров невынашивания и разработка компьютерно-диагностической системы автоматизированной оценки фаций биологических жидкостей.

Для работы врача акушера-гинеколога будут предложены скрининг-тесты, позволяющие оценить репродуктивный потенциал пациенток на этапе прегравидарной подготовки.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Шабалин, В.Н. Морфология биологических жидкостей. М.: Хризостом, 2001, с. 304.
2. Шатохина С.Н. Атлас структур неклеточных тканей человека в норме и патологии в 3 томах. Том 2.
3. С.Н. Шатохина, В.Н. Шабалин. Морфологические структуры сыворотки крови. Том 3. / Москва-Тверь: Триада, 2013, с. 240.
4. Краевой, С.А., Н.А. Колтовой Диагностика по капле крови. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://koltovoi.nethouse.ru, 2016.
5. Шабалин В.В. Современные подходы к морфологическому исследованию биологических жидкостей.
6. Захарова Г.П., Донская О.С. / Российская оториноларингология, 2017, № 1, с.121-134; Функциональная морфология как основа системного подхода к исследованию биологических жидкостей.
7. Захарова Г.П., Донская О.С. / Русский медицинский журнал, 2017, № 6, с. 430-434.
8. Markevich V.E., Kirilenko E.A., Petrashenko V.A., Zablotskaya T.U., Bilokon T.A. Methods of wedge dehydration of biological fluids]. Morphologia, 2014, 8 (1), 113-7.
9. Дикарева Л.В. Гиперпластические процессы матки: клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей: автореф. дис. д-ра мед. наук. Волгоград, 2009, с. 47.

10. Shabalin V.V., Shatokhina S.N. Evaluation of Serum Reaction to Low-Intensity Laser Exposure by Its Solid Phase Structure Translated From // Byuleten,Ek-sperimental,noi Biologii I Mediciny. Vol.161, No 6. 2016. pp. 803-806, Russian.
11. Аюпова А.К., Ющенко А.А., Урляпова Н.Г. Морфология биологических жидкостей при хронических заболеваниях: перспективы и развитие. // Успехи современного естествознания. 2005, № 12, с. 62-63.
12. Карпунина Н.С., Туев А.В., Волынцев А.Б., Аминова И.И. Рентгеноструктурный и рентгеноспектральный анализ фаций сыворотки крови в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. / Российский кардиологический журнал. 2011, № 6, с. 63-68.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ВИРУСНОГО ГЕНЕЗА С ПОМОЩЬЮ КАЛЬКУЛЯТОРА ФЕНОТИПОВ СЕПСИСА

Организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Проектная команда: Руслякова И.А.[1], Шамсутдинова Э.З.[2]

1. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии;

2. Клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничная пневмония является одним из наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний [1-2] и занимает существенную долю в структуре смертности от заболеваний органов дыхания [3]. Основной причиной смерти пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП) является рефрактерная гипоксемия, септический шок (СШ) и органная дисфункция [4]. Реакция макроорганизма на сепсис может быть различной [5], что, возможно, объясняет гетерогенную клиническую картину, которая многократно увеличивает трудности ранней диагностики и лечения сепсиса [6]. Кластеризация новых подгрупп заболеваний, которые невозможно предсказать, используя только клинические ковариаты у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП), позволит улучшить подходы к диагностике и будет способствовать адаптации конкретных методов лечения пациентов в соответствии с их индивидуальными особенностями. Наиболее воспроизводимым исследованием, посвященным фенотипам сепсиса, на сегодняшний день является исследование Seymour C.W. et al. «Эндотипирование сепсиса в неотложной помощи» (Sepsis ENdotyping in Emergency CAre - SENECA), полученным из нескольких когорт, в которых участвовали пациенты из 12 центров в течение пяти лет. Фенотипы были воспроизведены ретроспективно в когортах с разными типами сепсиса и применены к трем рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) ACCESS, PROWESS и ProCESS. Все три РКИ были многоцентровыми и имели обширные клинические данные о биомаркерах сепсиса. В когорте производных SENECA был использован метод согласованных моделей кластеризации k-средних, который показал, что модель с 4 классами оптимально подходит для выделения фенотипов α, β, γ и δ. Авторы обнаружили, что выделенные фенотипы сепсиса коррелируют с ответной реакцией пациента на лечение, краткосрочными и долгосрочными исходами [7]. Оценка 79 рекомендаций Surviving Sepsis Campaign для 4 фенотиповα, β, γ и δ у пациентов с сепсисом, на основе анализа данных 42 735 пациентов из баз Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care-IV и eICU Collaborative Research Database, позволила определить наиболее эффективные практики интенсивной терапии [8]. Bruse et al., применили четыре фенотипа сепсиса, выделенные Seymour C.W. et al., к 52 274 пациентам с сепсисом и COVID-19, госпитализированным до и после введения дексаметазона в качестве стандартного лечения, а также к трем когортам пациентов с сепсисом без COVID (сепсис вирусной пневмонии, не связанной с COVID-19, сепсис бактериальной пневмонии и бактериальный сепсис нелегочного происхождения) и продемонстрировал наибольшую эффективность применения

дексаметазона у пациентов с δ-фенотипом [9]. Таким образом, выделение фенотипов при ТВП будет способствовать адаптации использования терапевтических методик [10] в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов [11].

Целью настоящего исследования явилось выделение фенотипов сепсиса и ретроспективный анализ использования генно-инженерной биологической терапии у пациентов с ТВП вирусного генеза с последующим внедрением в клиническую практику калькулятора фенотипов сепсиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты α-фенотипом сепсиса с ГИБТ 181 (61,8%) при поступлении в стационар были клинически тяжелее по сравнению с пациентами без ГИБТ 114 (41,5%), что подтверждается данными оценочных систем (NEWS2 >8 баллов – 95,03% пациента с ГИБТ против 78,01% пациентов без ГИБТ; p <0,0001; SAPS II – 28 (24-35) баллов у пациентов с ГИБТ против 26 (21-31,8) баллов у пациентов без ГИБТ; p = 0,0155), тогда как после применения ГИБТ исходы были сопоставимы (32 (17,7%) пациентов с ГИБТ против 24 (16,9%; p >0,05), а бактериальный сепсис статистически значимо регистрировался реже у пациентов с ГИБТ (12,7% пациентов с ГИБТ против 23,2% пациентов без ГИБТ; p = 0,0131). Благоприятные исходы зарегистрированы у 87,5% пациентов с α-фенотипом ТВП COVID-19, которым проведена терапия моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 (p = 0,0419).

В группе пациентов с ß-фенотипом сепсиса с ГИБТ 47 (16,0%) и без ГИБТ 74 (26,9) выявлено наибольшее число неблагоприятных исходов 95,7% против 95,0%, p >0,05, что вероятно обусловлено тяжестью состояния пациентов (NEWS2 >8 баллов – у 100,0% пациентов с ГИБТ против 85,2% пациентов без ГИБТ; p = 0,0056 и SAPS II – 33 (30,5-39) баллов у пациентов с ГИБТ против 38 (32-44,8) баллов у пациентов без ГИБТ; p = 0,0021), а также поздней госпитализацией в стационар с ГИБТ на 12 (8-15) сутки от начала заболевания против без ГИБТ на 9 (4-14) сутки от начала заболевания, p >0,05.

Ошибка модели при проспективном наборе данных в группе 25 пациентов с бактериальной ТВП составила 3,6%, что позволяет применять калькулятор фенотипов сепсиса в рутинной клинической практике для выделения фенотипов сепсиса и коррекции ГИБТ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А., Синопальников А.И., Тюрин И.Е., Фесенко О.В., Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32 (3): 295–355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355
2. Cavallazzi R., Furmanek S., Arnold F.W., Beavin L.A., Wunderink R.G., Niederman M.S., Ramirez J.A. The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. Chest. 2020; 158(3): 1008–1016. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.051.
3. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., Colombara D.V., Ikuta K.S., Kissoon N., Finfer S., Fleischmann-Struzek C., Machado F.R., Reinhart K.K., Rowan K., Seymour C.W., Watson R.S., West T.E., Marinho F., Hay S.I., Lozano R., Lopez A.D., Angus D.C., Murray C.J.L., Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020; 395(10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
4. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B., Aliberti S., Antonelli M., Bassetti M., Bos L.D., Chalmers J.D., Derde L., de Waele J., Garnacho-Montero J., Kollef M., Luna

C.M., Menendez R., Niederman M.S., Ponomarev D., Restrepo M.I., Rigau D., Schultz M.J., Weiss E., Welte T., Wunderink R. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2023; 49(6): 615–632. DOI: 10.1007/s00134-023-07033-8.
5. Wiersinga W.J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. EBioMedicine. 2022; 86:104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363. PMID: 36470832
6. Vincent J.L., van der Poll T., Marshall J.C. The End of "One Size Fits All" Sepsis Therapies: Toward an Individualized Approach. Biomedicines. 2022; 10(9): 2260. DOI: 10.3390/biomedicines10092260.
7. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S., Chang C.H., Elliott C.F., Xu Z., Berry S., Clermont G., Cooper G., Gomez H., Huang D.T., Kellum J.A., Mi Q., Opal S.M., Talisa V., van der Poll T., Visweswaran S., Vodovotz Y., Weiss J.C., Yealy D.M., Yende S., Angus D.C. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. JAMA. 2019; 321(20): 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.
8. Kalimouttou A., Lerner I., Cheurfa C., Jannot A.S., Pirracchio R. Machine-learning-derived sepsis bundle of care. Intensive Care Med. 2023; 49(1): 26–36. DOI: 10.1007/s00134-022-06928-2.
9. Bruse N., Kooistra E.J., Jansen A., van Amstel R.B.E., de Keizer N.F., Kennedy J.N., Seymour C., van Vught L.A., Pickkers P., Kox M. Clinical sepsis phenotypes in critically ill COVID-19 patients. Crit Care. 2022; 26(1): 244. DOI: 10.1186/s13054-022-04118-6.
10. Reddy K., Sinha P., O'Kane C.M., Gordon A.C., Calfee C.S., McAuley D.F. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. Lancet Respir Med. 2020; 8(6): 631–643. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30124-7.
11. Grasselli G., Calfee C.S., Camporota L., Poole D., Amato M.B.P., Antonelli M., Arabi Y.M., Baroncelli F., Beitler J.R., Bellani G., Bellingan G., Blackwood B., Bos L.D.J., Brochard L., Brodie D., Burns K.E.A., Combes A., D'Arrigo S., De Backer D., Demoule A., Einav S., Fan E., Ferguson N.D., Frat J.P., Gattinoni L., Guérin C., Herridge M.S., Hodgson C., Hough C.L., Jaber S., Juffermans N.P., Karagiannidis C., Kesecioglu J., Kwizera A., Laffey J.G., Mancebo J., Matthay M.A., McAuley D.F., Mercat A., Meyer N.J., Moss M., Munshi L., Myatra S.N., Ng Gong M., Papazian L., Patel B.K., Pellegrini M., Perner A., Pesenti A., Piquilloud L., Qiu H., Ranieri M.V., Riviello E., Slutsky A.S., Stapleton R.D., Summers C., Thompson T.B., Valente Barbas C.S., Villar J., Ware L.B., Weiss B., Zampieri F.G., Azoulay E., Cecconi M.; European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med. 2023; 49(7): 727–759. DOI: 10.1007/s00134-023-07050-7.
12. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
13. «National Early Warning Score (NEWS) 2» https://www.rcplondon. ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2
14. Miyashita N., Matsushima T., Oka M., Japanese Respiratory Society. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. Intern Med. 2006; 45(7):419–28. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1691.

15. Charles P.G., Wolfe R., Whitby M., Fine M.J., Fuller A.J., Stirling R., Wright A.A., Ramirez J.A., Christiansen K.J., Waterer G.W., Pierce R.J., Armstrong J.G., Korman T.M., Holmes P., Obrosky D.S., Peyrani P., Johnson B., Hooy M.; Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration; Grayson M.L. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2008;47(3) :375–84. DOI: 10.1086/589754.
16. Le Gall J., Lemeshow S., Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. JAMA. 1993; 270(24): 2957–2963. DOI:10.1001/jama.1993.03510240069035.
17. Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink, Antonio Anzueto, John G. Bartlett, G. Douglas Campbell, Nathan C. Dean, Scott F. Dowell, Thomas M. File, Daniel M. Musher, Michael S. Niederman, Antonio Torres, Cynthia G. Whitney. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clinical Infectious Diseases. 2007; 44 Suppl 2(Suppl 2): S27–72. DOI: 10.1086/511159.
18. Ata Ur-Rehman H.M., Ishtiaq W., Yousaf M., Bano S., Mujahid A.M., Akhtar A. Modified Nutrition Risk in Critically Ill (mNUTRIC) Score to Assess Nutritional Risk in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective Observational Study from the Pakistani Population. Cureus. 2018; 10(12): e3786. DOI: 10.7759/cureus.3786.
19. Zimmerman J.E., Kramer A.A., McNair D.S., Malila F.M. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. Crit Care Med. 2006; 34(5): 1297–310. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ МАЛЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЕ ЭМБРИОНОВ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ПЛОИДНОСТИ И ИМПЛАНТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭМБРИОНОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Савостина Г.В.[1], Тимофеева А.В.[2], Перминова С.Г.[2]

1. Аспирант;
2. Кандидат биологических наук;
3. Доктор медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что в последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты использования программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), результативность экстракорпорального оплодотворения невысока. По результатам отчета Российской ассоциации репродукции человека за 2018 год лишь 32,9% (в 2017 году – 33,9%) протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) привело к наступлению беременности. Одной из причин, вносящих значительный вклад в этиологию ранней эмбриональной гибели, являются анеуплоидии. Частота анеуплоидных эмбрионов, полученных в программах ВРТ, по разным оценкам составляет от 56% до 95,5% и имеет сильную корреляцию с возрастом женщины [6]. Внедрение преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на анеуплоидии (ПГТ-А) в рутинную клиническую практику позволило значительно снизить риск переноса эмбриона с хромосомными аномалиями в полость матки [9]. На сегодняшний день ПГТ-А – единственный метод, выявляющий анеуплоидные эмбрионы с высокой чувствительностью и специфичностью, и частота его использования с каждым годом растет. Все больше исследований демонстрируют противоречивые данные о влиянии ПГТ-А на исходы программ ВРТ в различных группах пациентов. Так, если у женщин старшего репродуктивного возраста в значительном большинстве исследований демонстрируется положительное влияние ПГТ-А на исходы программ ВРТ, то у женщин с привычным невынашиванием беременности, повторными неудачными попытками имплантации и тяжелой патозооспермией роль ПГТ-А противоречива [117] [126] [127] [142] [120] [102]. Отсутствие положительного влияния ПГТ-А на исходы программ ВРТ может быть связано и с ограничениями самого метода: инвазивное воздействие на эмбрион, которое может негативно сказываться на имплантационном потенциале, высокая стоимость и трудоемкость, а также невозможность точной оценки процента анеуплоидных клеток во внутренней клеточной массе эмбриона на основании анализа лишь нескольких клеток трофэктодермы [9]. Согласно данным последних исследований, имплантационный потенциал эмбриона определяется не только нормальным кариотипом и генами, кодирующими белок, но и сложнейшей эпигенетической системой, которая в значительной степени влияет на весь наследственный механизм [9] [10] [11]. Поэтому поиск вспомогательных неинвазивных маркеров качества и имплантационного потенциала эмбрионов на эпигенетическом уровне представляется наиболее актуальным.

Большую часть транскрибируемого генома человека составляют некодирующие РНК, среди которых выделяют длинные и малые некодирующие РНК. Представителями последних являются microRNA и piwiRNA, которые посредством ингибирования трансляции или деградации РНК-мишени в составе RISC-комплекса регулируют сигнальные пути, отвечающие за ранний эмбриогенез, в том числе за запуск эмбриональной программы в процессе материнско-зиготического перехода [12]. Уникальную функцию выполняет один из самых многочисленных представителей мнкРНК, а именно piwiRNA, которая заключается в поддержании стабильности генома за счет подавления активности транспозонов. Транспозоны – это мобильные генетические элементы, которые способны встраиваться в различные участки генома как дестабилизируя его, так и изменяя экспрессию белок-кодирующих генов. В составе RISC-комплекса пиви-рнк связываются с только что синтезированным транскриптом транспозона и посредством деацитилирования гистонов или метилирования ДНК блокирует новый синтез рнк-транскрипта транспозона [10]. Существующие механизмы контроля степени экспрессии и мобилизации транспозонов тонко регулируются особенно в клетках зародышевой линии, так как полное подавление экспрессии транспозонов препятствует нормальному развитию гамет и эмбрионов. На сегодняшний день выявлены особенности экспрессии мнкРНК в культуральных средах эмбрионов на разных стадиях эмбриогенеза в зависимости от плоидности их клеток, способности к имплантации и исходов программ ВРТ [13] [14]. Однако до настоящего времени роль piwiRNA в качестве маркера плоидности клеток эмбриона с целью выбора наиболее качественной бластоцисты для переноса в полость матки не была изучена за исключением наших предыдущих исследований о прогностической значимости данного класса молекул в оценке имплантационного потенциала эмбриона на стадии морулы и бластоцисты без учета кариотипа их клеток. Принимая во внимание важнейшую роль piwiRNA в поддержании стабильности генома, а также их широкую распространенность в геноме человека данные молекулы были выбраны для изучения их в качестве потенциальных маркеров плоидности и имплантационного потенциала эмбрионов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании при использовании метода глубокого секвенирования малых некодирующих РНК с последующей валидацией полученных данных методом количественной ПЦР в реальном времени были получены модели логистической регрессии по идентификации эуплоидной бластоцисты с высоким имплантационным потенциалом по уровню piwiRNA в среде культивирования эмбриона на 5 сутки после оплодотворения, среди которых комбинация piR_020497 и piR_020829 либо piR_016677 и piR_020829 обладала наибольшей специфичностью (93% и 100%, соответственно), а значит диагностической ценностью. Очевидно, что для применения разработанных моделей в клинической практике необходима их валидация на многочисленных тестовых выборках с подтверждением плоидности клеток эмбриона методом ПГТ-А. В случае получения доказательств надежности и эффективности разработанных моделей появится возможность не прибегать к инвазивному, трудоемкому и дорогостоящему методу ПГТ-А, а в качестве скринингового метода использовать неинвазивный и доступный для широкой клинической практики ВРТ метод оценки не только плоидности, но и имплантационного потенциала бластоцисты по уровню экспрессии piwiRNA.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Franasiak, The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: A review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening., 2014.
2. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy - a Castle Built on Sand, 2021.
3. Shi WH, Jiang ZR, Zhou ZY, Ye MJ, Qin NX, Huang HF, Chen SC, Xu CM. Different Strategies of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies in Women of Advanced Maternal Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Aug 30;10(17):3895. doi.
4. Bhatt SJ, Marchetto NM, Roy J, Morelli SS, McGovern PG. Pregnancy outcomes following in vitro fertilization frozen embryo transfer (IVF-FET) with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in women with recurrent pregnancy loss (RPL, with recurrent pregnancy loss (RPL): a SART-CORS study. Hum Reprod. 2021 Jul 19;36(8):2339-2344. doi: 10.1093/humrep/deab117. PMID: 34027546. .
5. Sato, T. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: A comparison of live birth rates in patients with, recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. Hum Reprod. 2019 Dec 1;34(12):2340-2348. doi: 10.1093/humrep/dez229. Erratum in: Hum Reprod. 2020 Jan 1;35(1):255. PMID: 31811307..
6. Asoglu MR, Celik C, Serefoglu EC, Findikli N, Bahceci M. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in severe male factor infertility. Reprod Biomed Online. 2020 Oct;41(4):595-603. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.06.015. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32763130..
7. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillón G, Guillén A, Vidal C, Giles J, Ferrando M, Cabanillas S, Remohí J, Pellicer A, Simón C. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, contro.
8. Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, Silverberg K, Kalista T, Handyside AH, Katz-Jaffe M, Wells D, Gordon T, Stock-Myer S, Willman S; STAR Study Group. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as select.
9. McIlwraith, E.K.; He, W.; Belsham, D.D. Promise and perils of microRNA discovery research: Working towards quality over quantity. Endocrinology 2023, bqad111, doi:10.1210/endocr/bqad111..
10. Wang, X.; Ramat, A.; Simonelig, M.; Liu, M.-F. Emerging roles and functional mechanisms of PIWI-interacting RNAs. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2023, 24, 123–141, doi:10.1038/s41580-022-00528-0..
11. Xiong, Q.; Zhang, Y. Small RNA modifications: regulatory molecules and potential applications. J. Hematol. Oncol. 2023, 16, 64, doi:10.1186/s13045-023-01466-w..
12. Zhang, Y., Liu, Q. & Liao, Q. Long noncoding RNA: a dazzling dancer in tumor immune microenvironment. J Exp Clin Cancer Res 39, 231 (2020). https://doi.org/10.1186/s13046-020-01727-3.

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ *IN VITRO* ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЛЮМИНАЛЬНОГО А ПОДТИПА

Организации: Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центр специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий»; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Сазонов С.В.[1], Могиленских А.С.[2]

1. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по науке ГАУЗ СО ИМКТ, заведующий патологоанатомическим отделением ГАУЗ СО ИМКТ;

2. Научный сотрудник.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин в большинстве стран. Данное заболевание также лидирует как причина смертности от злокачественных новообразований у женщин и составляет 17,1%, обусловливая основную долю онкологической смертности в возрастных группах 40-69 лет, 85 лет и старше [1].

Согласно современным представлениям, рак молочной железы не воспринимается как единое заболевание, а по причине межопухолевой гетерогенности разделятся на суррогатные подтипы, определяемые иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием с учетом уровня экспрессии эстрогена, прогестерона, Ki-67 и HER2. Таким образом, выделяют гормоночувствительный люминальный А и люминальный В, Люминальный В HER-2 положительный, трижды негативный, Her2 – позитивный молекулярно-биологические подтипы. Считается, что данная классификация приближается по точности к генетической классификации, включающей в себя более 20 различных подтипов [2-3]. Примерно половину от всех случаев РМЖ составляет люминальный А подтип, который характеризуется экспрессией рецепторов эстрогена или прогестерона, низким уровнем экспрессии Ki-67 (<10%) и отсутствием тиразинкиназных рецепторов (HER-2). Самым эффективным методом лечения при данном подтипе является эндокринная терапия. Однако ее эффективность ограничена наличием врожденной резистентности, либо резистентности, приобретенной во время лечения. В настоящее время опубликовано множество работ, посвященных изучению вопросов возникновения и поиску путей преодоления устойчивости [4-6]. В последние годы все чаще возникает вопрос о внутриопухолевой гетерогенности РМЖ как феномена сосуществования в пределах опухоли клеток с разными биологическими характеристиками [7]. Становится понятным, что эта особенность вносит большой вклад в рост опухоли, инвазию, лимфогенное и гематогенное метастазирование, рецидивирование и рассматривается как ключевой фактор, определяющий развитие новообразования, поддержание онкогенного потенциала, выживание опухолевых клеток в условиях динамичного микроокружения и их устойчивость к лекарственному воздействию [8].

Один из них способов преодолеть резистентность к лечению является смена режима гормонотерапии. Известно три группы препаратов, которые используются при лечении РМЖ люминального А подтипа: антиэстрогены, ингибиторы ароматазы и ингибиторы CDK 4/6. Остается открытым вопрос о выборе не только группы препаратов, но и о том, какой конкретно препарат из данной группы выбрать. Эти вопросы приводят к формированию нового взгляда на противоопухолевое лечение и убедительно показывают необходимость персонализированной медицины, суть которой заключается в детальном исследовании опухолевого материала пациента и подборе лекарственных препаратов, обладающих наибольшей эффективностью в отношении конкретной опухоли [9]. Для этого оптимальным вариантом является первичная клеточная культура, полученная из клеток пациента. Такой подход становится возможным благодаря применению современных технологий выращивания культуры клеток опухоли in vitro [10-16].

Научная новизна проекта. Многие авторы используют полученные первичные культуры для определения влияния на них препаратов, что свидетельствует о необходимости изучения и разработке таких культур и для практической медицины. Такие культуры получены и для рака молочной железы. Однако в большинстве исследователи концентрируются на изучении генных мутаций в опухоли и культуре РМЖ, тогда как терапия назначается согласно подтипам опухоли. Нет работ, посвященных исследованию эффективности гормональной терапии для первичных культур, полученных из образцов люминального А подтипа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем проекте мы предлагаем использовать модель in vitro люминального А рака молочной железы на базе первичной клеточной культуры. Данная модель поможет оценить основные процессы жизнедеятельности клеток опухоли, изучить внутриклеточные сигнальные пути регуляции в клетках рака молочной железы, определить цитотоксический эффект назначаемой терапии, а также будет способствовать созданию персонализированной стратегии лечения пациенток с раком молочной железы Люминального А подтипа. Последнее поможет преодолеть проблему резистентности опухоли к противоопухолевой терапии, а значит повысить эффективность лечения данного заболевания, что соответственно позволит не только улучшить прогноз течения заболевания, но и снизить затраты на лечение данной категории больных.

В последние годы стало очевидным, что, помимо принадлежности к тому или иному подтипу, опухоли молочной железы обладают гетерогенностью вследствие наличия различных субпопуляций, поэтому при создании первичной культуры клеток рака молочной железы важно учитывать сопоставимость подтипа опухоли и подтипа полученной культуры, а также морфологические изменения в ходе культивирования.

Мы создали банк клеточных культур данного подтипа по методике получения культуры оформлен патент [21].

Проанализировали морфологические изменения в клетках с первого по пятый пассаж. Обнаружено, что сохраняют эпителиальную природу округлые клетки мелкого и средних размеров и отросчатые клетки (треугольной формы) больших размеров. Данные выводы можно использовать при визуальной оценке первичной клеточной культуры в ходе экспериментов.

Одной из наиболее важных характеристик для РМЖ является его потенциал роста. В наших работах были исследованы изменения индекса клеточной пролиферации Ki-6 при культивировании клеток, полученных от люминального А подтипа рака молочной железы с первого по пятый пассажи.

На первичной клеточной культуре был поставлен эксперимент, в ходе которого был обнаружен новый эффект одного из препаратов эндокринной схемы лечения рака молочной железы – тамоксифена.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Эпидемиология рака в мире / Макимбетов Э.К. и др.//Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2.
2. Сазонов С.В. Обеспечение качества молекулярно-биологических исследования при диагностике рака молочной железы. Екатеринбург, Россия: ВУМАН. – 2018. – 153 с.
3. Rivenbark A.G., O'Connor S.M., Coleman W.B. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. Am. J. Pathol. 2013. – № 183. – С.1113-1124
4. Houssami N. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy / N. Houssami, P. Macaskill, G. Von Minckwitz [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2012. – Vol. 48(18). – P. 3342–3354.
5. Хисамов А. А., Мануйлова О. О., Бяхов М. Ю. Механизмы развития и пути преодоления эндокринной резистентности при раке молочной железы. Злокачественные опухоли. – 2015. – №4.
6. Телькиева Г.Н. Рак молочной железы: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – №1 (28).
7. Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы как фактор, отражающий метастатический потенциал и чувствительность опухоли к химиотерапии / Геращенко Т.С. и др. // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2017. – №1 (32).
8. Ганцев Ш. Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – №4.
9. Primary cell cultures for the personalized therapy in aggressive thyroid cancer of follicular origin/ Fallahi P. et al. // Semin Cancer Biol. – 2022; p.203-216. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.06.013.
10. Мингалеева Р. Н., Соловьева В. В., Блатт Н. Л., Ризванов А. А. Применение культур клеток и тканей для скрининга противоопухолевых препаратов in vitro // Гены и клетки. – 2013. – №2.
11. Павлова Г.В., Гольбин Д.А., Кубышкина В.Е., Галкин М.В., Пронин И.Н., Карандашов И.В. Клеточные культуры опухолей ЦНС человека как in vitro модель для индивидуального подхода к терапии. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. –2022. – №86(6); с. 8490.
12. Голясная Н. В., Иванов Ю. В., Жижин Н. К. Влияние противоопухолевых препаратов на первичные культуры клеток больных колоректальным раком. Клиническая практика. –2016. – №2 (26).
13. Characterization of primary normal and malignant breast cancer cell and their response to chemotherapy and immunostimulatory agents. /A.A. Nushtaeva [et al.]// BMC Cancer 2018.№ 18(1); С. 728.
14. Comparison of 2D- and 3D-culture models as drug-testing platforms in breast cancer/ Y. Imamura [et al.] // Oncol. Rep. 2015. – № 33(4); с. 1837-1843.
15. Fang Y., Eglen R.M. Three-Dimensional Cell Cultures in Drug Discovery and Development. SLAS Discov. – 2017. – № 22(5); с.456-472.

16. Скворцова В.В., Полуконова Н.В., Бучарская А.Б. Выращивание культур опухолей в 3D□формате для исследования их ответа на лекарственное воздействие Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224□6150). – 2014.– V.4. I.1; с.18-20
17. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol. –1998. – 11(2); с.155–168.
18. Цитологическая оценка одной культуры клеток карциномы молочной железы Luminal A подтипа / Е. О. Шамшурина, А. С. Могиленских, Е. В. Гребенюк [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. с. 75-81.
19. Могиленских А.С., Сазонов С.В. Создание клеточных линий карциномы молочной железы. Гены и Клетки. – 2021. – 16(1); с. 15–23.
20. Li W., Shi X., Xu Y. et al. Tamoxifen promotes apoptosis and inhibits invasion in estrogen-positive breast cancer MCF-7 cells. Mol Med Rep. – 2017; – 16; с. 478-484
21. Могиленских А.С., Фадеев Ф.А., Седнева-Луговец Д.В., Демидов С.М., Сазонов С.В. Схема этапов получения первичной клеточной культуры карциномы молочной железы. Промышленный образец 24.03.2021. Патент № 124425

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЯ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени в.н. Городкова» министерства здравоохранения российской федерации

Проектная команда: Самсонова Т.В.[1], Кривоногов В.А.[2]

1. Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник;
2. Младший научный сотрудник.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей [1]. Эти пациенты составляют особую группу риска по формированию перинатального поражения ЦНС (ППЦНС), распространенность которого в данной популяции детей достигает 90% [2,3]. Среди последствий ППЦНС у детей первого года жизни наиболее распространены двигательные нарушения, часто сочетающиеся с нарушением формирования постурального контроля [4]. Согласно классификации, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины, двигательные нарушения делятся на нарушение (задержку) моторного развития, имеющие транзиторный характер и формирующиеся (сформированные) детские церебральные параличи [5]. Разработка метода диагностики нарушения моторного развития у глубоконедоношенных детей в скорректированном возрасте 3-4 месяца позволит своевременно провести лечебные и абилитационные мероприятия с целью предотвращения инвалидизации, что улучшит показатели здоровья и качества жизни данной категории пациентов.

Новизна предлагаемого метода заключается в том, что впервые предлагается диагностировать нарушение моторного развития у глубоко недоношенных детей в скорректированном возрасте 3-4 месяца по оценке постурального контроля с использованием компьютерной стабилометрии.

Стабилометрическое исследование, основанное на регистрации положения и колебаний проекции общего центра масс тела на плоскость опоры, является золотым стандартом для оценки постурального контроля [6]. Высокая значимость метода для диагностики постуральных нарушений показана во взрослой неврологии у пациентов с церебральной патологией: инсультом, болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, травматическими поражениями головного мозга [7]. В детской неврологии стабилометрическое исследование применяется при детском церебральном параличе (ДЦП), расстройствах аутистического спектра (РАС) [8]. Перспективным направлением является применение данного метода у детей первого года жизни на этапе освоения первых антигравитационных поз [9].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель выполнения проекта. Разработка метода диагностики нарушения моторного развития у глубоко недоношенных детей первого года жизни. Реализация проекта предполагает решение практических задач: разработка критериев ранней диагностики нарушения моторного развития у глубоко недоношенных детей и апробация разработанного метода на

базе отделения медицинской реабилитации детей с нарушением функций ЦНС ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Задачи по проекту:

1. Разработать критерии диагностики нарушения моторного развития у глубоко недоношенных детей в скорректированном возрасте 3-4 месяцев.

2. Провести апробацию разработанного метода на базе отделения медицинской реабилитации детей с нарушением функций ЦНС ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

3. Составить методические рекомендации по диагностике нарушения моторного развития у глубоко недоношенных детей в скорректированном возрасте 3-4 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведения исследования будет разработан метод диагностики нарушения моторного развития у глубоко недоношенных детей в скорректированном возрасте 3-4 месяцев. Данный метод сможет применяться врачами как самостоятельный или дополнительный способ диагностики и будет особенно полезен в сомнительных случаях при постановке диагноза «нарушение моторного развития». Он позволит своевременно и правильно диагностировать нарушение моторного развития, разработать персонифицированную тактику ведения пациента, своевременно и адекватно подобрать терапию, что будет способствовать повышению эффективности проводимых лечебно-абилитационных мероприятий и снижению уровня инвалидизации.

АПРОБАЦИЯ НОВОГО МЕСТНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ПОЛИПИРРОЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России

Проектная команда: Сафонов П.А., Родионова К.Н., Шабунин А.С., Новосад Ю.А.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных проблем хирургии по-прежнему остается возникновение кровотечения как во время операции, так и после. Благодаря эффективному гемостазу во время хирургического вмешательства можно не только уменьшить время проведения операции, но и улучшить ее результаты, снизить риски возникновения осложнений, а также уменьшить расход трансфузионных средств.

На данный момент наиболее популярным методом остановки кровотечения в клинической практике при операциях на паренхиматозных органах брюшной полости, в частности на печени, является наложение гемостатических швов. К его недостаткам можно отнести травматичность, так как при завязывании лигатур нити прорезают ткань органа, что приводит к повторному кровотечению. Кроме того, в послеоперационном периоде возникает некроз паренхимы органа дистальнее линии прошивания, что является причиной несостоятельности швов, что так же приводит к рецидиву кровотечения. Применение тампонады ран, окутывание органа сеткой или пленкой ведет к развитию массивного спаечного процесса.

Все активнее в современной практике, особенно при диффузном кровотечении, применяются местные гемостатические средства (МГС) биополимерного состава, обладающие высокой эффективностью гемостаза относительно других методов остановки кровотечения, а разработка подобных материалов находит широкое отражение в поле материалов для медицины. На рынке представлено множество МГС, отличающихся не только по химическому составу (белки, полисахариды), но и по механизму активизации гемостаза (пассивные, активные) [1]: Губка коллагеновая (ОАО Лужский завод Белкозин, Россия), Метуракол (ОАО Лужский завод Белкозин, Россия); Spongostan (Johnson & Johnson, США), Surgiflo (Johnson & Johnson, США); Celox (Med Trade, Великобритания); Surgicel (Johnson & Johnson, США). Стоит отметить, что несмотря на внушительное количество гемостатических средств, предлагаемых к использованию, универсального, которое удовлетворяло бы всем требованиям практикующих хирургов, так и не было найдено. Это связано с широким спектром применения и необходимостью в конкретных свойствах МГС для разных разделов хирургии.

В настоящий момент перспективным направлением совершенствования МГС является не столько поиск новых материалов, сколько комбинирование уже известных с целью синергии их свойств (тромбообразующее, сорбционное, антимикробное и тд) [2]. Одним из таких комплексов может стать МГС на основе окисленной целлюлозы (ОЦ) и полипиррола (ПП). Покрытие окисленной целлюлозы полипирролом может способствовать синергии свойств полимеров: выраженной абсорбционной активности ОЦ без деструктивного влияния на форменные элементы крови ввиду селективного адсорбционного потенциала ПП. Исследование эффективности описанного МГС призвано усовершенствовать методы оста-

новки диффузных кровотечений, тем самым улучшить исход возникающих осложнений во время хирургических вмешательств.

Таким образом, целью данной работы является оценка кровоостанавливающей активности МГС на основе окисленной целлюлозы и полипиррола в условиях диффузного паренхиматозного кровотечения в эксперименте у лабораторных животных. В ходе работы будут решены следующие задачи:

1. Провести сравнительную оценку эффективности МГС на основе окисленной целлюлозы и полипиррола, полученных в результате различных технологических процессов, и гемостатического материала «Surgicel»;

2. Изучить в эксперименте эксплуатационные характеристики испытываемых МГС;

3. По результатам исследования оценить перспективы клинического применения МГС на основе окисленной целлюлозы и полипиррола.

На данный момент коллектив лаборатории экспериментальной травматологии и ортопедии с виварием имени профессора Г.И. Гайворонского Центра экспериментальной и трансляционной медицины находится на этапе разработки протокола исследования для предоставления его локальному этическому комитету ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации для получения разрешения на проведение экспериментального исследования. На сегодняшний день несмотря на то, что практическая часть работы еще находится на этапе согласования, в нашем распоряжении уже находятся готовые образцы МГС на основе ОЦ и ПП, производство которых осуществлялось на базе лаборатории анизотропных и структурированных полимерных систем Института Высокомолекулярных Соединений НИЦ «Курчатовский институт».

Искусственные гемостатические средства на основе ОЦ относятся к группе пассивных абсорбирующих агентов, характеризующихся способностью поглощать значительные объемы жидкости. Эффект от их применения заключается в активации и агрегации тромбоцитов, создании матрикса в месте кровотечения и активации внешнего пути свертывания крови [3]. Основным преимуществом ОЦ перед другими материалами данной группы гемостатиков является антимикробная активность, выражающаяся в местном снижении pH в области раны. Данная активность направлена против основных микроорганизмов, ассоциированных с раневой инфекцией [4]. Результаты исследований показали, что устойчивые к антибиотикам микроорганизмы являются восприимчивыми к противомикробной активности ОЦ. При тестировании 9 из 10 видов бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы (VRE, MRSA и PRSP), наблюдалось резкое снижение численности колоний при 24-часовом воздействии. Кроме того, низкая кислотность вызывает первичное местное гемостатическое действие и вторичную активацию тромбоцитов с образованием временной гемостатической пробки.

В организме человека биодеградация волокнистого компонента ОЦ происходит за счет фагоцитирования с последующей гидролизацией местными ферментами макрофагов. Процесс полного растворения ОЦ в организме занимает в среднем от двух недель до нескольких лет в зависимости от количества используемого материала. Несмотря на это, МГС на основе ОЦ не рекомендуется оставлять вблизи нервов, так как избыточное набухание материала может привести к их сдавливанию и повреждению [5]. Поэтому следует удалять данные МГС после достижения гемостаза.

К группе абсорбирующих агентов также относятся МГС на основе желатина и коллагена, при сравнении ОЦ с которыми можно выделить несколько преимуществ последней. При применении местных гемостатиков на основе желатина или коллагена не происходит мест-

ного снижения pH, следовательно данные средства не обладают антимикробной активностью. Кроме того, при применении желатина в ограниченной полости или вблизи нервных структур в случае хирургии позвоночника возникают грубые неврологические осложнения [6,7]. Также возможны нейротоксические реакции в виде анорексии, тревожности, тошноты, спутанности сознания и депрессивных состояний [8]. ОЦ не содержит биологические антигены в отличие от гемостатиков на основе коллагена, которые могут вызывать аллергические реакции [9]. Также их недостатком является необходимость нанесения сухим инструментом, так как они имеют тенденцию прилипать к медицинским перчаткам. Одним из наиболее важных недостатков гемостатических средств на основе желатина и коллагена является их слабая адгезивная способность к влажной кровоточащей поверхности раны. Данный недостаток является причиной невозможности длительной имплантации таких средств в полость раны. ОЦ, в свою очередь, благодаря своей гибкой структуре и высокой гидрофильности обладает весьма высокими показателями адгезии.

Известно, что свойства углеродных материалов, в том числе целлюлозы, можно значительно улучшить с помощью электрохимической модификации полипирролом (ПП) [10]. В научной литературе описано широкое применение ПП в биомедицинской практике, в том числе в составе био- и иммуносенсоров, в качестве сорбента для твердофазной экстракции веществ (антибиотиков) из физиологических жидкостей, в биоинженерных разработках, а также для получения конъюгатов с лекарственными препаратами [11-13]. Внимание уделено и использованию ПП в качестве модулятора активированных углей. Роль ПП в данном комплексе сводится к приданию активированным углям свойств биосовместимости, тем самым нивелируя их деструктивное действие на форменные элементы крови, и селективной адсорбции с помощью их поляризации. К другим биологическим эффектам от применения ПП можно отнести защитное действие при контакте покрытых полипирролом металлических поверхностей с кровью и другими биологическими средами [14]. Кроме того, была показана усиленная адсорбционная активность полистирола, покрытого полипирролом, по отношению к альбумину крови [15]. В других работах [16,17] данная активность была доказана для полипиррольного покрытия по отношению не только к альбумину, но и к фибронектину крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенный протокол работы должен в полной мере дать возможность оценить гемостатические свойства МГС на основе ОЦ и ПП на модели паренхиматозного кровотечения у лабораторных животных. Учитывая вышеописанные свойства ОЦ и ПП, а также их синергию, предполагается улучшение показателей гемостатической активности относительно референтного препарата «Surgicel».

Положительные результаты проведенной работы укажут на хорошие перспективы апробации МГС в клинических испытаниях, а также дальнейшего выхода на отечественный рынок и в хирургическую практику.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Mp S.K. Local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery // Asian J Pharm Clin Res. 2016. Т. 9, № 3. С. 35–41.
2. Budko E. V и др. Local hemostatic agents and ways of their improvement // IP Pavlov Russ. Med. Biol. Her. 2019. Т. 27, № 2. С. 274–285.

3. Huang L. и др. Advances in topical hemostatic agent therapies: a comprehensive update // Adv. Ther. Springer, 2020. Т. 37. С. 4132–4148.
4. Spangler D. и др. In vitro antimicrobial activity of oxidized regenerated cellulose against antibiotic-resistant microorganisms // Surg. Infect. (Larchmt). Mary Ann Liebert, Inc., 2003. Т. 4, № 3. С. 255–262.
5. Gurcay A.G. и др. Evaluation of topical application of polysaccharide hemostat and oxidized regenerated cellulose on epidural fibrosis in rats // J. Neurol. Sci. Turk. 2016. Т. 33, № 2. С. 278–285.
6. Alander D.H., Stauffer E.S. Gelfoam-induced acute quadriparesis after cervical decompression and fusion. // Spine (Phila. Pa. 1976). 1995. Т. 20, № 8. С. 970–971.
7. Friedman J., Whitecloud T.S.I.I.I. Lumbar Cauda Equina Syndrome Associated With the Use of Gelfoam: Case Report // Spine (Phila. Pa. 1976). 2001. Т. 26, № 20.
8. Калинин Р.Е. и др. Локальные гемостатические средства в хирургической практике // Журнал им. НВ Склифосовского Неотложная медицинская помощь. Межрегиональная общественная организация «Научно-практическое общество …, 2021. Т. 10, № 2. С. 337–346.
9. Липатов В.А. и др. Оценка кровоостанавливающей активности локальных губчатых аппликационных гемостатических имплантов на основе производных целлюлозы в эксперименте in vitro // Наука молодых–Eruditio Juvenium. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего …, 2020. Т. 8, № 1. С. 45–52.
10. Вольфкович Ю.М. и др. Влияние электрохимического модифицирования активированных углей полипирролом на их структурные характеристики, состав поверхностных соединений и адсорбционные свойства // Электрохимия. Федеральное государственное бюджетное учреждение" Российская академия наук", 2017. Т. 53, № 12. С. 1517–1528.
11. Xia J., Chen L., Yanagida S. Application of polypyrrole as a counter electrode for a dye-sensitized solar cell // J. Mater. Chem. The Royal Society of Chemistry, 2011. Т. 21, № 12. С. 4644–4649.
12. Karaseva N.A., Ermolaeva T.N. Piezoelectric immunosensors for the detection of individual antibiotics and the total content of penicillin antibiotics in foodstuffs // Talanta. Talanta, 2014. Т. 120. С. 312–317.
13. La Pensée L. и др. Artemisinin–Polypyrrole Conjugates: Synthesis, DNA Binding Studies and Preliminary Antiproliferative Evaluation // ChemMedChem. Wiley Online Library, 2013. Т. 8, № 5. С. 709–718.
14. Гараева Г.Р., Степанов А.А., Царькова Т.Г. Влияние режимов электрополимеризации пиррола на терморасширенном графите на электрохимические свойства и гемосовместимость подложки // Успехи в химии и химической технологии. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего …, 2010. Т. 24, № 9 (114). С. 47–52.
15. Bousalem S. и др. Covalent immobilization of human serum albumin onto reactive polypyrrole-coated polystyrene latex particles // J. Mater. Chem. Royal Society of Chemistry, 2005. Т. 15, № 30. С. 3109–3116.
16. Akkouch A. и др. Bioactivating electrically conducting polypyrrole with fibronectin and bovine serum albumin // J. Biomed. Mater. Res. Part A An Off. J. Soc. Biomater. Japanese Soc. Biomater. Aust. Soc. Biomater. Korean Soc. Biomater. Wiley Online Library, 2010. Т. 92, № 1. С. 221–231.

17. Molino P.J. и др. Fibronectin and bovine serum albumin adsorption and conformational dynamics on inherently conducting polymers: a QCM-D study // Langmuir. ACS Publications, 2012. Т. 28, № 22. С. 8433–8445.
18. Kinzerskiy A.A. и др. The Wistar rats' line hemostatic system characteristics to be important for experimental surgery. // J. Exp. Clin. Surg. 2018. Т. 11, № 2. С. 126–133.
19. Siller-Matula J.M. и др. Interspecies differences in coagulation profile // Thromb. Haemost. Schattauer GmbH, 2008. Т. 100, № 09. С. 397–404.
20. Aydin O. и др. Effects of Ankaferd Blood Stopper and calcium alginate in experimental model of hepatic parenchymal bleeding // Bratislava Med. J. 2015. Т. 116, № 02. С. 128–131.
21. Mahbub M.S.I. и др. Decellularized liver extracellular matrix and thrombin loaded biodegradable TOCN/Chitosan nanocomposite for hemostasis and wound healing in rat liver hemorrhage model // Int. J. Biol. Macromol. Elsevier, 2023. Т. 225. С. 1529–1542.
22. Wakabayashi T. и др. Efficacy of New Polylactic Acid Nonwoven Fabric as a Hemostatic Agent in a Rat Liver Resection Model // Surg. Innov. 2019. Т. 26, № 3. С. 312–320.
23. Zhu J. и др. Hemostatic Efficacy and Biocompatibility Evaluation of a Novel Absorbable Porous Starch Hemostat // Surg. Innov. 2022. Т. 29, № 3. С. 367–377.
24. Goncharuk O. и др. Hemostatic dressings based on poly(vinyl formal) sponges // Mater. Sci. Eng. C. Elsevier Ltd, 2021. Т. 129.
25. Portilla-De-Buen E. и др. Activated Clotting Time and Heparin Administration in Sprague–Dawley Rats and Syrian Golden Hamsters // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. American Association for Laboratory Animal Science, 2004. Т. 43, № 2. С. 21–24.
26. Lewis K.M. и др. Comparison of two gelatin and thrombin combination hemostats in a porcine liver abrasion model // J. Investig. Surg. Taylor & Francis, 2013. Т. 26, № 3. С. 141–148.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИЛАКТИДНОГО МИКРОКАМЕРНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ, ЗАГРУЖЕННОГО ТАНИНОВОЙ КИСЛОТОЙ НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ОБЛАСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ЭКСЦИЗИОННОЙ КОЖНОЙ РАНЫ

Организация: ФГБОУВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России

Проектная команда: Сахань М.А.[1], Иванов А.Н.[2]

1. Ассистент кафедры нормальной физиологии;
2. Доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии.

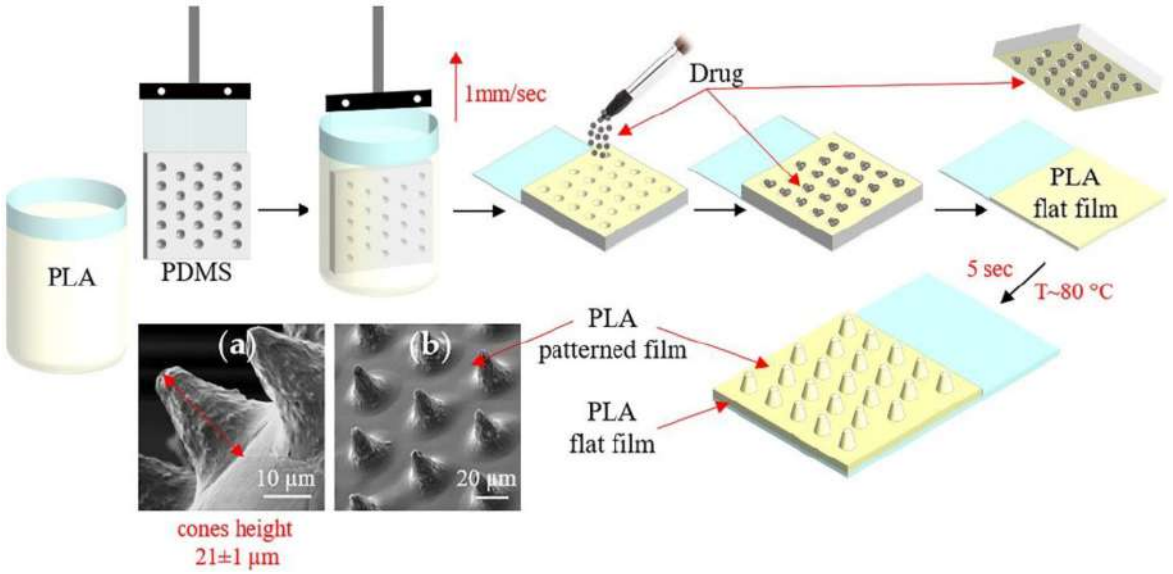
ВВЕДЕНИЕ

Травматизм в России является одной из ведущих проблем здравоохранения. В структуре травматизма на долю поверхностных повреждений и открытых ран приходится 18,4% [1]. С учетом политической обстановки и возросшим количеством вооруженных конфликтов в 2023 году ожидается кратное увеличение как травматизма, в целом, так и открытых поверхностных повреждений, в частности. Поэтому проблема поиска новых методов лечения раневых дефектов кожи стоит особо остро. Очевидно, что современные средства лечения должны соответствовать определенным критериям: эффективность (скорость заживления раны, отсутствие осложнений), экономическая целесообразность (стоимость производства средств лечения.), удобство применения.



Общим трендом при создании современных раневых покрытий является использование биодеградируемых полимеров, что препятствует дополнительному повреждению тканей при смене повязок и способствует ускорению репаративных процессов. В настоящее время продемонстрирована эффективность применения покрытий из природных и синтетических полимеров. Синтетические полимеры по сравнению с природными обладают рядом преимуществ, включая простоту изменения механических характеристик и структуры, отсутствие набухания и низкую антигенную нагрузку [2]. В полной мере этим критериям соответствуют раневые покрытия на основе синтетического полимера молочной кислоты (полилактида). С одной стороны, в экспериментальных исследованиях показано, что применение полилактида в качестве раневого покрытия позволяет значительно ускорять процесс заживления ран при минимальном количестве осложнений, с другой стороны, отмечена невысокая стоимость его производства, с третьей стороны физико-химические свойства полимолочной кислоты способствуют удобству ее использования. Следовательно, дальнейшее развитие данного направления имеет перспективы практического применения.

На сегодняшний день отечественными и зарубежными авторами была убедительно продемонстрирована эффективность применения покрытий из полилактида с фибриллярной структурой для стимуляции заживления ран [3, 4]. Вместе с тем простые монокомпонентные покрытия в настоящее время эволюционно уступают сложным системам адресной доставки, позволяющим активно влиять на все стадии течения репаративных процессов от остановки кровотечения, до формирования рубца. Фибриллярная структура покрытия имеет ряд ограничений по загрузке в него активных компонентов за счет включения в состав фибрилл при формовании или абсорбции на поверхности фибрилл. В частности, указанные способы загрузки компонентов в покрытия значительно зависят от химической структуры, стабильности, устойчивости к нагреванию активного компонента и могут быть использованы не для всех классов веществ. Одним из возможных вариантов развития технологий создания полилактидных покрытий представляется модификация микроархитектоники полимера за счет изменения технологии формования. Так, показана возможность модифицировать трехмерную структуру полилактида, с формированием в ней микрорезервуаров (микрокамер) [5, 12].



Наличие микрокамер позволяет использовать их в качестве емкостей для биологически активных веществ практически без ограничений по химическому строению активного компонента, и тем самым эффективнее влиять на течение раневого процесса.

Известно, что раневой процесс включает в себя три последовательные фазы (стадии): фаза воспаления, фаза пролиферации (регенерации) и фаза ремоделирования [6]. Очевидно, что срок заживления раны напрямую зависит от скорости сменяемости фаз. В этой связи подбор биологически активного вещества должен осуществляться с учетом его влияния на разные стадии раневого процесса. В качестве биологически активного вещества перспективным представляется использование таниновой кислоты. В доступной литературе описывается, что таниновая кислота обладает выраженным противоспалительным действием, способствует индукции репаративных процессов, а также принимает участия в процессах ремоделирования коллагена [7,8,9]. Иными словами, эффекты таниновой кислоты осуществляются на всем протяжении заживления раны.

Динамика раневого процесса тесно связана с клеточным окружением и состоянием сосудистого русла в области раны [10]. Мониторинг клеточных реакций, а также изменений в системе микроциркуляции позволяет комплексно оценивать механизмы репаративной регенерации на всех стадиях заживления.

Цель проекта. Оценить влияние полилактидного микрокамерного раневого покрытия, загруженного таниновой кислотой на течение раневого процесса в области экспериментальной острой эксцизионной кожной раны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Промежуточные результаты исследования показывают, что полилактидные раневые покрытия с микрокамерами, заполненными таниновой кислотой, оказывают значительное влияние на течение раневого процесса, позволяя значительно ускорить заживление раны. Учитывая дешевизну раневого покрытия, а также удобство его применения, несложно оценить связанные с этим перспективы применения данного метода лечения в клинической практике. Но, прежде чем переходить к клиническим испытаниям, необходимо лабораторное обоснование физиологических механизмов влияния раневого покрытия (фактор роста эндотелия сосудов, синдекан-1, sE-селектин). Учитывая дороговизну реактивов, данный проект направляется на конкурс с целью финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Russian Statistical Yearbook 2022. Stat .book/Rosstat. 2022; 76: 691 p.
2. Verdolino DV, Thomason HA, Fotticchia A, Cartmell S. Wound dressings: curbing inflammation in chronic wound healing. Emerg Top Life Sci. 2021 Oct 29;5(4):523-537.
3. Bi H., Feng T., Li B., Han Y. In vitro and in vivo comparison study of electrospun PLA and PLA/PVA/SA fiber membranes for wound healing. Polymers (Basel). 2020; 12 (4): 839;
4. Bogdanova A.S., Sokolova A.I., Pavlova E.R., Klinov D.V., Bagrov D.V. Investigation of cellular morphology and proliferation on patterned electrospun PLA-gelatin mats. Journal of Biological Physics. 2022; 47: 205-214.
5. Ermakov A.V., Kudryavtseva V.L. Demina P.A., Verkhovskii R.A., Zhang J., Lengert E.V. et al. Site-specific release of reactive oxygen species from ordered arrays of microchambers based on polylactic acid and carbon nanodots. Journal of materials chemistry. B. 2020; 8: 7977-7986.
6. Muromtseva E.V., Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Shabrov A.V., Al'dzhabr M., Zakharov A.D. Treatment of wounds depending on the phase of the wound process. News of higher educational institutions. Volga region. Medical Sciences. 2022; 3(63): 93-109. (In Russian)
7. Xu G., Xu N., Ren T., Chen C., Li J., Ding L. et al. Multifunctional chitosan/silver/tannic acid cryogels for hemostasis and wound healing. International journal of biological macromolecules. 2022; 208: 760–771.
8. Fang K., Gu Q., Zeng M., Huang Z., Qiu H., Miao J. et al. Tannic acid-reinforced zwitterionic hydrogels with multi-functionalities for diabetic wound treatment. Journal of materials chemistry. B. 2022; 10(22): 4142–4152.
9. Kong W., Du Q., Qu Y., Shao C., Chen C., Sun J. et al. Tannic acid induces dentin biomineralization by crosslinking and surface modification. RSC advances. 2022; 12(6): 3454–3464.
10. Ivanov A.N., Saveleva M.S., Kozadaev M.N., Matveeva O.V., Sal'kovskiy Yu E., Lyubun G. P. et al. New Approaches to Scaffold Biocompatibility Assessment. BioNanoSci. 2019; 9: 395–405.
11. Tikhvinskaya O.A., Volkova N.A., Rogul'skaya E.Yu., Revenko E.B., Mazur S.P. Healing of excisional skin wounds in mice in the presence of plasma matrices. Bulletin of problems of biology and medicine. 2018; 2(4 (147)): 307-312. (In Russian)

12. Mordovina E.A., Plastun V.O., Abdurashitov A.S., Proshin P.I., Raikova S.V., Bratashov D.N. et al. “Smart” Polylactic Acid Films with Ceftriaxone Loaded Microchamber Arrays for Personalized Antibiotic Therapy. Pharmaceutics. 2021; 14(1): 42.
13. Krupatkin A.I. Fluctuations in blood flow – a new diagnostic language in the study of microcirculation. Regional circulation and microcirculation. 2014; 13(1(49)): 83-99. (In Russian)

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ЭНТЕРОЦИТАРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ПРОЦЕССОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Семенова Е.А.[1], Ефремова А.Ю.[2], Шостка А.Г.[3]

1. Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, кандидат медицинских наук;

2. Студентка 6 курса лечебного факультета;

3. Ординатор второго года обучения по специальности «Терапия» кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В последнее десятилетие прогрессивным направлением в медицине является изучение алиментарноопосредованных мультифакториальных заболеваний, одним из частных примеров которых является целиакия. Современная концепция заболевания основана на взаимодействии нескольких компонентов: патологический аутоиммунный ответ организма с первичным органом-мишенью в виде слизистой тонкой кишки (СО ТК), развивающийся только у генетически предрасположенных индивидов, затрагивающий различные системы органов и соответственно клинически проявляющийся полисистемными жалобами и синдромом мальабсорбции. Облигатным триггерным фактором в данном случае выступает глютен пищевых продуктов [1, 2].

Распространенность целиакии в мире среди взрослого населения варьирует в зависимости от региона и колеблется в пределах 0,5-5,6%, в России около 1-1,5% населения страдают целиакией [3].

Диагностика целиакии и мониторинг пациентов с данным заболеванием в настоящее время представляет собой проблему, несмотря на существующее множество лабораторных и инструментальных методов. С одной стороны, это связано с низким уровнем осведомленности врачей о проблеме. Так исследование осведомленности врачей на примере г. Москвы продемонстрировало недостаточный уровень информированности о диагностике и лечении данного заболевания [4].

С другой стороны, это обусловлено не до конца изученными патофизиологическими механизмами дезорганизации тканей при целиакии, наличием «клинических масок», неоднозначностью лабораторных методик, сложностью интерпретации патоморфологической картины, мозаичностью поражения СОТК.

В настоящее время для постановки диагноза целиакии и оценки ответа на безглютеновую диету (БГД) используются серологические маркеры целиакии: антитела (АТ) к тканевой трансглутаминазе-2 (anti-tTG), АТ к эндомизию (Anti-EMA), к дезамидированным пептидам глиадина (anti-DPG) [5,6]. Несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности определенных антител, ни один серологический метод не гарантирует 100% диагностическую эффективность, в том числе за счет технических ошибок лабораторий и серологически негативных пациентов. Верификация целиакии только по набору серо-

логических маркеров с 10-кратным превышением нормы возможна лишь в педиатрической популяции.

Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов предлагают проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) (не менее 5 биоптатов СОТК: 1-2 – из луковицы, 2 – из средней, 2 – из дистальной части ДПК) с последующим гистоморфологическим и иммуногистохимическим исследованиями для подтверждения диагноза. Но данный метод является инвазивным, плохо переносится пациентами, а также часто наблюдается нарушение протокола взятия биопсии при ЭГДС (меньшее количество биоптатов, неправильны точки забора).

Вышеперечисленное приводит к ошибкам диагностики целиакии, в связи с чем большинство случаев целиакии определяются поздно или остаются необнаруженными [7]. Поздняя диагностика целиакии повышает риски развития различных заболеваний: в 100-200 раз по сравнению с общей популяцией возрастает риск онкологической патологии органов пищеварения [8], в 8-9 раз – риск самопроизвольного прерывания беременности, в 7 раз – бесплодия [9], на 30% – остеопороза [10], на 67% – неврологических нарушений [11].

Необходимы поиск более точных неинвазивных биомаркеров, прицельная оценка ультраструктурных изменений СОТК для улучшения диагностики и мониторинга целиакии, что будет способствовать увеличению качества жизни пациентов с данным заболеванием, уменьшению количества тяжелых осложнений у работоспособного населения и, как следствие, уменьшение затрат государства на лечение осложненных форм.

Научное обоснование проекта

1. Биомаркеры энтероцитарного повреждения.

При употреблении в пищу глютена пациентами с целиакией наблюдается повреждение целостности эпителиального барьера за счет изменения структуры и разрыва плотных контактов между энтероцитами (рисунок 1). Плотные контакты образованы несколькими белками (зонулином, клаудинами, окклюдинами и др.) (рисунок 2).

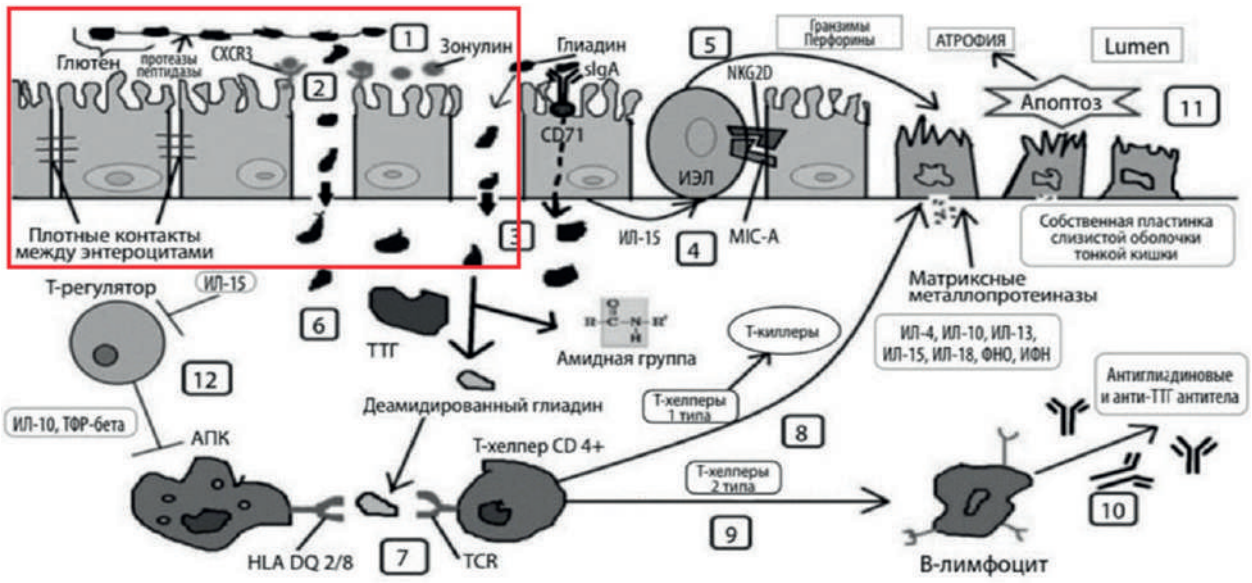


Рисунок 1 — Патогенез целиакии.

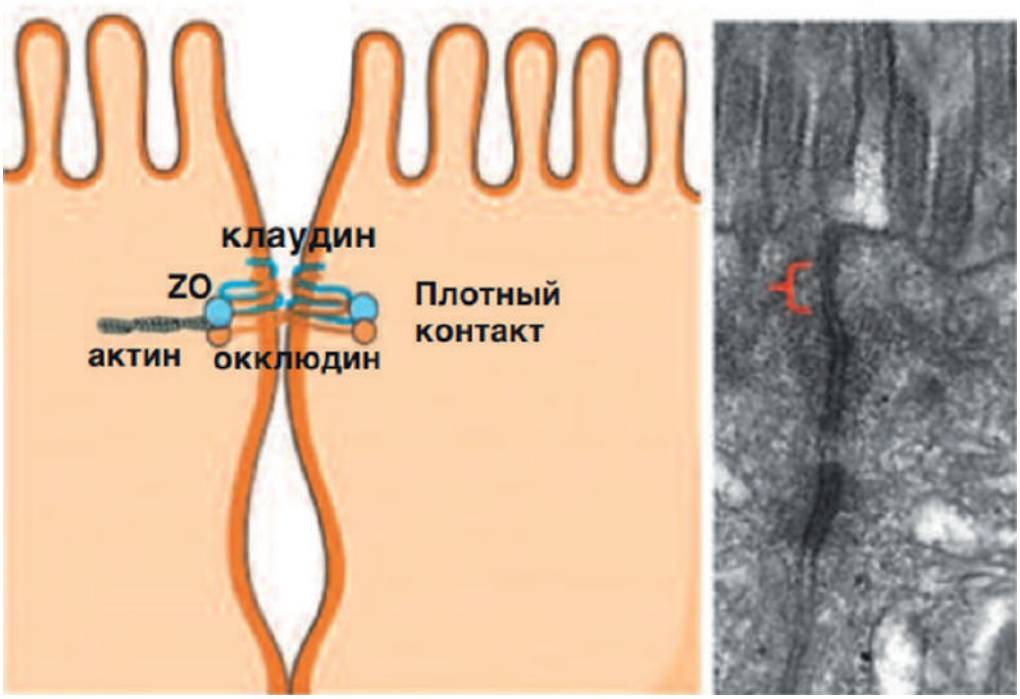


Рисунок 2 — Схема строения плотных контактов между энтероцитами.

Наличие повреждения плотных контактов энтероцитов приводит к изменению концентрации специфических белков, входящих в структуру межклеточных контактов, в биологических средах. Таким образом, для оценки степени повреждения энтероцитов, функционального состояния эпителиального барьера могут применяться биомаркеры энтероцитарного повреждения (клаудины, зонулин, I-FABP), которые можно рассмотреть как маркеры состояния СО ТК при целиакии [12].

Цитруллин является маркером функциональной массы энтероцитов. В ряде исследований была продемонстрирована связь уровня цитруллина со степенью атрофии слизистой оболочки ДПК при целиакии [12], что дает возможность использования цитруллина в качестве малоинвазивного метода при диагностике и оценки динамики состояния на БГД.

2. Процессы метилирования ДНК и РНК

Процесс метилирования ДНК в высокой степени зависит от типа ткани и клетки и очень часто на это влияет как генотип, так и воздействие ряда внешних факторов. Имеются данные о некоторых заболеваниях, в том числе и целиакии, проявляющих специфические для него паттерны метилирования ДНК в масштабах всего генома [13].

Исследование эпигенетических модификаций, в данном случае метилирования ДНК, которое меняется в ответ на воздействие окружающей среды, поможет объяснить, как взаимодействие между генами и факторами окружающей среды в совокупности вызывающих развитие заболевания, а также оценить влияние БГД на работу генов.

Эпигенетических исследований в рамках целиакии проводилось крайне мало и только за рубежом.

3. Прицельное изучение ультраструктуры слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии.

Атрофия СОТК является отличительным признаком целиакии. Часть исследователей считает атрофию результатом повышенного апоптоза энтероцитов, связанного с аутоим-

мунным воспалением. При этом в некоторых исследованиях высокая апоптотическая активность при целиакии не подтвердилась [14].

В литературе описаны исследования, направленные на изучение состояния СО тонкой кишки у пациентов с целиакией, с применением некоторых иммуногистохимических маркеров. Большинство работ демонстрируют более высокую диагностическую ценность данного метода по сравнению с классическим гистоморфологическим исследованием СО ДПК, а также взаимосвязь выявляемых проявлений иммунного ответа СО с серологическими показателями крови и инициацией БГД.

Научная новизна проекта. В исследовании предлагается рассмотреть возможность применения новых биомаркеров кишечной проницаемости (I-FABP, зонулин, цитруллин), оценку процессов метилирования ДНК (в генах HLA-DQ B1, IL21, CD247, BECN1) и РНК (miR-155, mir-21, miR-31) в диагностике целиакии, а также как малоинвазивный вариант оценки приверженности пациента к терапии и ее эффективности, определения и прогнозирования сроков восстановления СОТК.

Также в рамках данного проекта предлагается оценить структуру и ультраструктуру СО ДПК с прицельной оценкой эпителиального барьера с помощью гистоморфометрии, ряда иммуногистохимических показателей (I-FABP, CD4Tx1, CD8+ TCRab+, CD8+ TCRγδ+, CD3+, M30, M65, Bax, Bcl-2), электронной микроскопии.

Электронная микроскопия по сравнению со световой дает возможность выявления ранних атрофических изменений, имеет важное значение для оценки эволюции регенерации ворсин. Имеются исследования, направленные на изучение связи между степенью атрофии СО, наблюдаемой при электронной микроскопии, и продолжительностью приёма глютена при глютеновой провокации [15]. Наше исследование направлено на изучение обратного процесса – изменения СО при инициации БГД.

Применение данных маркеров, прицельное изучение ультраструктурных изменений СОТК во время активной фазы целиакии и при инициировании БГД, поиск новых биомаркеров даст возможности для более глубокого понимания процессов патогенеза при целиакии, для совершенствования диагностических подходов, мониторинга активности заболевания, а также возможности регулирования и влияния на патогенез.

Результаты проведенной научно-исследовательской работы помогут усовершенствовать программы мониторинга и диагностики целиакии, а также в дальнейшем создать математическую модель и прогностический калькулятор эффективности соблюдения БГД. Основной целевой аудиторией продукта являются врачи-гастроэнтерологи как взрослого, так и педиатрического звеньев, а также врачи других специальностей (терапевтами, ревматологами, эндокринологами и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка биомаркеров энтероцитарного повреждения, эпигенетических модификаций при целиакии является новым и перспективным направлением в науке. Развитие в данной области даст возможность улучшить диагностический подход, программу мониторинга пациентов с целиакией, тем самым улучшив качество жизни больных целиакией и прогноз заболевания.

Определение уровней биомаркеров энтероцитарного повреждения в сыворотке крови, оценка процессов метилирования ДНК и РНК в сочетании с гистоморфометрией и иммуногистохимическим исследованием позволит сравнить данные методы, оценить корреляционные связи, оценить возможность использования биомаркеров и эпигенетики в качестве малоинвазивного способа диагностики и мониторинга целиакии.

На основании результатов проекта будет усовершенствован диагностический алгоритм и программа мониторинга больных целиакией. Разработанный алгоритм планируется внедрить в амбулаторную и стационарную клиническую практику врачей различного терапевтического профиля.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., et.al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54; 136-160.
2. Julio C. Bai, Carolina Ciacci, et al. Целиакия. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. 2016.
3. Быкова С.В., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. и др. Эпидемиология целиакии в мире. Альманах клинической медицины. 2018;46(1); 23–31.
4. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Задиран Е.И., Парфенов А.И. Осведомленность врачей о целиакии: результаты опроса. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(16); 92–100.
5. Клинические рекомендации «Целиакия» 2020 год.
6. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Semrad C. et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2023;118(1):59-76.
7. Elena F. Verdu, Detlef Schuppan. Co-factors, Microbes, and Immunogenetics in Celiac Disease to Guide Novel Approaches for Diagnosis and Treatment, Gastroenterology. 2021;161(5); 1395-1411.
8. McCarthy C. Malignancy in coeliac disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1991;3:125-128.
9. Moleski SM, Lindenmeyer CC, Veloski JJ et al. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. Ann Gastroenterol. 2015;28(2):236-240.
10. Иськова И.А. Остеопороз при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и целиакии.Крымский терапевтический журнал. 2012;2(19).
11. Rouvroye MD, Zis P, Van Dam AM et al. The Neuropathology of Gluten-Related Neuro2logical Disorders: A Systematic Review. Nutrients. 2020;12(3):822.
12. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А. и др. Роль неинвазивных маркеров повреждения энтероцитов и повышенной проницаемости в патогенезе целиакии // Эффективная фармакотерапия. 2021;17(4);68–75.
13. Agliata I., Fernandez-Jimenez N., Goldsmith C. et al. The DNA methylome of inflammatory bowel disease (IBD) reflects intrinsic and extrinsic factors in intestinal mucosal cells. Epigenetics. 2020;15(10):1068-1082.
14. Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen TJ. Evidence for increased apoptosis of duodenal intraepithelial lymphocytes in cow's milk sensitive enteropathy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40(3):352-8.
15. Magaudda L, Anastasi G, Arco A, Santoro G, Tedeschi A, Saccà MG, Magazzù G. Scanning electron microscopy of histological relapse after gluten-challenge in coeliac disease. Acta Paediatr Scand. 1989 Jul;78(4):549-54.

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Семенова Е.А.[1], Шостка А.Г.[2], Ефремова А.Ю.[3]

1. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии;

2. Ординатор 2 года по специальности «терапия»;

3. Студентка 6 курса.

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия – это хроническое иммуноопосредованное заболевание мультифакториальной природы, которое характеризуется разнообразными глютен-зависимыми клиническими проявлениями, наличием HLA-DQ2, HLA-DQ8 или HLA-DQ7 гаплотипов, появлением специфических антител в крови и Т-клеточно-опосредованной атрофической энтеропатии [1,2].

Около 10% мирового населения страдает различными вариантами непереносимости глютена. Распространенность же целиакии в мире среди взрослого населения варьируется в зависимости от региона и колеблется в пределах 0,5-5,6%. По данным популяционных исследований, в европейских странах заболевание встречается в 1% случаев. Наиболее высокий процент сохраняется в Великобритании и Финляндии (1:100), а наиболее низкий – в Германии (1:500). Среднее положение по этому показателю занимают Италия (1:210) и Северная Ирландия (1:152). В России до настоящего времени не проводились крупные эпидемиологические исследования, однако по данным отдельных эпидемиологических выборок можно определить, что распространенность может быть оценена в диапазоне от 1:100 до 1:250, что сопоставимо со среднеевропейским уровнем [3, 10]. В Санкт-Петербурге, по данным общественной организации «Эмилия», число больных превышает 5000 человек.

В настоящее время в нашей стране диагностическая концепция заболевания основана на критериях, представленных во Всероссийском консенсусе по лечению больных целиакией 2016 года [2,4,5].

Для верификации диагноза учитывают:

1. Клинические проявления (типичная или атипичная форма течения заболевания).
2. Серологические данные (антитела (IgA/G) к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG), антитела к эндомизию (EMA), антитела к деамидированным пептидам глиадина (anti-DPG)).
3. Генетические данные (HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 и/или HLA-DQ7 гаплотипы).
4. Гистоморфологические данные (истончение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СО ДПК), увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт).

Однако каждый из этих диагностических методов имеет свои недостатки и не может быть использован в качестве отдельного критерия верификации диагноза.

В соответствии с клинической картиной в настоящее время выделяют типичную и атипичную формы целиакии. Типичная форма характеризуется гастроинтестинальными проявлениями: хронической диареей, повышенным газообразованием, абдоминальными болями, потерей веса. При атипичной форме гастроинтестинальные симптомы отсутствуют или слабо выражены, в то время как в клинической картине на первое место выходят внекишечные проявления, такие как остеопороз, анемия, бесплодие, неврологические симптомы и др. [2,4]. Исходя из этих данных можно понять, что клинические проявления целиакии могут сильно варьироваться и при неосведомленности врача могут выраженно увеличить диагностический поиск, а также способствовать неправильной маршрутизации пациентов.

Рекомендованные для скрининга целиакии серологические тесты, в том числе экспресс-системы, имеют определенные недостатки. Так чувствительность и специфичность POC-тестов (Point of Care Tests) широко варьирует от 70% до 100% и от 85% до 100%, соответственно. Определенную проблему представляет серонегативный вариант целиакии, который характеризуется отсутствием повышениея специфических антител при наличии гистоморфологических и генетических критериев заболевания. Так, до одной трети пациентов являются серонегативными, что не исключает диагноз, а требует дальнейшего дообследования. Частота изолированного дефицита IgA при целиакии выше (2,6-3%), чем в обычной популяции (0,2-0,25%). Эту особенность следует учитывать при интерпретации результатов анализа на IgA, как причину ложноотрицательного результата. Для преодоления данных сложностей, рекомендовано дополнительно использовать анализы основанные на IgG исследования: anti-DGP, anti-tTG или EMA во избежание диагностических ошибок. [5,6]

Генетическое типирование не может быть единственным методом подтверждения диагноза, в то время как отрицательные результаты позволяют исключить целиакию. Так же наличие характерных гаплотипов у 30% здорового населения не позволяет использовать это исследование в качестве скринингового метода. [4]

«Золотой стандарт» диагностического алгоритма строится на выделении групп риска и проведении скринингового серологического обследования на целиакию, по результатам которого принимается решение о выполнении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с проведением биопсии по протоколу «целиакия»: забор биопсийного материала из луковицы ДПК (2 биоптата) и залуковичного отдела (4 биоптата) с последующим проведением морфометрии всех образцов. Стратификация степени тяжести по Marsh-Oberhuber и включает шесть классов, начиная от класса Marsh-0 (отсутствие видимых изменений структуры ворсинок) до класса Marsh-3C (отсутствие ворсинок). Немаловажной проблемой диагностики являются морфометрические характеристики биопсии СО ДПК, которые могут значимо отличаться в зависимости от квалификации врача-патоморфолога и качества забора материала. Так забор меньшего количества или нарушение топологии забора биоптатов, субъективизм эндоскопической оценки СО и оценки гистоморфологического материала приводят к снижению информативности результатов и диагностическим ошибкам. Данная проблема была освещена в сравнительном исследовании 2012 года Carolina Arguelles-Grande и соавт. было показано, что в рядовой амбулаторной практике до 20% случаев целиакия пропускаются именно по причине дефектов гистологического материала и недооценки атрофических изменений [7].

Несмотря на широкий пул диагностических методов, верификация целиакии представляет собой проблему, что обусловлено, не только наличием неспецифических симптомов, преобладанием атипичных форм заболевания, мозаичным характером поражения СО, но и медицинскими факторами, таким как недостаточный уровень осведомленности врачей, недостаточная квалификацию врачей-эндоскопистов и морфологов, нарушение правил забора биопсийного материала для оценки гистоморфометрии (количество, место забора),

а также высокой инвазивностью требованиями к техническому оснащению (высокое разрешение, NBI режим).

Озвученные проблемы подтверждаются научными публикациями последних лет. В настоящее время получены данные о том, что соотношение числа недиагностированных случаев целиакии к диагностированным варьирует и может достигать 1:5–1:13 в зависимости от региона мира. Так в Финляндии количество недиагностированных случаев целиакии больше вдвое, а в Аргентине и других странах Южной Америки – в 20 раз. По результатам метаанализа, проведенного в 2018 году, средняя частота выявления специфичных антител (anti-tTG и EMA) в мире составляет 1,4%, в то время как у 0,7% мирового населения целиакия подтверждалась гистологически [3, 8, 9, 10].

Несовершенство существующих алгоритмов ведет к пролонгации сроков диагностического поиска, несвоевременному назначению патогенетического лечения – безглютеновой диеты (БГД), что напрямую связано с неблагоприятным прогнозом целиакии. Так в 100-200 раз по сравнению с общей популяцией возрастает риск онкологической патологии органов пищеварения (Т-клеточная лимфома тонкой кишки), в 8-9 раз – риск самопроизвольного прерывания беременности, в 7 раз – бесплодия, на 30% – остеопороза, на 67% – неврологических нарушений. В настоящее временное окно от момента появления симптомов до верификации диагноза в среднем составляет 10 лет.

Таким образом, ранняя диагностика целиакии и своевременное назначение БГД уменьшает риски осложнений, определяет качество жизни пациентов и экономические затраты здравоохранения, связанные с неблагоприятным прогнозом.

Учитывая большое количество спорных и неоднозначных вопросов диагностики целиакии, научное сообщество продолжает искать методы совершенствования диагностических подходов и методик. К одним из таких методов в настоящий момент относят внедрение искусственного интеллекта (ИИ) в диагностические алгоритмы современной врачебной практики.

Здравоохранение представляет собой обширное пространство для внедрения ИИ как в области диагностики и профилактики заболеваний, так и в области оказания высококачественной медицинской помощи. Согласно данным Markets And Markets, объем общемирового рынка ИИ в сфере здравоохранения вырастет с 4,9 млрд $ в 2020 году до 45,2 млрд $ к 2026 году, а среднегодовой рост рынка составляет 44,9%. В России концепция развития отрасли в данном направлении определяется Указом Президента РФ № 490 от 10 октября 2019 года, утвердившим «Национальную стратегию развития искусственного интеллекта до 2030 года», которая предполагает преобразование большинства сфер экономики, включая медицину и здравоохранение, посредством внедрения цифровых технологий.

Недавние прорывные достижения в области машинного обучения и, в частности, глубокого обучения значительно изменили используемые подходы в обработке и анализе изображений, что привело к наблюдаемому сдвигу парадигмы в сторону подходов, основанных на больших данных (big data). Этот эффект ярко проявляется в задачах, связанных с обработкой и анализом медицинских изображений, приобретающих все более важное практическое значение. Разработаны и продолжают разрабатываться большое число аналитических, диагностических методов и инструментов для работы с медицинскими изображениями, основанных на использовании глубокого обучения с привлечением сверточных нейронных сетей. Так в настоящее время в России зарегистрированы 63 разнообразных ИИ-системах для медицины и здравоохранения, созданных и продвигаемых на рынке нашей страны. Существующие продукты можно разделить на условные группы:

- Анализ медицинских изображений и цифровая диагностика
- Профилактика и лечение состояний, заболеваний и осложнений
- Прочие направления

При этом одним из наиболее актуальных направлений применения этих методов является направление цифровой патологии, включающей в себя обработку и анализ эндоскопических и гистологических изображений. Так, объем разработок направленных на анализ изображений составляет 65% (41 проект), большинство из них представляют собой систему ИИ для интерпретации результатов лучевых (рентгенологических, КТ, МРТ) и патоморфологический исследований. Только два из представленных проектов предназначены для оценки эндоскопических изображений (Pirogov.AI. – ЛОР патологии; Polyptron – нижние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)).

Компьютерная поддержка принятия решений – это новый вариант в медицине и, в частности, в эндоскопии. Такие системы потенциально могут сэкономить затраты и рабочую силу, одновременно повысив безопасность процедуры. Исследования, посвященные компьютеризированным системам в контексте автоматизированной диагностики целиакии, начались в 2008 году и к настоящему моменту насчитывается порядка 40 публикаций по данной тематике.

В зарубежной научной литературе все чаще встречаются публикации посвященные успешному использованию ИИ в качестве вспомогательного инструмента для диагностики заболеваний ЖКТ. Имеются данные о превосходстве ИИ перед врачами-эндоскопистами при диагностике заболеваний верхних отделов ЖКТ, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе и целиакии. Так, в работе Meltem Tokat 2022 года, посвященной использованию ИИ при эндоскопической диагностике некоторых заболеваний верхних отделов ЖКТ, видно, что ИИ показывает многообещающие результаты, с точностью до 99%, в выявлении поверхностных и запущенных форм рака верхних отделов ЖКТ. Также ИИ превзошел стажеров и опытных эндоскопистов в выявлении поражений пищевода и атрофического гастрита. [11] В научной статье 2022 года Ruan G. и соавторы разработали ИИ для диагностики язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) – система продемонстрировала большую точность выявления ВЗК при расчете на пациента в сравнении с эндоскопистом-стажером (99,1 против 78%), опытным эндоскопистом (99,1 против 92,2%) и на повреждение (90,4 против 78% и 92,2% соответственно). [12] В 2023 году была опубликована научная работа, в которой в период с 2010 по 2021 год было получено 858 неподвижных изображений ДПК или тощей кишки от 182 пациентов с гистологически подтвержденной атрофией СО (3 степень по классификации Marsh). За тот же период было получено еще 846 изображений от 323 пациентов с макроскопически и гистологически подтвержденной нормальной СО ДПК (контрольная группа). Изображения были записаны во время обычной клинической практики с использованием гастроскопов (GIF-HQ190, GIF-HQ180 или GIF-HQ1500; Olympus Medical Systems, Токио, Япония). Обученный алгоритм искусственного интеллекта, 4 эндоскописта-эксперта (с более чем 1000 ЭГДС) и 6 эндоскопистов-стажеров (с опытом работы от 100 до 1000 ЭГДС) были протестированы на внешнем тестовом наборе данных. Обученный ИИ показал данные чувствительности, специфичности и точности 90%, 76% и 84% соответственно. В то время как эндоскописты-стажеры набрали 63%, 72% и 67%, а эксперты – 72%, 69% и 71% по данным категориям оценки. В этом исследовании алгоритм ИИ превзошел эндоскопистов стажеров и экспертов в обнаружении атрофии СО на эндоскопических неподвижных изображениях. Поддержка принятия решений с помощью ИИ значительно улучшила работу стажеров, а также продемонстрировала стабильную диагностическую способность на изображениях, которые было трудно оценить людям [13].

В отечественной литературе работ, посвященных данной проблеме, крайне мало. Имеются отдельные текущие разработки по ВЗК, новообразованиям ЖКТ. Так в 2022 году была опубликована научная работа, в которой авторы использовали ИИ для анализа эндоскопических изображений для диагностики и дифференциальной диагностики ВЗК. С точностью

89,3% ИИ выявлял патологию и с точностью 81,9% дифференцировал ВЗК, обнаруживал норму с точностью 88% и в сравнении с другими классами лучше определял язвенный колит (точность 90%), а также наиболее хорошо отличал класс болезни Крона от других классов (точность 92%). Общая точность составила 84,6%. Данные разработки легли в основу создания системы поддержки принятия решений врача (СППРВ) при работе с материалами видеоколоноскопии [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам данного проекта предполагается внести важный вклад в решение приоритетных направлений региона в рамках повышения оказания медицинской помощи больным с неинфекционным хроническим заболеванием – целиакией, путем внедрения современных технологий ИИ. Сочетание технологии компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и анализа больших объемов текстовых данных (истории болезней, результаты анализов) является оптимальным решением для разработки диагностической программы поддержки принятия врачебных решений в данной области. Использование предлагаемого цифрового продукта позволит повысить информативность результатов при проведении рутинной эндоскопии при подозрении на целиакию и без него, путем элиминации влияния человеческого фактора, возможности прицельного забора биопсийного диагностического материала. Разработанная комплексная система поддержки принятия врачебных решений позволит стандартизировать подходы к скринингу и дальнейшей диагностике целиакии на этапе первичного звена здравоохранения, что сократит сроки постановки диагноза, инициации патогенетической терапии, обеспечит эффективность профилактических мероприятий (в том числе и онко превенции), а следовательно, улучшит качество жизни пациентов.

Таким образом, данный междисциплинарный проект в области здравоохранения является первой попыткой применения высокотехнологичных компьютерных систем на территории РФ в рамках глютен-опосредованных заболеваний, что играет важные диагностическую и социально-экономическую роли за счет снижения временного интервала диагностического пути и материальных затрат на ведение пациентов до верификации заболевания.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay- Szabó et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 - 54 (1); 136–60
2. Е. А. Рославцева, Ю. А. Дмитриева, И. Н. Захарова и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021 - 188(4); 199–227
3. С.В. Быкова, А.И. Парфенов, Е.А. Сабельникова и др. Эпидемиология целиакии в мире. Альманах клинической медицины. 2018 - 46(1); 23–31
4. Орешко Л. С., Бакулин И. Г., Авалуева Е. Б., Семенова Е. А., Ситкин С. И. Современное представление о целиакии взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021 - 188(4);84–95
5. Julio C. Bai, Carolina Ciacci, Gino Roberto Corazza et al., World Gastroenterology Organisation. Coeliac disease. 2016; 1-38
6. И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Т.А. Цапяк Ведение пациентов с целиакией в свете рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD). Крымский терапевтический журнал. 2020

7. Arguelles-Grande C., Tennyson C.A., Lewis S.K., et al. Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice settings: impact on the diagnosis of coeliac disease. J Clin Pathol. 2012 - 65(3); 242-7
8. Mäki M., Mustalahti K., Kokkonen J. et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. N Engl J Med. 2003 - 348(25); 2517–24
9. Gomez J.C., Selvaggio G.S., Viola M., P. et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Pla-ta area. Am J Gastroenterol. 2001 - 96(9); 2700-4
10. Singh P., Arora A., Strand T.A. et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 - 16(6); 823-36
11. Tokat M., van Tilburg L., Koch A.D., Spaander M.C.W. Artificial Intelligence in Upper Gastrointestinal Endoscopy. Dig Dis. 2022 - 40(4); 395-408
12. Ruan G., Qi J., Cheng Y. et al. Development and validation of a deep neural network for accurate identification of endoscopic images from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Front Med (Lausanne). 2022 - 9:854677
13. Markus W. Scheppach, M.D, David Rauber, M.Sc. et al. Gastrointestinal endoscopy. 2023 - 97(5) 911-16
14. И.Г. Бакулин, И.А. Расмагина, М.И. Скалинская, Г.А. и др. Применение искусственного интеллекта для анализа эндоскопических изображений при воспалительных заболеваниях кишечника. Терапия. 2022 - 8(7);7–14
15. Iversen R., Sollid L.M. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. Annu Rev Pathol. 2023 – 24(18); 47-70
16. Green P.H.R., Paski S., Ko C.W., Rubio-Tapia A. AGA Clinical Practice Update on Management of Refractory Celiac Disease: Expert Review. Gastroenterology. 2022 - 163(5); 1461-69
17. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 - 70(1); 141-156

ОПТИМИЗАЦИЯ СКРИНИНГА ЦЕЛИАКИИ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ТЕРРИТОРИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Семенова Е.А.[1], Гребенникова С.А.[2], Ефремова А.Ю.[3]

1. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии;

2. Студентка 4 курса лечебного факультета;

3. Студентка 6 курса лечебного факультета.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В современном обществе глютен-ассоциированные заболевания (ГАЗ) являются одной из актуальных проблем не только здравоохранения, но и социально-экономической сферы. Одной из наиболее изученных патологий в данной области является целиакия – хроническое иммуноопосредованное заболевание, связанное с непереносимостью глютена у индивидов с гаплотипами HLA-DQ2, HLA-DQ7 и HLA-DQ8, результатом которого является развитие атрофической энтеропатии, симптомокомплекса мальабсорбции и внекишечных системных расстройств [1].

Распространенность целиакии находится в пределах 0,5-1% общей популяции населения. По данным мировой литературы каждый год происходит увеличение частоты заболеваемости. В России массовые исследования уровня распространенности целиакии не проводились, по результатам отдельных региональных проектов, наблюдается широкий диапазон частот от 0,20% до 15,98% в группах пациентов с особым риском (пациенты, страдающие диареей, железодефицитной анемией неизвестного генеза, сахарным диабетом и т.д.) [2-9].

Целиакия может дебютировать в любом возрасте и не имеет гендерных особенностей. Так по данным Быковой С.В., Сабельниковой Е.А. наиболее характерный возрастной диапазон для взрослых больных целиакией составляет от 31 до 50 лет.

Клиническое течение целиакии является основанием для определения форм заболевания: симптомная целиакия, асимптомная, латентная, потенциальная и рефрактерная. Выделяют следующие типичные кишечные проявления заболевания нарушение стула, потеря аппетита, вздутие живота, абдоминальная боль и потеря веса [10]. Наиболее частыми внекишечными симптомами являются железодефицитная анемия, остеопения или остеопороз, гипертрансаминаземия, нервно-психические расстройства. логические нарушения или изменения репродуктивной функции [11]. Тем не менее у значительной части пациентов наблюдаются атипичные симптомы вплоть до их отсутствия, что не коррелирует с уровнями серологических маркеров и изменениями слизистой оболочки тонкой кишки, что значимо влияет на сроки верификации диагноза. [12]. Скрининговые исследования позволили выявить большое количество больных целиакией. Так, в Италии проводилось исследование 17 201 «здоровых» итальянских студентов, в результате чего были обнаружены больные целиакией с частотой 1:184. Эти данные под-

тверждают эффективность стратегии широкого скринингового обследования населения для диагностики бессимптомных форма целиакии [13].

Важно отметить, что своевременная диагностика является основанием для раннего назначения патогенетической терапии – безглютеновой диеты (БГД), инициация которой в большинстве случаев (исключение рефрактерная форма) приводит к купированию клинической симптоматики и восстановлению морфологических параметров слизистой оболочки тонкой кишки (СО ТК). Такие патоморфологические изменения лежат в основе лечебной стратегии заболевания и обуславливают необходимость строгого и пожизненного соблюдения элиминационного протокола питания, определяющего качество жизни, адекватное физическое и интеллектуальное развитие пациентов, а также их поведение в социуме.

Согласно Европейским рекомендациям 2019 года и Российскому консенсусу 2016 года, диагностика целиакии основана на оценке клинических, серологических, гистоморфометрических и генетических критериев. Однако широкая вариабельность симптомов, наличие латентных и серонегативных форм заболевания делает данный диагноз трудным для клинициста, что обуславливает отсроченную инициацию терапии и неблагоприятный прогноз. Эндоскопический протокол считается «золотым стандартом» диагностики целиакии и включает забор 2 биоптатов из СО луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) и 4 биоптатов из залуковичного отдела ДПК, которые в дальнейшем направляются на морфометрическое исследование и иммуногистохимическое. Морфометрия позволяет провести стадирование атрофической дуоденопатии на основании выраженности воспалительной инфильтрации (межэпителиальный лимфоцитоз- МЭЛ), снижения высоты ворсинок и гиперплазии крипт. Градации поражения подразделяются в соответствии с классификацией Marsh-Oberhuber, в соответствии со структурными изменениями ворсинок и крипт, увеличением плотности клеток собственной пластинки и увеличением количества интраэпителиальных лимфоцитов [14].

Описанные методы являются инвазивными и относительно дорогостоящими процедурами, которые зависят как от качества реактивов, так и влияния человеческого фактора. В связи с чем их использование в клинической практике ограничено и предполагает выделение определенных групп высокого риска для направления на специализированное дообследование. Несмотря на развитие информационных ресурсов по клинико-диагностическим аспектам целиакии, уровень информированности врачей первичного звена остается недостаточным даже в крупных городах. Так, результаты исследования, проведенного Быковой С.В., Сабельниковой Е.А. и соавт., включавшего 197 врачей первичного звена, показали недостаточный уровень информированности по основным симптомам, диагностическому алгоритму и маршрутизации таких больных [13, 15]. Это указывает на то, что регламентированные рекомендациями группы риска заболевания часто не выявляются в рамках консультативного приема, а следовательно дальнейшие этапы диагностики не происходят. Важно отметить, что полисистемный характер жалоб является причиной обращения пациентов к врачам различных специальностей, таких как ревматологи, гинекологи, эндокринологи, дерматологи и другие, что подчеркивает важность внедрения во врачебную практику простых алгоритмов скрининга.

В связи с вышеизложенным, в мировой науке предпринимаются попытки по внедрению более простых методов выделения групп риска целиакии, одним из которых является анкетирование. Возможность использования стратегий массового скрининга, а также периодичность скрининга в группах риска в педиатрической популяции определяется возможностью финансирования со стороны региональных властей. Однако во взрослой клинической практике не предусмотрена программа скрининга заболевания за счет бюджетных средств даже среди групп риска. В связи с этим для масштабного скрининга и оптимальной маршрути-

зации пациентов в рамках первичной медицинской помощи именно анкетирование может быть оправдано, как простой и малозатратный способ.

Анкетирование имеет ряд достоинств: возможность подключить большое количество респондентов, современное и удобное оформление, множество удобных возможностей рассылки на участие в анкетировании, современные инструменты (возможности) создания вопросов, быстрая обработка результатов, анализа данных, минимальные материальные затраты [16].

Диагностика целиакии проводится в соответствии с текущими рекомендациями Союза педиатров России, обновленным алгоритмам Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPHGAN), Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN), Британского общества гастроэнтерологов и Американского колледжа гастроэнтерологии [17-23]. На основе данных рекомендаций была создана анкета-опросник. В качестве прообраза при создании анкеты была использована версия «Questionaire for Celiac Disease Screening» и «Questionnaire for Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)».

Разработанная анкета-опросник для определения людей группы риска по развитию целиакии является эффективным и полезным инструментом выявления случаев заболевания. Известно, что частота заболеваемости в группах риска намного выше, чем в общей популяции. В состав групп риска входят люди с аутоиммунными заболеваниями, родственники пациентов с целиакией, люди с железодефицитной анемией, сахарным диабетом 1 типа, остеопорозом, синдромом Дауна и др. [23]. Исходя из этого, быстрое и объективное выделение групп риска позволит конкретизировать дальнейшие этапы специализированного обследования, что не только улучшит прогноз заболевания, но и снизит экономические затраты здравоохранения.

Несмотря на то, что анкетирование является наиболее доступной и не инвазивной методикой, в настоящее время оно не имеет широкого применения в отношении скрининга целиакии. В России предпринимались попытки проведения анкетирования только среди педиатрической популяции пациентов, однако данный метод до сих пор не внедрен в клиническую практику и руководства. Для взрослой популяции пациентов терапевтического профиля нет апробированных анкет-опросников, позволяющих объективизировать группы риска в рамках консультативного приема. Все вышеперечисленное послужило поводом инициировать данное исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целиакия является заболеванием со сложным, не до конца изученным патогенезом, социально-экономическая значимость которого определяется не только эпидемиологическими особенностями, но и необходимостью ранней диагностики с введением сложного элиминационного протокола питания, а также индивидуальными и государственными расходами на ведение таких больных. Сложности диагностики связаны с особенностями клинических проявлений (неспецифичные и разнообразные симптомы, скрытое течение), уровнем квалификации специалистов первичного звена здравоохранения и неоднозначностью диагностических методик, которые являются дорогостоящими, инвазивными и не входят в бюджет ОМС. Одним из способов решения данных проблем является оптимизация алгоритма скрининга и диагностики целиакии с внедрением первичного анкетирования, как простого и дешевого способа, позволяющего выделить группу больных высокого риска.

Проект направлен на разработку специализированной анкеты, позволяющей оптимизировать взаимодействие «врач-пациент» в рамках первичного консультативного приема

и выделить группы риска целиакии, требующие дальнейшего углубленного дообследования. Результаты данного проекта будут являться основой для совершенствования действующего алгоритма диагностики целиакии среди взрослой популяции больных, а также позволят масштабировать скрининговые мероприятия как в регионе, так и на всей территории РФ.

Таким образом, на примере популяции г. Санкт-Петербурга планируется внедрить широкомасштабную методику скрининга целиакии, что позволит не только достичь пациентоориентированных лечебно-профилактических целей, но и будет иметь значение для эпидемиологического звена здравоохранения и экономической составляющей отрасли.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Sollid L. M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder // Nat Rev Immunol. – 2002. – Т. 2, No 9. – С. 647-55.
2. Kondrashova A., Mustalahti K., Kaukinen K., Viskari H., Volodicheva V., Haapala A. M., Ilonen J., Knip M., Maki M., Hyoty H., Epivir Study G. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease // Ann Med. – 2008. – Т. 40, No 3. – С. 223-31.
3. Турчина В.Н., Табак Т.А. Целиакия у детей учебно-методическое пособие // Челябинск, 2004. С. 1-29.
4. Смирнова Г.П., Тюриков А.В., Шкулева Т.А., Барушева Н.В. Целиакия у детей Архангельской области // Вопросы детской диетологии. - 2005. - Т. 3, No 1. - С.87.
5. Василькова И.В. Медико-социальные и организационные проблемы целиакии. Автореферат дисс. к.м.н., 14.00.33 – Общественное здоровье и здравоохранение. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, 2004.
6. Янкина Г.Н. Клинико-генетические и иммуно-морфологические аспекты целиакии у детей. Автореферат дисс. д.м.н., 14.01.08 – Педиатрия. Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 2014.
7. Саввина Н.В., Саввина А.Д., Мельчанова Г.М., Грязнухина Н.Н. Организация динамического наблюдения детей с целиакией // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – Т. 4. – С. 82-85.
8. Саввина А.Д., Саввина Н.В., Ножнинова О.В. Диспансерное наблюдение больных целиакией в г. Якутске // Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии: сб. мат-лов Республиканской науч.-практ. конф. - Якутск: Изд-во Якутск. ун-та, 2009. - С. 83-86.
9. Климин В.Г., Малямова Л.Н., Чередниченко А.М., Татарева С.В. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы организации диагностики и наблюдения // Материалы XVI конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» / под ред. Ю.Г. Мухиной, С.В. Бельмера. – М.: Медпрактика-М, 2009. – С. 321–322.
10. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, Gutierrez S. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2008;103:2360-2365; quiz 2366.
11. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 2019;17:142
12. Coto L, Mendia I, Sousa C, Bai JC, Cebolla A. Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic

review. World J Gastroenterol 2021; 27(37): 6306-6321 [PMID: 34712034 DOI: 10.3748/wjg.v27.i37.6306]
13. Диссертация: Особенности течения и оптимизация комплексного наблюдения за больными целиакией, Быкова С.В., 2022 год.
14. Клинические рекомендации «Целиакия» 2020 год.
15. Shergill, S. Awareness about celiac disease amongst physicians./S.Shergill, GK.Makharia // Indian J Gastroenterol. 2017 Jul;36(4):327-329.
16. Научная статья: Онлайн анкетирование как современный и эффективный способ исследования Долженко Ю.Ю., Позднякова А.С., 2015 год.
17. Клинические рекомендации «Целиакия у детей» / Профессиональная ассоциация «Союз педиатров России», 2016.
18. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I. R., Mearin M. L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Lelgeman M., Maki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K. P., Diagnosis E. W. G. o. C. D., Committee E. G., European Society for Pediatric Gastroenterology H., Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2012. – T. 54, No 1. – C. 136-60.
19. Bai J. C., Fried M., Corazza G. R., Schuppan D., Farthing M., Catassi C., Greco L., Cohen H., Ciacci C., Eliakim R., Fasano A., González A., Krabshuis J. H., LeMair A., Organization W. G. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease // J Clin Gastroenterol. – 2013. – T. 47, No 2. – C. 121-6.
20. Ludvigsson J. F., Bai J. C., Biagi F., Card T. R., Ciacci C., Ciclitira P. J., Green
21. P. H., Hadjivassiliou M., Holdoway A., van Heel D. A., Kaukinen K., Leffler D. A., Leonard J. N., Lundin K. E., McGough N., Davidson M., Murray J. A., Swift G. L., Walker M. M., Zingone F., Sanders D. S., Group B. C. D. G. D., Gastroenterology B. S. o. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology // Gut. – 2014. – T. 63, No 8. – C. 1210-28.
22. Rubio-Tapia A., Hill I. D., Kelly C. P., Calderwood A. H., Murray J. A., American College of G. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease // Am J Gastroenterol. – 2013. – T. 108, No 5. – C. 656-76; quiz 677.
23. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I., Kurppa K., Mearin M. L., Ribes- Koninckx C., Shamir R., Troncone R., Auricchio R., Castillejo G., Christensen R., Dolinsek J., Gillett P., Hróbjartsson A., Koltai T., Maki M., Nielsen S. M., Popp A., Størdal K., Werkstetter K., Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2020. – T. 70, No 1. – C. 141-156.
24. Power M., Fell G., Wright M. Principles for high-quality, high-value testing // Evid Based Med. – 2013. – T. 18, No 1. – C. 5-10.
25. Murphy J. M., Berwick D. M., Weinstein M. C., Borus J. F., Budman S. H., Klerman G. L. Performance of screening and diagnostic tests. Application of receiver operating characteristic analysis // Arch Gen Psychiatry. – 1987. – T. 44, No 6. – C. 550- 5.
26. Giersiepen K., Lelgemann M., Stuhldreher N., Ronfani L., Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. R., Diagnosis E. W. G. o. C. D. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2012. – T. 54, No 2. – C. 229-41.
27. Leffler D. A., Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease // Am J Gastroenterol. – 2010. – T. 105, No 12. – C. 2520-4.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЖЕСТКАЯ РЕЗОРБИРУЕМАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА, НАПЕЧАТАННАЯ НА 3D ПРИНТЕРЕ

Организация: Научно-образовательный центр Биомедицинской инженерии

Проектная команда: Сенатов Ф.С.[1], Степанова Д.И., Островский С.Д., Зимина А.И., Ковалева П.А., Пешкина Е.А.

1. Кандидат физико-математических наук, директор НОЦ Биомедицинской инженерии

ВВЕДЕНИЕ

Барьерные мембраны используются преимущественно в стоматологии, имплантологии и челюстно-лицевой хирургии для направленной костной регенерации (НКР). Принцип НКР заключается в использовании барьерных мембран для предотвращения врастания определенных типов клеток, таких как быстро разрастающийся эпителий и соединительная ткань, что способствует росту более медленно растущих клеток, способных формировать кость.

По оценкам специалистов, до 40% имплантатов для остеоинтеграции требуют проведения направленной костной регенерации в рамках реабилитации пациента [8].

Наибольшее применение хирургические мембраны нашли в дентальной имплантации. Мембраны применяются для повышения эффективности костной регенерации, наращивания костной ткани, укрепления подвижных зубов, при различных аномалиях развития челюсти, для исключения резорбции костной ткани, послеоперационных осложнений и т.д. По статистике, 9 из 10 пациентам, собирающимся ставить имплантаты на верхней челюсти, и 5 из 10 – на нижней, необходимо наращивание кости из-за ее атрофии. А в стоматологии практически все операции по наращиванию и восстановлению кости челюсти содержат этап установки мембран.

С учетом большого спроса на изолирующие (барьерные) мембраны в хирургической стоматологии для лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта и проведения костной пластики перед и во время дентальной имплантации, остается актуальным вопрос о новых материалах и конструкциях для создания таких мембран.

В настоящее время существуют два типа мембран, которые широко используются в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: резорбируемые и нерезорбируемые. Резорбируемые не нуждаются во вторичной операции по удалению, их легко устанавливать и существует низкий риск механических повреждений слизистой оболочки из-за их эластичности. Однако их недостаточная жесткость приводит к необходимости поддержки, невозможности наращивания больших объемов ткани и вероятному смещению трансплантата. Нерезорбируемые же обеспечивают стабильность имплантата и сохранение пространства под мембраной в течение необходимого периода времени, что позволяет восстанавливать значительные объемы костной ткани. Тем не менее жесткость может приводить к повреждениям слизистой оболочки и имеется риск врастания мягких тканей в мембрану. Также необходимо проводить вторичную операцию по удалению мембраны. Создание индивидуальной стоматологической барьерной мембраны по компьютерной томографии пациента из биоразлагаемых материалов позволит избавиться от недостатков этих видов мембран и объединить их преимущества: такую мембрану не надо будет удалять, с ее помощью можно будет как наращи-

вать большие объемы костной ткани, так и использовать ее при небольших дефектах, ее не нужно будет удалять, внутрь будет можно легко вводить костную крошку или гидроксиапатит (за счет внутреннего пористого слоя), а также риск повреждений мягких тканей становится очень мал при должной полировке и правильной установке, ведь мембрана идеально подходит под анатомические особенности пациента. Более того, даже при экспозиции такой мембраны риск воспаления очень мал за счет рассасывания оголенного участка.

Предлагаемое в данном проекте решение направлено на объединение всех преимуществ и компенсации недостатков этих двух видов продукта за счет создания биорезорбируемого скаффолда, способного выдерживать механические нагрузки в течение шестимесячного срока, достаточного для костной регенерации в области челюсти.

Уникальность решения обуславливается гибридной конструкцией, состоящей из двух частей, и использованием биосовместимых биоразлагаемых негибких материалов, а также применением технологии 3D печати при производстве скаффолда для направленной костной регенерации.

Применение данного решения обеспечивает такие функции как барьерная (за счет внешней плотной части), каркасная (за счет внутренней решетчатой части), удерживающая (внутренняя часть имеет поры, удерживающие костную крошку и/или гидроксиапатит при их внедрении).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было проведено моделирование стоматологической мембраны на основе данных компьютерной томографии пациента и напечатана модель из полилактида. Скаффолд является перспективной разработкой, которая найдет свое применение в стоматологии, имплантологии и челюстно-лицевой хирургии.

Индивидуализированная биоразлагаемая полимерная мембрана найдет применение в челюстно-лицевой хирургии при различных показаниях (для сохранения объема кости после удаления зуба, для синус-лифтинга, при профилактике атрофии альвеолярного гребня, для реконструкции альвеолярного гребня, для армирования кости челюсти при имплантации зубов, для укрепления подвижных зубов при пародонтите, для фиксации гранул костнопластического материала при его подсадке при проведении наращивания костной ткани челюсти и т.д.).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Иванов С.Ю. и др. Использование мембранной техники для направленной регенерации костной ткани при хирургических стоматологических вмешательствах //Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №. 3. – С. 74-74.
2. Насонова М.В. и др. Оптимизация сроков деградации и физико-механических свойств противоспаечных мембран на основе биодеградируемых полимеров //Вестник Кемеровского государственного университета. – 2015. – №. 2-1 (62). – С. 65-69.
3. Диков Ю.Ю. и др. Применение трехмерного моделирования и 3D-печати при реконструкции нижней челюсти //Опухоли головы и шеи. – 2015. – №. 1. – С. 22-26.
4. Draenert F.G. et al. Biomaterial shell bending with 3D-printed templates in vertical and alveolar ridge augmentation: a technical note //Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. – 2017. – Т. 123. – №. 6. – С. 651-660.
5. Geleţu GL, Burlacu A, Murariu A, Andrian S, Golovcencu L, Baciu E-R, Maftei G, Onica N. Customized 3D-Printed Titanium Mesh Developed for an Aesthetic Zone to Regenerate

a Complex Bone Defect Resulting after a Deficient Odontectomy: A Case Report. Medicina. 2022; 58(9):1192.
6. Pilipchuk S. Design of 3D-Printed, Micropatterned Scaffolds for Tissue Engineering of Bone-Ligament Constructs in the Oral Cavity using Gene Therapy : дис. – 2018.
7. Lee S. et al. Efficacy of three-dimensionally printed polycaprolactone/beta tricalcium phosphate scaffold on mandibular reconstruction //Scientific reports. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 4979.
8. Elgali, I, Omar, O, Dahlin, C, Thomsen, P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. Eur J Oral Sci 2017; 125: 315–337. © 2017 The Authors. Eur J Oral Sci published by John Wiley & Sons Ltd.
9. Vaquette C. et al. Workflow for Fabricating 3D-Printed Resorbable Personalized Porous Scaffolds for Orofacial Bone Regeneration //Oral Biology: Molecular Techniques and Applications. – New York, NY : Springer US, 2022. – С. 485-492.

РАЗРАБОТКА НОВОГО ПОДХОДА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИИ В КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ГОНАРТРОЗЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Проектная команда: Сергачев А.В., Власова Т.И.[1], Чаткин В.В., Блинцева А.В.

1. Доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Гонартроз, по прогнозам ВОЗ, в ближайшее десятилетие станет четвертой причиной инвалидности у женщин и восьмой причиной инвалидности у мужчин в мире. Эффективное лечение и реабилитация данной группы пациентов представляет существенную проблему. Наблюдающаяся при гонартрозе боль, возникающая вследствие воспаления хрящевой ткани коленного сустава и ее последующей дегенерации, является одной из основных жалоб, предъявляемых пациентами. Часто боль в коленных суставах становится хронической.

Учитывая полиморбидность пациентов с гонартрозом, дополнительное использование фармакопрепаратов увеличивает риски полипрагмазии, поднимая проблему побочных эффектов и лекарственного взаимодействия препаратов, а также снижения комплаентности пациентов к лечению.

Наиболее перспективным с целью патогенетического лечения хронической боли и депрессии является применение неинвазивной методики микрополяризации (transcranial direct current stimulation – tDCS). Это неинвазивный метод нейромодуляции, который широко изучается для лечения хронической боли [1;2]. В настоящее время были протестированы различные мишени, каждая из которых имеет свои собственные механизмы модуляции восприятия боли. Текущие стратегии включают tDCS первичной моторной коры, префронтальную tDCS и tDCS в сочетании с поведенческими вмешательствами, тогда как будущие стратегии, с другой стороны, включают tDCS высокой интенсивности, tDCS мозжечка, tDCS на дому и tDCS с увеличенным количеством сеансов [3;4]. Хотя лежащие в их основе нейронные механизмы еще предстоит полностью раскрыть. Традиционные подходы tDCS продемонстрировали многообещающие эффекты в борьбе с болью, и в настоящее время разрабатываются новые стратегии, которые позволят усилить эффекты tDCS и сделать этот подход более доступным за счет использования, например, домашних устройств.

Предположительно, микрополяризация позволит уменьшить интенсивность хронической боли за счет влияния на нейропластичность путем прерывания потока патологической импульсации в алгической системе на уровне коры головного мозга, что уменьшит ощущение боли и снизит выраженность депрессии [5;6]. Это позволит существенно улучшить качество жизни пациентов.

Кроме того, данная методика является многообещающей целью для улучшения когнитивных и эмоциональных аспектов боли [7;8;9]. Клинические испытания, изучающие механизмы действия и связи между префронтальной корой и подкорковыми областями, имеют решающее значение для выбора лучших параметров стимуляции и усиления анальгетического эффекта, связанного с tDCS [10].

Цель проекта – разработать подход транскраниальной микрополяризации (tDCS) и оценить его эффективность в коррекции воспалительного процесса, хронического болевого синдрома и депрессии у пациентов с остеоартрозом коленного сустава разной степени тяжести [11;12].

Актуальность. Остеоартроз занимает ведущее место по распространенности среди ревматических заболеваний. ВОЗ приводит неутешительную статистику: остеоартрозом в мире страдают 343 миллиона человек, что вносит существенный вклад в общие показатели заболеваемости. Более 40% лиц пожилого возраста страдают остеоартрозом, около 80% больных имеют различные ограничения подвижности, а каждый четвертый больной не может осуществлять повседневную деятельность. Разновидность остеоартроза – гонартроз, – по прогнозам ВОЗ, в ближайшее десятилетие станет четвертой причиной инвалидности у женщин и восьмой причиной инвалидности у мужчин в мире. Чаще гонартрозом страдают женщины в возрасте от 40 до 70 лет. Гонартроз существенно снижает качество жизни пациентов, причиняет социальный и экономический ущерб, приводит к инвалидизации и создает необходимость дорогостоящего эндопротезирования суставов.

Эффективное лечение и реабилитация данной группы пациентов представляет существенную проблему. Наблюдающаяся при гонартрозе боль, возникающая вследствие воспаления хрящевой ткани коленного сустава и ее последующей дегенерации, является одной из основных жалоб, предъявляемых пациентами. Часто боль в коленных суставах становится хронической. Есть ряд факторов, способствующих хронизации боли: принадлежность к женскому полу, недостаточный уровень материального благополучия, пожилой возраст пациента. Терапевтические подходы, нацеленные на коррекцию локальных патологических изменений, к сожалению, не всегда эффективны. Это обусловлено нейропластичностью и изменениями в различных областях периферической и центральной нервной системы, включая периферические рецепторы, задние рога спинного мозга, ствол головного мозга, сенсомоторные области коры, а также мезолимбические и префронтальные области [13;14]. Сенситизация нервной системы, образование генераторов патологически усиленного возбуждения и патологической алгической системы приводят к формированию хронической боли, зачастую не зависящей от интенсивности болевой импульсации на периферии. Хроническая боль, являясь основной причиной нарушения сенсомоторной функции нервной системы, определяет развитие миостатического дисбаланса, который приводит к нарушению биомеханики движения сустава [15]. Данный факт провоцирует прогрессирование повреждения пораженного сустава путем поддержания процесса воспаления из-за хронической альтерации. Кроме того, патологическое перераспределение нагрузки при движении провоцирует развитие осложнений в виде развития остеоартроза других суставов нижней конечности. Зачастую хроническая боль сопровождается депрессией, что существенно снижает качество жизни и увеличивает риск инвалидизации пациента [16;17;18].

Перспективным с целью патогенетического лечения хронической боли и депрессии является применение неинвазивной методики микрополяризации (transcranial direct current stimulation – tDCS). Микрополяризация позволит уменьшить интенсивность хронической боли за счет влияния на нейропластичность путем прерывания потока патологической импульсации в алгической системе на уровне коры головного мозга, что уменьшит ощущение боли и снизит выраженность депрессии [19]. Это позволит существенно улучшить качество жизни пациентов.

Вместе с тем неясно, способна ли tDCS за счет модулирующего действия оказывать влияние на интенсивность воспаления в коленном суставе и, как следствие, снижать и периферическую болевую импульсацию [20]. Кроме того, мировой опыт применения данной методики при гонартрозе практически отсутствует, в связи с чем открытыми остаются во-

просы эффективности tDCS в обезболивающем и противовоспалительном действии при гонартрозе в зависимости от зон стимуляции, степени заболевания Также неясно, есть ли гендерные и возрастные различия эффективности методики.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Научный коллектив является победителем конкурса «Шаг Вперед» и обладает уникальным оборудованием для проведения транскраниальной микрополяризации Нейростим (ООО «Нейрософт»).

Задачи проекта:

Оценить выраженность нарушения функции коленного сустава, воспалительного процесса, болевого синдрома, степень выраженности депрессии и снижения качества жизни у пациентов с остеоартрозом коленного сустава разной степени тяжести

Оценить эффективность tDCS в коррекции нарушения функции, воспалительного процесса, депрессии у пациентов с остеоартрозом коленного сустава разной степени тяжести.

Дизайн исследования.

Планируется провести клиническое исследование 40 пациентов с разной степенью тяжести гонартроза. В соответствии с целью и задачами исследования пациенты будут разделены на контрольную группу, группу с имитацией tDCS с целью контроля плацебо эффекта (sham) и группу пациентов, получающих сеансы tDCS. Будет проведено сравнение эффективности методики при различной степени гонартроза и выявление гендерных и возрастных особенностей влияния tDCS на интенсивность болевого синдрома, выраженность депрессии и дисфункции коленного сустава.

Дополнительно к рутинным исследования планируется определение уровня MMPs 1, 3, субстанции Р в плазме пациентов, использование анкеты EQ-5D-3L, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы KOOS, тестирование функции коленного сустава, статистическая обработка данных, подготовка научных публикаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках исследования будет оценена эффективность и подобран оптимальный подход tDCS при болевом синдроме у пациентов с гонартрозом. Будет проведено сравнение эффективности методики при различной степени гонартроза и выявление гендерных и возрастных особенностей влияния tDCS на интенсивность болевого синдрома, выраженность депрессии и дисфункции коленного сустава.

Научная, научно-техническая и практическая ценность ожидаемых результатов.

Предполагаемые результаты расширят представление о патогенетических механизмах развития хронической боли при гонартрозе и ее влиянии на прогрессирование воспаления в коленном суставе. Полученные данные позволят эффективно проводить немедикаментозное лечение болевого синдрома у пациентов с гонартрозом, что снизит фармакоэкономическую нагрузку на пациента и уменьшит полипрагмазию при лечении боли. Вышеуказанное поможет разработать индивидуальный подход к ведению пациентов с болевым синдромом при гонартрозе.

Результаты исследований послужат основой для развития диссертационных исследований и научно-исследовательских работ студентов, выполняемых в медицинском институте в рамках Программы Приоритета 2030, и будут внедрены в практику ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская больница восстановительного лечения».

Подтверждение эффективности аналгетического действия tDCS при гонартрозе позволит рекомендовать его в качестве нефармакологического метода лечения боли, что позволит снизить фармакологическую нагрузку на пациентов с остеоартрозом коленных суставов, уменьшить экономические расходы системы здравоохранения на лечение пациентов данной группы.

Предполагаемое использование результатов работы в учебном процессе. Полученные результаты планируется включить в общеобразовательные программы дисциплин при подготовке студентов по специальности «Лечебное дело» и аспирантов по направлениям «Фундаментальная медицина» и «Клиническая медицина».

Заключение

Данное исследование позволит оценить эффективность и подобрать оптимальный подход при хроническом болевом синдроме у пациентов с гонартрозом. К тому же будет проведено сравнение эффективности методики при различной степени гонартроза и выявление гендерных и возрастных особенностей влияния tDCS на интенсивность болевого синдрома, выраженность депрессии и дисфункции коленного сустава.

Предполагаемые результаты расширят представление о патогенетических механизмах развития хронической боли при гонартрозе и ее влиянии на прогрессирование воспаления в коленном суставе. Полученные данные позволят эффективно проводить немедикаментозное лечение болевого синдрома у пациентов с гонартрозом, что позволит снизить фармакоэкономическую нагрузку на пациента и уменьшить полипрагмазию при лечении боли. Вышеуказанное поможет разработать индивидуальный подход к ведению пациентов с болевым синдромом при гонартрозе.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, Thibaut A, Costa B, Ferreira I, Caumo W, Fregni F. Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. Expert Rev Med Devices. 2020 Sep;17(9):879-898. doi: 10.1080/17434440.2020.1816168. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32845195; PMCID: PMC7674241.
2. Bikson M, Rahman A, Datta A. Computational models of transcranial direct current stimulation. Clin EEG Neurosci. 2012 Jul;43(3):176-83. doi: 10.1177/1550059412445138. PMID: 22956646.
3. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. J Physiol. 2005 Oct 15;568(Pt 2):653-63. doi: 10.1113/jphysiol.2005.088310. Epub 2005 Jul 21. PMID: 16037080; PMCID: PMC1474743.
4. Lloyd DM, Wittkopf PG, Arendsen LJ, Jones AKP. Is Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effective for the Treatment of Pain in Fibromyalgia? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain. 2020 Nov-Dec;21(11-12):1085-1100. doi: 10.1016/j.jpain.2020.01.003. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31982685.
5. Nikolin S, Moffa A, Razza L, Martin D, Brunoni A, Palm U, Padberg F, Bennabi D, Haffen E, Blumberger DM, Salehinejad MA, Loo CK. Time-course of the tDCS antidepressant effect: An individual participant data meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2023 Jul 13;125:110752. doi: 10.1016/j.pnpbp.2023.110752. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36931456.
6. Moisset X, Lanteri-Minet M, Fontaine D. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. J Neural Transm (Vienna). 2020 Apr;127(4):673-686. doi: 10.1007/s00702-019-02092-y. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31637517. Maiorana N, Guidetti M, Dini M,

Priori A, Ferrucci R. Cerebellar tDCS as Therapy for Cerebellar Ataxias. Cerebellum. 2022 Oct;21(5):755-761. doi: 10.1007/s12311-021-01357-1. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35060077.

7. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, Le Beuffe MFE, Moon JY, Cohen SP, Huntoon MA. Neuromodulation for chronic pain. Lancet. 2021 May 29;397(10289):2111-2124. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00794-7. PMID: 34062145.
8. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, Taylor R, Tronnier V, Truini A, Attal N. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. Eur J Neurol. 2016 Oct;23(10):1489-99. doi: 10.1111/ene.13103. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27511815.
9. Ren P, Ma M, Wu D, Ma Y. Frontopolar tDCS Induces Frequency-Dependent Changes of Spontaneous Low-Frequency Fluctuations: A Resting-State fMRI Study. Cereb Cortex. 2022 Aug 3;32(16):3542-3552. doi: 10.1093/cercor/bhab432. Erratum in: Cereb Cortex. 2022 Jun 7;32(12):2704. PMID: 34918029.
10. Alwardat M, Pisani A, Etoom M, Carpenedo R, Chinè E, Dauri M, Leonardis F, Natoli S. Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for chronic low back pain? A systematic review and meta-analysis. J Neural Transm (Vienna). 2020 Sep;127(9):1257-1270. doi: 10.1007/s00702-020-02223-w. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32647923.
11. Longo V, Barbati SA, Re A, Paciello F, Bolla M, Rinaudo M, Miraglia F, Alù F, Di Donna MG, Vecchio F, Rossini PM, Podda MV, Grassi C. Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Neuroplasticity and Accelerates Motor Recovery in a Stroke Mouse Model. Stroke. 2022 May;53(5):1746-1758. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034200. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35291824.
12. Guimarães AN, Porto AB, Marcori AJ, Lage GM, Altimari LR, Alves Okazaki VH. Motor learning and tDCS: A systematic review on the dependency of the stimulation effect on motor task characteristics or tDCS assembly specifications. Neuropsychologia. 2023 Jan 28;179:108463. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2022.108463. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36567006.
13. Gregoret L, Zamorano AM, Graven-Nielsen T. Multifocal tDCS Targeting the Motor Network Modulates Event-Related Cortical Responses During Prolonged Pain. J Pain. 2023 Feb;24(2):226-236. doi: 10.1016/j.jpain.2022.09.010. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36162791.
14. Ghafoor U, Yang D, Hong KS. Neuromodulatory Effects of HD-tACS/tDCS on the Prefrontal Cortex: A Resting-State fNIRS-EEG Study. IEEE J Biomed Health Inform. 2022 May;26(5):2192-2203. doi: 10.1109/JBHI.2021.3127080. Epub 2022 May 5. PMID: 34757916.
15. Kumpf U, Palm U, Eder J, Ezim H, Stadler M, Burkhardt G, Dechantsreiter E, Padberg F. TDCS at home for depressive disorders: an updated systematic review and lessons learned from a prematurely terminated randomized controlled pilot study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2023 Oct;273(7):1403-1420. doi: 10.1007/s00406-023-01620-y. Epub 2023 May 16. PMID: 37191697; PMCID: PMC10185954.
16. Klomjai W, Giron A, Mounir El Mendili M, Aymard C, Pradat-Diehl P, Roche N, Katz R, Bayen E, Lackmy-Vallee A. Anodal tDCS of contralesional hemisphere modulates ipsilateral control of spinal motor networks targeting the paretic arm post-stroke. Clin Neurophysiol. 2022 Apr;136:1-12. doi: 10.1016/j.clinph.2021.12.016. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35131634.
17. Mosayebi-Samani M, Agboada D, Mutanen TP, Haueisen J, Kuo MF, Nitsche MA. Transferability of cathodal tDCS effects from the primary motor to the prefrontal cortex: A

multimodal TMS-EEG study. Brain Stimul. 2023 Mar-Apr;16(2):515-539. doi: 10.1016/j.brs.2023.02.010. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36828302.
18. Pilloni G, Vogel-Eyny A, Lustberg M, Best P, Malik M, Walton-Masters L, George A, Mirza I, Zhovtis L, Datta A, Bikson M, Krupp L, Charvet L. Tolerability and feasibility of at-home remotely supervised transcranial direct current stimulation (RS-tDCS): Single-center evidence from 6,779 sessions. Brain Stimul. 2022 May-Jun;15(3):707-716. doi: 10.1016/j.brs.2022.04.014. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35470019.
19. Santos Ferreira I, Teixeira Costa B, Lima Ramos C, Lucena P, Thibaut A, Fregni F. Searching for the optimal tDCS target for motor rehabilitation. J Neuroeng Rehabil. 2019 Jul 17;16(1):90. doi: 10.1186/s12984-019-0561-5. PMID: 31315679; PMCID: PMC6637619.
20. Kvašňák E. Perception and pain thresholds of tDCS and tACS. Physiol Res. 2019 Dec 30;68(Suppl 4):S427-S431. doi: 10.33549/physiolres.934381. PMID: 32118473.

ДОДЕМЕНТНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЛИЦ С КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проектная команда: Сиденкова А.П.[1], Дик К.П.[2]

1. Доктор медицинких наук, доцент заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии;

2. Ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии.

ВВЕДЕНИЕ

Делирий является одним из наиболее часто встречающихся послеоперационных осложнений у пожилых людей. Развитие послеоперационного делирия может негативно сказаться на состоянии пациента наряду с его послеоперационным лечением и реабилитацией, что ведет к риску послеоперационных нейрокогнитивных дисфункций, социальной и бытовой дезадаптации, увеличению длительности госпитализации и стоимости лечения, высокой послеоперационной смертности. Возможной причиной развития делирия является наличие большого количества коморбидных и рост числа возраст-специфических заболеваний. Наиболее распространенными заболеваниями у пожилых пациентов являются когнитивные и сердечно-сосудистые, часто выступающие как коморбидные. Выявление лиц с повышенным риском развития делирия на ранних стадиях хирургического вмешательства предоставляет возможность для модификации предрасполагающих факторов риска и эффективного принятия решений на этапе подготовки к операции. Ни один инструмент прогнозирования делирия широко не используется в хирургических учреждениях, а терапия послеоперационного делирия требует совместного подхода на всех этапах, начиная с раннего выявления тех пациентов, которые относятся к группе риска.

Цель проекта – на основе сравнительного анализа клинических вариантов додементных когнитивных расстройств, выявляемых на дооперационном этапе кардиохирургического вмешательства у пожилых пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде развился делирий, разработать алгоритмы диагностики дооперационных предикторов послеоперационного делирия с целью разработки методов предоперационной профилактики делирия.

Задачи проекта:

1. Определить и типировать додементные когнитивные расстройства у лиц старших возрастных групп на дооперационном этапе кардиохирургического вмешательства.
2. Выявить пациентов с делирием в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.
3. Проанализировать статистические связи возникновения раннего послеоперационного делирия с различными типами додементных когнитивных расстройств, выявленных на дооперационном этапе кардиохирургического вмешательства.
4. Сформулировать критерии определения риска формирования раннего послеоперационного делирия.

5. Разработать алгоритм определения групп повышенного риска развития раннего послеоперационного делирия на основе сравнительного анализа клинических вариантов додементных когнитивных расстройств, выявляемых на дооперационном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На этапе подготовки к операции существует необходимость проведения комплексного гериатрического обследования, направленного на снижение частоты и продолжительности послеоперационного делирия, включающего в себя объективную оценку общего медицинского, социального, психического и функционального благополучия.

Используя клинико-психопатологический метод и психометрические методики на этапе подготовки к кардиохирургической операции, можно выявить наличие легкого когнитивного расстройства у пациента как фактора, предрасполагающего к развитию послеоперационного делирия и предпринять меры для профилактики развития данного осложнения, путем курсового приема нейропротекторов, влияющих на патогенез развития когнитивной дисфункции у пациентов, с последующей повторной оценкой когнитивного функционирования.

С нейропротективной целью могут применяться препараты различных групп, основой действия которых является регуляция различных звеньев патогенеза нейрональной гибели.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Боголепова А.Н. Послеоперационная когнитивная дисфункция. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(8):7–11
2. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В. и др. Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста. Анестезиология и реаниматология. 2018;(1):5-20.
3. Шишнева Е.В., Подоксенов Ю.К., Шипулин В.М., Лебедева Е.В. Прогностические критерии развития послеоперационного делирия у кардиохирургических пациентов. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(2):69-73.
4. Корячкин В.А. Послеоперационный делирий: факторы риска и профилактика в ортопедо-травматологической практике (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2013. №2 (68).
5. B.Vijayakumar, Elango P., Ganessan R. Post-operative delirium in elderly patients // Indian J. Anaesth. Journal of Anesthesiology. 2014. № 58(3). P. 251-256.
6. Peterson J. F., Pun B. T., DittusR. S. et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. J. Am. Geriatr. Soc. 2006; 54: 479—484.
7. Oh ST, Park JY. Postoperative delirium. Korean J Anesthesiol. 2019 Feb;72(1):4-12.

РАЗРАБОТКА ЧЕК-ЛИСТА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОШИБОК СПЕЦИАЛИСТОВ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ЗВЕНА ПО ДИАГНОСТИКЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА

Организация: ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Силин Н.С., Гулян М.В., Алхусейн-Кулягинова М.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научной проблемы. Частота наследственных и врожденных заболеваний увеличивается в последние годы, но это связано с развитием диагностических возможностей. Пять процентов населения России страдает генетическими заболеваниями. В России ежегодно рождается около 30 тыс. детей с наследственными заболеваниями.

В России запущен неонатальный скрининг на 36 наследственных заболеваний, реализация которого, несомненно, повлияет на улучшение качества жизни и выживаемости больных детей и их семей. Но видов генетических заболеваний намного больше 36 наименований.

Врач-педиатр поликлинического звена проводит для постановки диагноза наследственной болезни:

1) общее клиническое обследование больного в соответствии с современными требованиями, описанными в соответствующих руководствах;

2) при подозрении на наследственную болезнь необходимо проведение специализированного дифференциально-диагностического обследования.

Синдромологический подход основан на общем клиническом методе обследования больных. Обязательным условием его применения служит знание врачом основных понятий клинической генетики, особенно таких базовых понятий, как: наследственный материал и уровни его организации, формы наследственной патологии, врожденное и наследственное заболевание (синдром), большая и малая аномалия развития.

Огромное разнообразие наследственных синдромов и множественных врожденных пороков развития (МВПР) характеризуется различными сочетаниями отдельных признаков (симптомов), общее число которых по некоторым оценкам превышает три тысячи. Они делятся на 3 группы:

1) альтернативные: либо есть, либо нет (преаурикулярные папилломы, шейные фистулы, четырехпальцевая складка ладони и т.д.);

2) измерительные: признаки, определяемые количественным значением (удлинение, укорочение, увеличение, уменьшение и др.; арахнодактилия, брахидактилия, макроцефалия, микроцефалия и т.д.);

3) описательные: признаки, характеризующиеся изменениями кожи, волос, мягких тканей и др., которые требуют сравнительных характеристик (пятна на коже цвета «кофе с молоком», «птичье лицо», «свистящее лицо», «лицо эльфа» и т.д.).

Многообразие и большое количество сочетаний придает большую практическую значимость нашему проекту. Создание чек-листа, способного облегчить диагностику редких генетических заболеваний молодым специалистом первичного звена.

Научная новизна. Чек-лист – это список задач, процедур или вопросов, которые необходимо выполнить или проверить в определенной последовательности. Он представляет собой структурированный подход, который помогает специалистам следовать процедурам, контролировать все этапы диагностики и избегать пропусков, которые в дальнейшем натолкнут врача на постановку правильного диагноза.

Разработка чек-листа для снижения медицинских ошибок специалистов поликлинического звена по диагностике генетических заболеваний у детей до 1 года производится впервые. В доступной нам литературе аналогичных работ нет.

Практическая значимость. Разработка чек-листа для снижения медицинских ошибок специалистов поликлинического звена по диагностике генетических заболеваний у детей до 1 года позволит увеличить скорость наиболее ранней и правильной диагностики и в перспективе снизить смертность и улучшить качество жизни пациентов с генетическими заболеваниями и членов их семей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чек-лист это то, на что должен опираться молодой педиатр в случае подозрения на редкое генетическое заболевание. Ранее данная методика не сыскала применения в отечественной медицине. Но она является эффективной для ранней и правильной диагностики, что в разы может увеличить число подтвержденных генетических заболеваний и улучшить жизнь таких пациентов и их родных.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Нахаева М.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА // FORCIPE. 2021. №S1.
2. Ruiz-González L, Lucena-Antón D, Salazar A, Martín-Valero R, Moral-Munoz JA. Физиотерапия при синдроме Дауна: систематический обзор и мета-анализ. J Intellect Disabil Res. 2019 Aug;63(8): 1041-1067. / jir.12606. Epub 2019, 20 февраля. doi: 10.1111
3. Dimopoulos K, Constantine A, Clift P, Condliffe R, Moledina S, Jansen K, Inuzuka R, Veldtman GR, Cua CL, Tay ELW, Opotowsky AR, Giannakoulas G, Alonso-Gonzalez R, Cordina R, Capone G, Namuyonga J, Scott CH, D'Alto M, Gamero FJ, Chicoine B, Gu H, Limsuwan A, Majekodunmi T, Budts W, Coghlan G, Broberg CS; for Down Syndrome International (DSi). Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. Circulation. 2023 Jan 31;147(5):425-441. / CIRCULATIONAHA.122.059706. Epub 2023 Jan 30. doi: 10.1161
4. Дикинсон К.М., Коллако Дж.М. Муковисцидоз. Педиатрическое издание 2021 февраля;42 (2): 55-67. / 2019 Feb 12. doi: 10.1542
5. Меркури Э., Самнер С. Дж., Мунтони Ф., Даррас Б.Т., Финкель Р.С. Спинальная мышечная атрофия. Праймеры Nat Rev. 2022, 4 августа;8 (1): 52. doi: 10.1038 / s41572-022-00380-8.
6. Чен Т. Новые и разрабатываемые методы лечения мышечной атрофии позвоночника: от генотипа к фенотипу, к лечению и где мы находимся? Международная научная конференция. 2020 7 мая;21 (9): 3297. doi: 10.3390 / ijms21093297.
7. Тейшейра Л.Ф., Праухнер Г.К., Гуссо Д., Вайс А.С. Классическая наследственная галактоземия: результаты у пациентов и животных моделей. Метаболическая дисс. 2023, 13 сентября. doi: 10.1007 / s11011-023-01281-9 .

8. Дельной Б., Коэльо А.И., Рубио-Гозальбо М.Е.. Текущие и будущие методы лечения классической галактоземии. J Pers Med. 2021, 28 января;11(2):75. doi: 10.3390 / jpm11020075.
9. Ван Спронсен Ф.Дж., Блау Н., Хардинг С., Бурлина А., Лонго Н., Бош А. М. Фенилкетонурия. Nat пересматривает праймеры. 2021, 20 мая;7 (1):36. doi: 10.1038 / s41572-021-00267-0 .
10. Спеккио Н., Ферретти А., Тривизано М., Пьетрафуза Н., Пепи С., Калабрезе С., Ливадиотти С., Симонетти А., Росси П., Куратоло П., Виджевано Ф. Нейрональный цероидный липофусциноз: потенциал для таргетной терапии. Лекарства. Январь 2021;81 (1): 101-123. doi: 10.1007 / s40265-020-01440-7/
11. Akesson LS, Savarirayan R. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. 2020 Jun 11 [updated 2023 May 11]
12. Лазеа С, Сур Л, Флореа М. Синдром РОХАДА (Быстро развивающееся ожирение с гиповентиляцией, гипоталамической дисфункцией, вегетативной дисрегуляцией) - Что должен знать каждый педиатр об этиопатогенезе, диагностике и лечении: обзор. Первое поколение Med. 2021, 29 января;14: 319-326. doi: 10.2147/IJGM.S293377.

РАЗРАБОТКА ТРАНСПОРТНОГО КОНТЕЙНЕРА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА МЕТОДОМ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ АУТОПЕРФУЗИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Сирота Д.А.[1], Жульков М.О.[2], Хван Д.С.[3], Макаев А.Г.[4]

1. Кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, врач-сердечно-сосудистый хирург;

2. Кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, врач-сердечно-сосудистый хирург;

3. Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;

4. Аспирант 1-го года обучения по специальности сердечно-сосудистая хирургия.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическое реперфузионное повреждение (ИРП) является основным неблагоприятным результатом восстановления кровотока в донорском сердце, а также главной причиной ранней дисфункции трансплантата. В большинстве случаев забор донорского сердца начинается с прекращения кровоснабжения и отмывки *in situ* холодным консервирующим раствором с последующей эксплантацией и хранением на льду [1]. При этом, несмотря на целый ряд негативных последствий, данный способ фармако-холодовой консервации остается «золотым» стандартом сохранения донорских органов. Охлаждение органа до 4 ^{0}C замедляет клеточный обмен веществ, тем самым снижая потребность в кислороде, однако анаэробный метаболизм и другие клеточные метаболические процессы продолжаются и при более низких температурах [2-4].

Несмотря на то, что каскад ИРП включается во всех донорских трансплантатах, его обратимость, как и пределы пластичности компенсаторных механизмов эндотелиальной ауторегуляции, главным образом определяются длительностью периода ишемии трансплантата. Длительная ишемия особенно опасна для сердечного трансплантата из-за чрезвычайной чувствительности миокарда к гипоксии [5]. При использовании фармако-холодового способа консервации трансплантаты сердца могут быть безопасно сохранены в течение 4-6 часов, дальнейшее увеличение времени ишемии приводит к повышению риска развития ранней дисфункции трансплантата [1, 6]. Технологии аппаратной перфузии донорского сердца позволяют избежать развития характерных для методов статичной холодовой консервации осложнений, однако поиск оптимальной схемы и режима проведения коронарной перфузии сердечного трансплантата ex vivo продолжают оставаться предметом исследований. Несмотря на доказанную безопасность перфузионной поддержки донорского сердца *ex vivo* на этапе транспортировки, проблема оценки сократительной способности трансплантата остается не решенной. Устройство используемое в клинической практике – система OCS™ Heart Transmedics (Andover, MA, USA) – базируется на принципе, описанном О. Лангендорфом в конце 1800-х годов [7]. В данной системе оксигенированный перфузат нагнетается

ретроградно в корень аорты, заставляя аортальный клапан закрываться, при этом оттекающая из коронарного синуса венозная кровь дренируется активно, либо за счет собственного выброса правого желудочка в резервуар [8,9].

Коронарная перфузия по О. Лангендорфу является эффективным способом обеспечения метаболических потребностей миокарда, но, поскольку в данной схеме перфузии левый желудочек остается разгруженным, оценка насосной функции сердца, а значит, и прогнозирование функционального исхода трансплантации затруднены. Описанные в 1926 году E. H. Starling и M. B. Visscher эксперименты с гемодинамической изоляцией сердечно-легочного комплекса стали широко известны благодаря обнаруженной авторами закономерности, описывающей взаимосвязь диастолического объема сердца и силы сердечных сокращений [10, 11]. В тоже время использование методики изоляции аутоперфузируемого сердечно-легочного комплекса может обеспечить не только длительное и эффективное существование трансплантата ex situ, но и проведение динамической оценки сократительной способности с использованием ультразвуковых методов диагностики [12].

Невозможность эффективно оценить качество донорского органа часто приводит к ошибкам прогнозирования последствий его использования, а идея «лучше перестраховаться, чем потом сожалеть» приводит к значительному числу отказов от использования органов несмотря на то, что они, возможно, были пригодны для пересадки [13]. В дополнение к оценке лабораторных параметров качества функционирования донорского органа нормотермическая аутоперфузия позволит проводить более сложные диагностические процедуры, такие как эхокардиография ex vivo или коронароангиография [14]. Техника функциональной эхокардиографической оценки донорского сердца в эксперименте была подробно описана в недавно опубликованной работе G. M. Ruggeri et al., в данном исследовании были получены сопоставимые результаты ex vivo оценки сердца при условии объемной нагрузки с таковыми при стандартной чреспищеводной или трансторакальной эхокардиографии сердца [15].

Таким образом, возможность замены периода холодовой асистолии нормотермической аутоперфузией имеет потенциал устранения негативных последствий длительной ишемии. Это может позволить доставлять донорские органы на большие расстояния, увеличить доступ к трансплантации в отдаленных регионах, а также обеспечить подбор оптимального донора и реципиента вне зависимости от их географической удаленности [16].

Суть предлагаемого метода. На сегодняшний день в Российской Федерации не существует аналогов разрабатываемому устройству. Таким образом, впервые будет изготовлена модель мобильного транспортного контейнера, а также методика проведения длительной нормотермической аутоперфузии донорского сердца ex vivo. Применение биосовместимых синтетических материалов позволит выполнять оценку биохимического и функционального статуса трансплантата, в том числе путем проведения селективной коронарной ангиографии и выполнения ультразвукового исследования параметров работы сердца до этапа подготовки реципиента, что сведет к минимизации риска использования некачественного трансплантата и развития посттрансплантационных осложнений. При этом конструкция разрабатываемого контейнера предполагает возможность перехода к традиционной схеме фармако-холодовой консервации органа на любом этапе транспортировки. Разработка устройства и методики его применения позволят: безопасно увеличить донорский пул за счет использования доноров с расширенными критериями (старшая возрастная группа, пограничное поражение коронарного русла и клапанного аппарата сердца); минимизировать использование некачественных трансплантатов за счет выполнения широкого спектра анализов и функциональных тестов; расширить географию донорских баз, использовать донорские органы из дальних регионов; использовать как авиационные, так и железнодо-

рожные логистические схемы доставки органов; заранее определять хирургическую тактику с учетом сопутствующей сердечной патологии (симультанная трансплантация сердца); увеличить объем оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с терминальной стадией хронической недостаточности; снизить инвалидизацию и увеличить число работоспособных пациентов.

Система TransMedics (Массачусетс) на сегодняшний день является единственным коммерчески доступным устройством, позволяющим проводить длительную тепловую перфузию сердца. В данном устройстве предполагается комплектация узлами искусственного кровообращения и оксигенации. Система TransMedics, представляет собой аппарат искусственного кровообращения для проведения перфузии одного изолированного органа – сердца. Учитывая комплектацию устройства высокотехнологичными узлами и устройствами, стоимость производства подобных аппаратов, по данным Национального института здравоохранения Великобритании, составляет около £ 30 000 (Mehta V., et al., 2019). Следует отметить, что эта смета включает только стоимость одноразового комплекта аппарата и не учитывает стоимости дополнительных расходных средств. Учитывая схему изъятия и подключения трансплантата к системе TransMedics (Массачусетс), выход из строя хотя бы одного из основных узлов неминуемо влечет за собой потерю органа. В данном устройстве не предусмотрен переход к самостоятельной работе органа в связи с особенностями иссечения органа и полной изоляции сердца и легких.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez JV, Fuller BJ. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. Transfus Med Hemother. 2011;38(2):125-142. doi: 10.1159/000327033. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21566713; PMCID: PMC3088735.2.
2. Van Raemdonck D. et al. Machine perfusion of thoracic organs // J. Thorac. Dis. J Thorac Dis, 2018. Vol. 10, № Suppl 8. P. S910–S923.
3. Verhoven BM, Karim AS, Bath NM, Sarabia Fahl CJ, Wilson NA, Redfield RR 3rd et al. Significant Improvement in Rat Kidney Cold Storage Using UW Organ Preservation Solution Supplemented With the Immediate-Acting PrC-210 Free Radical Scavenger. Transplant Direct. 2020 Jul 15;6(8):e578. doi: 10.1097/TXD.0000000000001032. PMID: 33134502; PMCID: PMC7581037.
4. Natalini JG, Diamond JM. Primary Graft Dysfunction. Semin Respir Crit Care Med. 2021 Jun;42(3):368-379. doi: 10.1055/s-0041-1728794. Epub 2021 May 24. PMID: 34030200.
5. Dhital KK, Chew HC, Macdonald PS. Donation after circulatory death heart transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2017 Jun;22(3):189-197. doi: 10.1097/MOT.0000000000000419. PMID: 28379853.
6. Dani A, Vu Q, Thangappan K, Huang B, Wittekind S, Lorts A et al. Effect of ischemic time on pediatric heart transplantation outcomes: is it the same for all allografts? Pediatr Transplant. 2022 Jun;26(4):e14259. doi: 10.1111/petr.14259. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35258159; PMCID: PMC9159355.
7. Skrzypiec-Spring M, Grotthus B, Szelag A, Schulz R. Isolated heart perfusion according to Langendorff---still viable in the new millennium. J Pharmacol Toxicol Methods. 2007 Mar-Apr;55(2):113-26. doi: 10.1016/j.vascn.2006.05.006. Epub 2006 May 26. PMID: 16844390.

8. Schechter MA, Southerland KW, Feger BJ, Linder D Jr, Ali AA, Njoroge L et al. An isolated working heart system for large animal models. J Vis Exp. 2014 Jun 11;(88):51671. doi: 10.3791/51671. PMID: 24962492; PMCID: PMC4189428.
9. White CW, Ali A, Hasanally D, Xiang B, Li Y, Mundt P et al. A cardioprotective preservation strategy employing ex vivo heart perfusion facilitates successful transplant of donor hearts after cardiocirculatory death. J Heart Lung Transplant. 2013 Jul;32(7):734-43. doi: 10.1016/j.healun.2013.04.016. PMID: 23796155.
10. Starling EH, Visscher MB. The regulation of the energy output of the heart. J Physiol. 1927 Jan 12;62(3):243-61. doi: 10.1113/jphysiol.1927.sp002355. PMID: 16993846; PMCID: PMC1514842.
11. Huisman, P. H., & Schipperheyn, J. J. (1978). The isolated heart-lung preparation (pp. 36-36). The Hague: Martinus Nijhoff Medical Division.
12. Жульков М.О., Зыков И.С., Макаев А.Г., Протопопов А.В., Муртазалиев М.Н., Косимов Ф.Ю., Таркова А.Р., Лиманский А.Д., Смирнов Я.М., Агаева Х.А., Фрыкина О.Е., Сирота Д.А. Хирургическая техника эксплантации работающего сердечно-легочного комплекса в эксперименте. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2023;25(3):122-128. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-122-128 Zhulkov M.O., Zykov I.S., Makaev A.G., Protopopov A.V., Murtazaliev M.N., Kosimov F.Yu., Tarkova A.R., Limansky A.D., Smirnov Y.M., Agaeva H.A., Frykina O.E., Sirota D.A. Surgical technique for explantation of a functioning cardiopulmonary complex in an experiment. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2023;25(3):122-128. [In Russ.] https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-3-122-128
13. Жульков М.О., Фомичев А.В., Альсов С.А., Кливер Е.Н., Чернявский А.М. Современное состояние проблемы и результаты ex vivo перфузии донорских сердец. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(4):143-146. Zhulkov M.O., Fomichev A.V., Alsov S.A., Cleaver E.N., Chernyavsky A.M. Current state of the problem and results of ex vivo perfusion of donor hearts. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2019;21(4):143-146. [In Russ, English abstract] https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-143-146
14. Koerner MM, Ghodsizad A, Schulz U, El Banayosy A, Koerfer R, Tenderich G. Normothermic ex vivo allograft blood perfusion in clinical heart transplantation. Heart Surg Forum. 2014 Jun;17(3):E141-5. doi: 10.1532/HSF98.2014332. PMID: 25002389.
15. Ruggeri GM, Qua Hiansen J, Pivetta E, Mashari A, Ballocca F, Pinto Ribeiro RV et al. Description of a Novel Set-up for Functional Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Performance During Ex Vivo Heart Perfusion. Anesth Analg. 2018 Sep;127(3):e36-e39. doi: 10.1213/ANE.0000000000002866. PMID: 29505446.
16. Жульков М.О., Зыков И.С., Сирота Д.А., Агаева Х.А., Сабетов А.К., Повещенко О.В. и др. Способ длительного кондиционирования донорского сердца методом аутоперфузии. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2022; 15: 3: 214-220. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-3-214-220. Zhulkov M.O., Zykov I.S., Sirota D.A., Agaeva H.A., Sabetov A.K., Poveschenko O.V.et al A.M. Long-Term Conditioning of a Donor Heart by Autoperfusion. Journal of experimental and clinical surgery 2022; 15: 3: 214-220. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-3-214-220 [In Russ]

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЫ СЕРДЦА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПОЛОЙ ТРЕХМЕРНОЙ МОДЕЛИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина” Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проектная команда: Сирота Д. А.,[1] Протопопов А. В.[2]

1. К.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России.

2. Аспирант 1-го года обучения по специальности сердечно-сосудистая хирургия в ФГБУ “НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время прогноз при развитии инфаркта миокарда значительно улучшился ввиду развития эндоваскулярных методов лечения и тромболитической терапии [1]. Аневризма левого желудочка является серьезным осложнением инфаркта миокарда, которое ассоциировано с высокой летальностью [2]. Рубцово-измененная область миокарда истончается, что проявляется дискинезом либо акинезом, нарушающим естественную эллипсовидную геометрию левого желудочка [3]. В дальнейшем это приводит к появлению расширенной сферической формы левого желудочка с низкой сократимостью [1,4,5]. Согласно закону Лапласа по мере увеличения напряжения на стенки увеличивается и диаметр полости, что порождает порочный круг, приводящий к истончению стенок левого желудочка и его дилатации. По данным Kamila S. Albuquerque et al. в 30-35 % случаев инфаркта миокарда развивается аневризма левого желудочка [6].

Первая операция по пластике аневризмы левого желудочка была выполнена Чарльзом Бейли (Charles Bailey), а первая успешная резекция в условиях аппарата искусственного кровообращения принадлежит Дэнтону Кули (Denton Cooley) и его коллегам [7,8]. Линейная пластика по Кули оставалась эталоном при операциях по поводу постинфарктных аневризм левого желудочка вплоть до второй половины 80-х годов, когда появились первые данные о новой технике. Эндовентрикулопластика по Дору с использованием специальной синтетической заплаты, ограничивающей полость аневризмы от полости левого желудочка. Данная техника стала считаться более физиологичной, особенно, когда аневризма распространялась на межжелудочковую перегородку [9,10].

Предоперационная подготовка исключительно важна при планировании пластики аневризмы левого желудочка. С целью оценки состояния сердца выполняется магнитно-резонансная томография. Вычисляются такие показатели как конечно-диастолическое давление (КДО), конечно-систолическое давление (КСО), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Во время этого исследования проводится моделирование полости левого желудоч-

ка, то есть рассчитывается сколько рубцово-измененной ткани необходимо резецировать, чтобы улучшить способность сердца к сокращению и увеличить ФВЛЖ.

Классически пациентам с постинфарктной аневризмой левого желудочка выполняют 2D-3D УЗИ сердца. По результатам двухмерного исследования затруднительно точно оценить объем, которые необходимо выключить из кровотока для улучшения сократительной функции сердца ввиду геометрических изменений, которые происходят в процессе ремоделирования. Трехмерная оценка имеет больший потенциал, однако так же не даст прецизионности во время предоперационной подготовки ввиду того, что данный метод оператор-зависимый. Более того, нельзя использовать моделирование для 3D печати для применения в операционной [11].

Работа направлена на решение актуальной проблемы, затрагивающей пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Так, по данным L. Bolognese et al. в течение первых 6 месяцев после инфаркта миокарда в 30% случаев возникает ремоделирование полости левого желудочка вне зависимости от мер, которые были предприняты на восстановление проходимости инфаркт-связанной артерии и сохранной функции левого желудочка [12].

По определению, данному M. Pfeffer, ремоделирование сердца – это сложный процесс, приводящий к стереометрической перестройке геометрии ЛЖ и сердечной мышцы. Другими словами, физиологичная эллиптическая форма сменяется патологической сферической [13].

Ремоделирование полости ЛЖ является предиктором прогрессирования снижения систолической и диастолической функции миокарда, сферизации ЛЖ. Данные изменения в конечном счете приведут к декомпенсации хронической сердечной недостаточности и смертности среди населения.

Проект имеет высокую научную значимость, что подтверждается исследованиями, которые проводятся за рубежом, где также ищут способы совершенно иного подхода к хирургии постинфарктных аневризм левого желудочка. L. Menicanti et al. предложили метод пластики постинфарктных аневризм левого желудочка. Суть метода заключается в использовании специальных сайзеров разного объема.

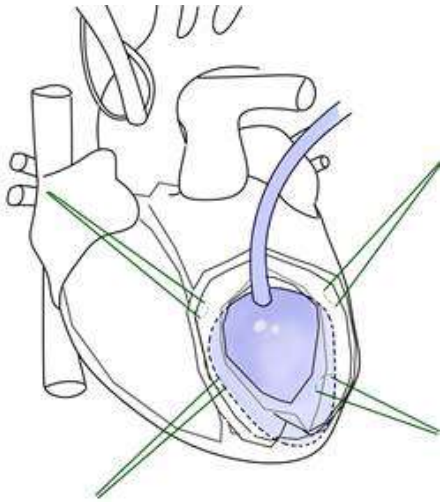


Рисунок 1 — Схематичное изображение применения сайзера Мениканти

За рубежом имеется аналог технологии, предлагаемой нами, так L. Menicanti et al. в 2013 году предложили свой подход к решению проблемы сферизации полости ЛЖ [14]. Авторы использовали специальные сайзеры, которые наполнялись водой после установки в полость ЛЖ. На основании размеров сайзера, его эллиптической формы, выполнялось оперативное вмешательство с использованием синтетической заплаты (Эндовентрикулопластика по

Дору). Более того, манекен не был слишком больших размеров, чтобы профилактировать развитие синдрома малого сердечного выброса.

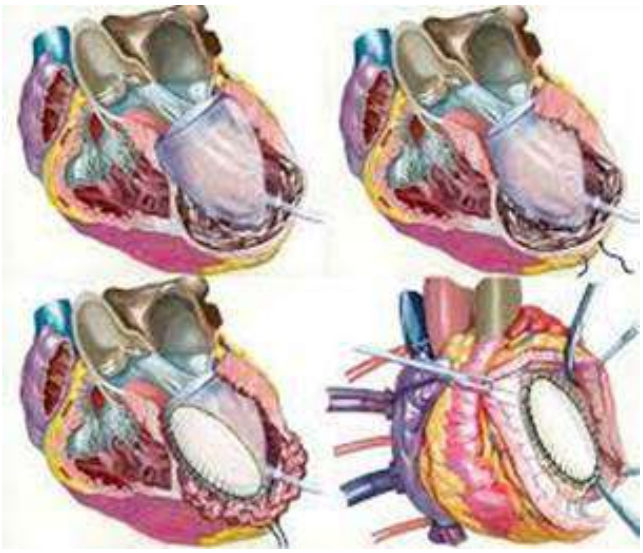


Рисунок 2 — Использование сайзера по Лоренцо Мениканти (L. Menicanti)

Авторы подчеркивают важность КСОЛЖ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и ремоделирование полости ЛЖ. Первые упоминания об этом были в 1987 году, когда White et. al. показали, что пациенты, у которых КСОЛЖ было более 60 мл/м^2, имели риск смертности в 5 раз выше в сравнении с людьми с нормальным КСО после инфаркта миокарда [15]. Спустя 10 лет было проведено исследование GUSTO-I, в ходе которого было доказано, что КСОЛЖ 40 и более мл/м2 является независимым предиктором ранней и поздней летальности после выполнения реперфузии миокарда [16]. С целью прецизионности предоперационной подготовки исследователи предложили свой способ пластики аневризмы ЛЖ.

	Mannequin size based on conversion factor of...		
BSA	50 ml/m²	55 ml/m²	60ml/m²
1.5	80cc	80cc	90cc
1.6	80cc	90cc	100cc
1.7	85cc	90cc	100cc
1.8	90cc	100cc	110cc
1.9	90cc	100cc	110cc
2.0	100cc	110cc	120cc
2.1	100cc	120cc	130cc
2.2	110cc	120cc	130cc
2.3	110cc	130cc	140cc
2.4	120cc	130cc	140cc
2.5	120cc	140cc	150cc
2.6	130cc	140cc	150cc

Рисунок 3 — Размерный ряд сайзеров

На данный момент ведется работа по получению патента на две важные составляющие: способ лечения постинфарктной аневризмы сердца и способ изготовления размерного ряда

полых трехмерных моделей левого желудочка сердца для лечения постинфарктной аневризмы левого желудочка.

Данное техническое решение позволяет реализовать не только максимально физиологичное ремоделирование полости левого желудочка, но и использовать индивидуальный подход к каждому пациенту. Возможность выполнить оперативное вмешательство с таким подходом исключит интраоперационную ошибку уменьшения камеры сердца без рисков развития синдрома малого сердечного выброса.

Разработка описанного подхода при лечении постинфарктных аневризм левого желудочка с использованием манекенов имеет преимущества в условиях импортозамещения. Важным аспектом предлагаемой технологии является снижение стоимости лечения пациента в условиях ОМС, так операция с пластикой аневризмы левого желудочка в условиях аппарата искусственного кровообращения обойдется в 550 000 рублей, также сюда необходимо включить стоимость всех дней, которые пациент будет находиться в реанимации, в зависимости от наличия либо отсутствия осложнений, а также пребывание пациента в палате кардиохирургического отделения в послеоперационном периоде до выписки. Использование размерного ряда сайзеров Mannequin (Chase Medical, США) по технике Menicanti не представляется возможным ввиду ограничения поставок из-за рубежа, а также высокой стоимости, что делает нецелесообразным закупку данных сайзеров. Мы же предлагаем сделать собственный отечественный размерный ряд, который будет применим к пациентам. Сравнивания стоимость пластика и пребывания пациента в медицинском учреждении длительное время после операции ввиду осложнений, которые могут развиться при классическом подходе к пластике аневризм левого желудочка, выбор стоить отдать в пользу развития новой технологии.

Манекен Мениканти изготовлен из эластического материала в конструкции, способной удерживать заданную форму, и имеющее некоторый диапазон увеличения объема. Существует стандартный набор объемов данного манекена, которые используются для моделирования полости левого желудочка интраоперационно, при этом не учитывается расположение рубцовой ткани, что может привести к неадекватной коррекции и неправильному позиционированию верхушки сердца. При использовании данного манекена основной акцент ставится на конечно-диастолический объем левого желудочка здорового сердца без учета исходного снижения ударного объема у больных с аневризмой левого желудочка, что может привести даже на фоне оптимального конечно-диастолического объема к снижению ударного объема и развитию острой сердечной недостаточности.

СУТЬ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕТОДА

До хирургической операции осуществляют томографическое исследование (МРТ). МРТ обладает рядом преимуществ перед эхокардиографией (ЭхоКГ). Во-первых, это получение трехмерного изображения. При выполнении МРТ появляется возможность оценки эндокарда и эпикарда левого желудочка на всем протяжении. При сравнительном анализе предоперационных и послеоперационных данных ЭхоКГ и МРТ получены различия. При выполнении ЭхоКГ недооценивались параметры левого желудочка, которые могут иметь значение в лечении основного заболевания. При ЭхоКГ часто не удается получить адекватного изображения верхушки сердца, что серьезно ограничивает результаты предоперационного моделирования с помощью данного метода. При расчетах объемных показателей левого желудочка на ЭхоКГ левый желудочек условно принимается за эллипсоид. Данный факт приводит к искажению полученный результатов обследования, так как в процессе ремоделирования конфигурация сердца меняется вплоть до сферической. Расчет объемных

показателей левого желудочка при МРТ осуществляется путем поэтапного рассмотрения поперечных снимков сердца, что сводит погрешности в расчетах к минимальным. Во-вторых, МРТ является неинвазивным методом без использования излучения, а также позволяет обнаружить минимальные изменения различных параметров, особенно при исследовании в условиях стресс-теста.

Во время исследования используется контраст гадолиний для определения рубцовых зон, а значит, и объем необходимой резекции полости левого желудочка. Моделирование сначала осуществляют по четырехкамерной проекции, а затем уже по двухкамерной проекции. Непосредственное моделирование новой полости левого желудочка выполняют по короткой оси сердца, затем строится 3D модель новой полости. 3D модель левого желудочка сердца строится путем послойной интерполяции поперечных срезов левого желудочка сердца с последующим сглаживанием между слоями с сохранением планируемого объема левого желудочка. 3D модель создают полой, толщина стенки которой составляет 2-3 мм, затем проводят предпечатную подготовку 3D модели. Далее эту модель передают для печати на 3D принтере непосредственно перед проведением операции.

Макет представляет собой силиконовый баллон, способный восстанавливать заданную форму за счет его заполнения физраствором. Введение макета осуществляется до его заполнения физраствором в сложенном состоянии. Анатомическую конфигурацию формируют по результатам томографического обследования пациента и получения информации в цифровом формате. Далее, на основании обработанных данных, конфигурацию макетов унифицируют для разработки модельного ряда, состоящего из различных типоразмеров.

Цель.

Разработать персонифицированный подход при лечении постинфарктных аневризм левого желудочка с использованием размерного ряда 3D-моделей.

Задачи.

1. Оценить потенциал применения МРТ в рамках 3D-моделирования полости левого желудочка в качестве предоперационной подготовки при проведении хирургического вмешательства.
2. Разработать технологию изготовления персонифицированных моделей полости левого желудочка.
3. Изготовить опытные образцы и оценить их возможность применения в ходе оперативного вмешательства.
4. Провести сравнительный анализ эффективности применяемой методики с уже существующими.

Методы решения задач.

1. В рамках 3D-моделирования полости левого желудочка в качестве предоперационной подготовки при проведении хирургического вмешательства будет оцениваться потенциал МРТ-технологий с помощью предоперационной подготовки перед классическими операциями по резекции постинфарктной аневризмы левого желудочка и последующей пластики.
2. Как только технология будет доведена до полноценного протокола работы, будет разработан протокол того, как именно необходимо моделировать полость левого желудочка перед операцией.
3. Образцы будут изготавливаться с помощью 3D принтера, при этом планируется разделение пациентов на 2 группы: первым будет выполняться моделирование

с использованием индивидуального размерного ряда манекенов левого желудочка, вторым будет выполняться классическая пластика левого желудочка по известным методикам в зависимости от локализации и размеров аневризмы.

4. Как только все группы будут набраны, будет выполнена оценка полученных результатов с последующей серией публикаций по теме в рецензируемых научных журналах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постинфарктная аневризма левого желудочка – это серьезное осложнение инфаркта миокарда, которое может привести к значительному ухудшению качества жизни с фатальным исходом, таким как тромбоз и эмболия артерий большого круга кровообращения. Выполнение пластики левого желудочка по классическим методикам Cooley, Stoney и Dor сопряжено с рисками, в частности, недостаточное уменьшение полости левого желудочка без значимого повышения фракции выброса левого желудочка, а также вероятность развития синдрома малого выброса в случае чрезмерного уменьшения объема камеры сердца.

Предлагаемый метод станет альтернативой, способной избежать подобных исходов операции, а также стать конкурентноспособным вариантом в условиях невозможности приобретения иностранных аналогов, что поможет не только уменьшить количество осложнений, но и значительно уменьшить койкодни, что снизит стоимость и самой операции, и пребывания в стационаре.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Lundblad R., Abdelnoor M., Svennevig J.L. Surgery for left ventricular aneurysm: Early and late survival after simple linear repair and endoventricular patch plasty // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Mosby Inc., 2004. Vol. 128, № 3. P. 449–456.
2. Vicol C. et al. Linear repair versus ventricular reconstruction for treatment of left ventricular aneurysm: a 10-year experience. // J Cardiovasc Surg (Torino). 1998. Vol. 39, № 4. P. 461–467.
3. Antunes P.E. et al. Left ventricular aneurysms: early and long-term results of two types of repair // Eur J Cardiothorac Surg. Eur J Cardiothorac Surg, 2005. Vol. 27, № 2. P. 210–215.
4. avakoli R. et al. Repair of postinfarction dyskinetic LV aneurysm with either linear or patch technique // Eur J Cardiothorac Surg. Eur J Cardiothorac Surg, 2002. Vol. 22, № 1. P. 129–134.
5. Antunes M.J., Antunes P.E. Left-ventricular aneurysms: from disease to repair // Expert Rev Cardiovasc Ther. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2005. Vol. 3, № 2. P. 285–294.
6. Albuquerque K.S. et al. Asymptomatic apical aneurysm of the left ventricle with intracavitary thrombus: a diagnosis missed by echocardiography // Radiol Bras. Radiol Bras, 2018. Vol. 51, № 4. P. 275–276.
7. BAILEY C.P. et al. Ventriculoplasty for cardiac aneurysm // Journal of Thoracic Surgery. Elsevier, 1958. Vol. 35, № 1. P. 37–67.
8. Cooley D.A. et al. Ventricular aneurysm after myocardial infarction; surgical excision with use of temporary cardiopulmonary bypass // J Am Med Assoc. J Am Med Assoc, 1958. Vol. 167, № 5. P. 557–560.
9. Dor V. et al. Left ventricular aneurysm: a new surgical approach // Thorac Cardiovasc Surg. Thorac Cardiovasc Surg, 1989. Vol. 37, № 1. P. 11–19.

10. COOLEY D.A. Ventricular endoaneurysmorrhaphy: a simplified repair for extensive postinfarction aneurysm // J Card Surg. J Card Surg, 1989. Vol. 4, № 3. P. 200–205.
11. А.М. Ч. et al. Реконструктивная хирургия постинфарктных аневризм левого желудочка сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2000. № 1–2.
12. Bolognese L. et al. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty // Circulation. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. Vol. 106, № 18. P. 2351–2357.
13. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // Circulation. Circulation, 1990. Vol. 81, № 4. P. 1161–1172.
14. Castelvecchio S., Menicanti L. Left ventricular reconstruction: update to left ventricular aneurysm/reshaping techniques // Multimed Man Cardiothorac Surg. Multimed Man Cardiothorac Surg, 2013. Vol. 2013. P. mmt002.
15. White H.D. et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction // Circulation. Circulation, 1987. Vol. 76, № 1. P. 44–51.
16. Migrino R.Q. et al. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. The Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I Angiographic Investigators // Circulation. Circulation, 1997. Vol. 96, № 1. P. 116–121.

МУЛЬТИБИОМАРКЕРНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Смирнова Е.А.[1], Пономарева О.В.[2]

1. Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России;

2. Аспирант кафедры внутренних болезней.

ВВЕДЕНИЕ

Исследователей давно интересует поиск удобного, точного, выгодного метода диагностики и прогнозирования исходов различных заболеваний. Этим задачам отвечает метод определения биомаркеров. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, биомаркер – это любое вещество, структура или процесс, которые могут быть измерены в организме или его продуктах и влиять или предсказывать частоту исхода или заболевания [1].

Но путь введения какого-либо биомаркера в широкую клиническую практику долог и тернист: из миллионов молекул необходимо найти наиболее «идеальную», доказавшую свою валидность в клинических исследованиях и отвечающую множеству критериев. К ним относятся:

- Тщательное тестирование.
- Разумная цена, легкость в измерении и интерпретации.
- Отражение ключевого патофизиологического пути.
- Предоставление дополнительной полезной информации.
- Значимость в определении диагноза, прогноза или тактики ведения [2].

Например, впервые открытые в 1980-х годах натрийуретические пептиды сегодня являются «золотым стандартом» диагностики сердечной недостаточности, как острой, так и хронической [3]. Во многих исследованиях они доказали свою полезность и эффективность, но включены в клинические рекомендации по всему миру относительно недавно.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) поражает до 32 миллионов человек во всем мире (около половины от всего количества страдающих ХСН). Пациенты с ХСНсФВ госпитализируются примерно 1,4 раза в год, и ежегодный уровень смертности составляет примерно 15% [4].

Исходя из «Универсального определения и классификации сердечной недостаточности» пациент с ХСН заведомо коморбиден, так как это клинический синдром различной этиологии и патофизиологии [5]. Следует помнить, что сопутствующие заболевания оказывают взаимное влияние друг на друга путем активации сложных патогенетических связей. Отечественные и зарубежные ученые склоняются к выделению «кардиометаболического»

фенотипа ХСНсФВ: пациент с ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2) или метаболическим синдромом (МС) [6,7].

Так, по данным Всемирной организации здравоохранения на 2016 год, более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес. Из них свыше 650 миллионов страдали ожирением. Согласно последним оценкам, почти 14% мужчин и 20% женщин населения мира (более 1 миллиарда человек) будут страдать от ожирения к 2030 году, а процент взрослых с ожирением 2-й степени (ИМТ ≥35 кг/м^2) и 3-й степени (ИМТ ≥40 кг/м^2) составит 6% и 2% соответственно [8]. Число людей с СД увеличилось со 108 миллионов в 1980 году до 422 миллионов в 2014 году. 8,5% человек старше 18 лет страдает СД. Ожидается, что к 2035 году более 592 миллионов населения будут иметь данное заболевание [9].

Все эти заболевания часто одновременно встречаются у пациента, ускоряя прогрессирование сердечно-сосудистого континуума. В 1948 году опубликована статья Alexander H.L et al., где впервые рассматриваются патогенетические механизмы ожирения, СД и артериальной гипертензии в развитии сердечной недостаточности [10]. Возраст, артериальная гипертензия, ожирение и СД2 способствуют концентрическому ремоделированию левого желудочка с нарушением расслабления миокарда/повышенной жесткостью, приводящей к его диастолической дисфункции и, в конечном счете, к ХСНсФВ [11].

Так, доказана роль индуцированной ожирением резистентности к инсулину в последующем патогенезе СД2. Накопление и разрастание жировой ткани при ожирении создает микросреду, характеризующуюся гипоактивным метаболизмом жирных кислот, что подпитывает окислительный стресс и провоспалительные нарушения, приводящих к гипоксии из-за развивающегося фиброза [12].

СД2, реализуясь через диабетическую кардиомиопатию, усугубляет развитие миокардиального фиброза: хроническая гипергликемия инициирует окислительный стресс, а активные формы кислорода повреждают ДНК и митохондрии, нарушают синтез белка вследствие повреждения эндоплазматического ретикулума. Эндотелий в таких условиях продуцирует провоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста, которые являются молекулами клеточной адгезии, активируются фибробласты [13].

Приоритетным направлением в ведении таких пациентов является предотвращение прогрессирования ХСН. Путем определения уровня креатинина, гликированного гемоглобина, NT-proBNP, галектина-3, растворимой формы супрессора туморогенности 2, фактора, индуцируемого гипоксией 1а, карбоксиметиллизина возможно неинвазивно оценить степень повреждения органов-мишеней у пациента с кардиометаболическим фенотипом ХСНсФВ. Ежедневно наблюдая в клинической практике высокую распространённость такой коморбидности у современной популяции, обнаружена необходимость в создании комплексной и малоинвазивной прогностической модели.

Научная новизна предлагаемых в проекте решений:

− Впервые будет изучено диагностическое значение маркеров фиброза миокарда, окислительного стресса и нарушений углеводного обмена в зависимости от социально-демографических и клинико-инструментальных характеристик пациентов с ХСНсФВ, СД2/МС, ожирением.

− Впервые планируется определить потенциал комплексного неинвазивного способа оценки биомаркеров фиброза миокарда, окислительного стресса, функции почек и нарушений углеводного обмена в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с ХСНсФВ, СД2/МС, ожирением.

К сожалению, один биомаркер не может всесторонне отражать весь патогенез поражения миокарда у такого коморбидного больного. Используя несколько показателей в одном

профиле, мы подтверждаем диагноз ХСНсФВ и моделируем прогноз у пациента за счет мультифакторной оценки путей ремоделирования сердца.

Цель проекта – разработать мультибиомаркерный диагностический профиль для оценки миокардиального фиброза, окислительного стресса, нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса кардиометаболического фенотипа (сопутствующим ожирением, сахарным диабетом 2 типа/метаболическим синдромом) с целью прогнозирования рисков неблагоприятных исходов и обоснования персонифицированного подхода к лечению.

Задачи проекта:

1. Изучить уровни протеомных биомаркеров фиброза миокарда, гипоксии, нарушений углеводного обмена у пациентов с кардиометаболическим фенотипом ХСНсФВ.
2. Определить точки отсечения для каждого из изучаемых биомаркеров, по которым можно судить о риске неблагоприятного прогноза в ближайший год.
3. Исследовать качество жизни, краткосрочный (1 месяц) и долгосрочный (1 год) прогноз у пациентов с кардиометаболическим фенотипом ХСНсФВ в зависимости от уровней, изучаемых биомаркеров и приверженности к лечению, выделив факторы, на неё влияющие.
4. Оценить потенциал мультибиомаркерного диагностического профиля для прогнозирования риска неблагоприятных исходов у пациентов с кардиометаболическим фенотипом ХСНсФВ в зависимости от исходного уровня биомаркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая разработка путем определения NT-proBNP, Gal-3, sST2, HIF-1α, CML позволяет неинвазивно оценить степень повреждения органов-мишеней у коморбидного больного. Данная модель касается всех звеньев патогенеза ХСН, ожирения и СД2/МС, пользуя мультифакторный подход.

проста в исполнении, легко переносится пациентом, может выполняться в любых ЛПУ, имеющих биохимические лаборатории со стандартным оснащением.

Полученная мультибиомаркерная диагностическая панель может быть использована для последующих научных исследований в области внутренних болезней и клинической медицины, посвященных коморбидности. Но ее основная направленность сфокусирована на практическом здравоохранении, так как забрать венозную кровь, приготовить сыворотку и исследовать ее методом ИФА можно в любом ЛПУ, имеющем биохимическую лабораторию. Такой профиль можно назначить как госпитализированному, так и амбулаторному пациенту с целью прогнозирования неблагоприятных исходов в ближайший год. При обнаруженном высоком риске доктор (терапевт, кардиолог, эндокринолог или мультидисциплинарная команда) сможет незамедлительно скорректировать терапию у пациента, акцентировать его внимание на важности быть приверженным к назначенному лечению и постоянно наблюдаться у лечащего врача.

Приказом Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 года № 186 обозначен основной курс современной отечественной медицины: предиктивность, превентивность и персонифицированность, и данная разработка как раз отвечает этим задачам. Но для начала необходимо отработать методику и тщательно изучить ее эффективность. Особенно важно активно внедрять новые методы диагностики в клиническую практику, тогда это позволит значительно удешевить стоимость исследования и усовершенствовать способ за счет расширения количества обследуемых.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in risk assessment: validity and validation. Geneva: World Health Organization; 2001.
2. Castiglione V., Aimo A., Vergaro G., et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure // Heart Fail Rev. 2022. Vol. 27, №2. P. 625-643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w.
3. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., et al. A new natriuretic peptide in porcine brain // Nature. 1988. №332. P. 78–81. doi: 10.1038/332078a0.
4. Redfield M.M., Borlaug B.A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review // JAMA. 2023. Vol. 14, №329. P. 827-838. doi: 10.1001/jama.2023.2020.
5. Bozkurt B., Coats A., Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure // J Card Fail. 2021. Vol. 27, №4. P. 387-413. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
6. Cohen J.B., Schrauben S.J., Zhao L., et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone // JACC Heart Fail. 2020. Vol. 8, №3. P. 172-184. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
7. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы // Кардиология. 2022. Т. 62, №7. С. 44–53. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2058
8. Lobstein T., Brinsden H., Neveux M. World Obesity Atlas 2022. London: World Obesity Federation; 2022.
9. Park J.J. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes // Diabetes Metab J. 2021. Vol. 45, №2. P. 146-157. https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0282
10. Alexander H.L., Bottom D.S. Obesity, hypertension, diabetes and heart failure // Am J Med. 1948. Vol. 5, №2. P. 277-287. doi: 10.1016/0002-9343(48)90053-9.
11. Dhore-Patil A., Thannoun T., Samson R., et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Role of Obesity // Front Physiol. 2022. №12. P. 785879. doi: 10.3389/fphys.2021.785879.
12. Ruze R., Liu T., Zou X., et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments // Front Endocrinol. 2023. №14. P. 1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
13. Ворожцова И. Н., Будникова О. В., Афанасьев С. А., и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал. 2018. Т. 33, №1. С. 14–20. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20
14. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И., и др. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12, №6. С. 41–81.
15. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // Архивъ внутренней медицины. 2018. Т. 43, №5. С. 333-345.
16. Sonkawade S.D., Pokharel S., Karthikeyan B., et al. Small endogeneous peptide mitigates myocardial remodeling in a mouse model of cardioselective galectin-3 overexpression // Circ Heart Fail. 2021. Vol. 14, №9. P. e008510. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008510.

17. McCullough P.A., et al. Galectin-3: A Novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure // Rev Cardiovasc Med. 2011. Vol. 12, №4. P. 200-210.
18. Aimo A., Januzzi J.L. Jr., Bayes-Genis A., et al. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC review topic of the week // J Am Coll Cardiol. 2019. Vol. 74, №17. P. 2193-2203. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
19. Warbrick I., Rabkin S.W. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction // Obes Rev. 2019. Vol. 20, №5. P. 701-712. doi: 10.1111/obr.12828.
20. Sato T., Takeda N. The roles of HIF-1α signaling in cardiovascular diseases // J Cardiol. 2023. Vol. 81, №2. P. 202-208. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.09.002
21. Altomare A., Baron G., Balbinot M., et al. In-Depth AGE and ALE Profiling of Human Albumin in Heart Failure: Ex Vivo Studies. // Antioxidants (Basel). 2021. Vol. 10, №3. P. 358. doi: 10.3390/antiox10030358.
22. Khan M.I., Ashfaq F., Alsayegh A.A., et al. Advanced glycation end product signaling and metabolic complications: Dietary approach // World J Diabetes. 2023. Vol. 14, №7. P. 995-1012. doi: 10.4239/wjd.v14.i7.995.

ОЦЕНКА СПЛАНХНИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ И КОНГЕСТИИ ПРИ ОСТРОМ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

Организация: ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Соколова М.М., Семенкова Т.Н., Кузьков В.В., Киров М.Ю.

ВВЕДЕНИЕ

Оценка современного состояния решаемой научной проблемы, актуальность, научная новизна

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – это сложная система органов, которая выполняет пищеварительную, всасывающую, выделительную, иммунную, эндокринную и барьерную функции. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта возникают примерно у 62% пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ), и могут влиять на клинические исходы. Рабочая группа по Проблемам с брюшной полостью Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) предложили определение острого гастроинтестинального повреждения (ОГП, AGI) у пациентов интенсивной терапии как нарушение работы желудочно-кишечного тракта в критическом состоянии из-за их острого заболевания. Функция кишечника является важным фактором, определяющим исход пациентов в послеоперационном периоде на органах брюшной полости и поступающих в отделение интенсивной терапии. Поэтому в настоящее время активно изучается проблема таких пациентов и поиск методов ранней диагностики повреждения ЖКТ и целенаправленной терапии.

Важность функциональной недостаточности правого желудочка и возникающего в результате застоя вен в брюшной полости долгое время недооценивалась, и ее трудно оценить с помощью традиционного физикального обследования и стандартной диагностической визуализации. Одним из таких новых методов диагностики является VExUS (Venous excess ultrasound) протокол, оценивающий венозный застой. Преимуществом данного метода является неинвазивность, доступность, безопасность и возможность прикроватной оценки показателей. По данным литературы, сохранение застойных явлений у пациентов повышает риск повторных госпитализаций и риск летального исхода. На сегодняшний день (поиск в pub med) есть лишь небольшое количество зарубежных работ по использованию данного ультразвукового протокола, требуется проведение дальнейших исследований. Прокол описан в зарубежной литературе, однако в отечественной практике данный прокол применялся у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, но не оценивался у пациентов ОИТ с целью выявления гипергидратации и взаимосвязи с гастроинтестинальным повреждением.

Также одним из новых показателей, описанных в зарубежной литературе, но пока не используемых в рутинной клинической практике, является белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК; FABP). Белки, связывающие жирные кислоты, относятся к внутриклеточным и участвуют в метаболизме и транспорте длинноцепочечных жирных кислот. В зависимости от тропности к тканям выделяют адипоцитарный (A), эпидермальный (E), кардиальный и мышечный (H), тонкокишечный (I) печеночный (L), толстокишечный (Il), мозговой (B) и тестикулярный (T) белки, связывающие жирные кислоты. С точки зрения гастроинтестинального повреждения нас интересует прежде всего интестинальный БСЖК (I-FABP или FABP2). За последние пять лет найдено порядка 50 исследований в Pub Med, связанных с исследова-

нием данного белка. Интестинальный БСЖК (I-FABP) специфически локализован в эпителиальных клетках тонкого кишечника. В норме I-FABP в сыворотке не определяется. При повреждении клеток FABP, из-за своих небольших размеров, быстро выходит из поврежденных клеток, что приводит к возрастанию его концентрации в крови и моче. I-FABP является значимым биохимическим маркером повреждения интестинальных клеток. Его концентрация в сыворотке может быть повышена при воспалительных заболеваниях кишечника и при ишемическом поражении кишечника, например, при обструкции. Показано, что FABP-I является ранним маркером повреждения кишечника у недоношенных новорожденных с симптомами острой абдоминальной боли, которое затем развивается до III стадии некротизирующего энтероколита. По данным литературы, описаны изменения уровня данного белка у детей с целиакией, но не нашлось описания взаимосвязи повышения данного белка у пациентов с острым гастроинтестинальным повреждением и гипергидратацией, особенно в ОАРИТ.

Таким образом тема исследования является актуальной. Представляет большой интерес оценить взаимосвязь повышения данного белка с гастроинтестинальным повреждением и изменениями ультразвуковой картины венозного застоя, в чём и заключается научная новизна. Существует реальная возможность забора лабораторных анализов и определения нового показателя в лаборатории (при закупке соответствующего кита) так же, как и проведение УЗИ возможно в ОИТ у кровати пациента.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея, пути достижения целей, формы и методы решения задач

Главная идея проекта – выявить ранние методы диагностики острого гастроинтестинального повреждения, улучшить методы терапии и исходы у пациентов в раннем послеоперационном периоде и в критическом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Для достижения поставленной цели в рамках нашей работы планируется проведение нескольких исследований. Поскольку введение жидкости в сочетании с повышением проницаемости сосудов, вызванным критическим состоянием, часто приводит к значительному избытку жидкости у таких пациентов, мы планируем включить именно данную категорию пациентов. Недавние исследования показывают, что смертность повышается у пациентов, получавших большие объемы жидкостей. В настоящее время не существует четкого определения избыточной водной нагрузки, но в большинстве исследований использовался такие критерии как увеличение массы тела после поступления более 5% и положительный гидробаланс. Таким образом определены следующие критерии включения:

- Пациенты с гипергидратацией: кумулятивный ГБ более 5% от массы тела за первые 48 часов.
- Признаки острого гастроинтестинального повреждения (определение ESICM):
  - внутрибрюшная гипертензия (ВБД более или равно 12 мм рт. ст.);
  - нарушение толерантности и/или отсутствие энтерального питания.
- Информированное согласие (консилиум).
- Возраст старше 18 или менее 90 лет.
- Критериями исключения являлись:
- Пациенты с неразрешенной кишечной непроходимостью обтурационного генеза.
- Желудочно-кишечное кровотечение.
- Беременность.
- Участие в любом другом клиническом исследовании в течение предшествующих 30 дней.

Будут учитываться следующие параметры: возраст пациента, пол диагноз, продолжительность нахождения в ОАРИТ и в стационаре, продолжительность ИВЛ. В рамках данного исследования планируется применять протокол ультразвуковой диагностики, ранее широко не применяемый в нашей стране (исходно, на 3, 5 и 7 сутки). Данный прокол включает в себя исследование нижней полой вены, печеночных вен, воротной вены и почечных вен для оценки венозного застоя как косвенного признака гипергидратации. Планируется оценить эти показатели и их взаимосвязь с параметрами гемодинамики (артериальное давление, частоту сердечных сокращений, центральное венозное давление, абдоминальное перфузионное давление), инфузионной нагрузки, нарушениями со стороны ЖКТ (вздутие живота, перистальтика, тошнота, рвота, сбросы по желудочному и кишечному зондам при их наличии, диарея, запор, дилатация петель кишечника) также исходно и на 3,5,7. сутки. Также в рамках данного исследования планируется оценивать ряд лабораторных показателей, рутинно используемых в клинической практике (общий анализ крови, биохимический анализ, коагулограмму, газовый состав артериальной и венозной крови), и оценить уровень такого показателя, как интестинальный БСЖК (рутинно определение данного показателя не проводится). Однако существует ряд работ в зарубежной и отечественной литературе, свидетельствующих о повышении данного показателя уже при раннем повреждении слизистой оболочки кишечника.

После получения результатов первого исследования планируется проведение рандомизированного исследования: влияние целенаправленной дересусцитации на функцию ЖКТ в послеоперационном периоде и при критических состояниях. В него будут включены также пациенты с гипергидратацией и острым гастроинтестинальным повреждением, но в одной из групп будет проводится активная борьба с гипергидратацией, направленная на достижение отрицательного гидробаланса. Кроме того, будут оцениваться показатели, описанные выше, в том числе протокол ультразвукового исследования и лабораторные показатели.

Планируется разработка протоколов по использованию УЗИ и лабораторных показателей для внедрения в повседневную клиническую практику с целью раннего выявления гастроинтестинального повреждения и принятия мер для предотвращения этих повреждения и мер интенсивной терапии (в данном случае, целенаправленная дересусцитация)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Краткие выводы, направления использования результатов

Большинство пациентов в критическом состоянии находятся на искусственной вентиляции легких, седативных препаратах и под действием вазоактивных препаратов. Они получают опиоидные препараты и иногда значительный объем инфузии. Каждый из этих факторов способствует желудочно-кишечной недостаточности.

Проект направлен на решение проблемы в медицине, а именно, применение новых методов диагностики и применения УЗИ-протоколов, ранее не используемых в ОАРИТ. Дисфункция ЖКТ часто встречается в отделении интенсивной терапии, хотя единого мнения о биомаркерах дисфункции ЖКТ нет. Мы стремимся оценить результаты нового биохимического показателя, а также ультразвукового исследования в связи с дисфункцией желудочно-кишечного тракта у пациентов в критическом состоянии. Определение I-FABP в крови является перспективным методом диагностики заболеваний тонкой кишки. Исследование данного параметра должно быть продолжено для определения диагностического уровня при воспалительном, ишемическом или травматическом поражении тонкой кишки.

Для стандартизации и уточнения клинического значения протокола VExUS у пациентов с гастроинтестинальным повреждением необходимы дальнейшие исследования. Быстрое

развитие знаний об оценке VExUS должно представлять интерес для всех врачей первой линии, участвующих в ежедневном принятии решений об инфузионной нагрузке. Современный клиницист должен хорошо разбираться в данной проблеме, чтобы обеспечить оптимальный уход своим пациентам. Практические вопросы касаются определения состояния пациента, когда ему еще можно продолжать инфузионную нагрузку, а когда следует остановиться и начать дересусцитацию. Протокол VExUS, скорее всего, может указать точки остановки для проведения жидкостной реанимации и выявить пациентов, которые, вероятно, перенесут удаление жидкости и получат пользу от него. В перспективе планируется разработать свои протоколы и внедрить их в повседневную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Баранов А.А. Клинические рекомендации. Целиакия у детей. М., 2016; 43. [Baranov A.A. Clinical recommendations. Celiac disease in children. Moscow, 2016; 43. (In Russ.)]
2. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике. Лечащий врач. Педиатрия 2012; 8: 56-60. [Belmer S.V. Gasilina T.V. Celiac disease: outcomes and new approaches to diagnosis. Lechashchii vrach. Pediatriya 2012; 8: 56-60. (In Russ.)]
3. Дроздов В.Н., Ли И.А., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) - новый перспективный показатель повреждения тонкой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2011; 5: 35-37. [Drozdov V.N., Li I.A., Varvanina G.G., Tkachenko E.V. Fatty acid binding protein (I-FABP) is a new promising indicator of small bowel damage. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2011; 5: 35-37. (In Russ.)]
4. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену. Вопросы детской диетологии 2015; 13(1): 37-41. [Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Practical aspects of the differential diagnosis of celiac disease and hypersensitivity to gluten. Voprosy detskoi dietologii 2015; 13(1): 37-41. (In Russ.)]
5. Камалова А.А., Шакирова А.Р., Афраймович М.Г. Глютенассоциированные заболевания: современные данные. Вопросы детской диетологии 2016; 14(4): 42-48. [Kamalova A.A., Shakirova A.R., Afraimovich M.G. Gluten-associated diseases: current data. Voprosy detskoш dietologii 2016; 14(4): 42-48. (In Russ.)] https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-4-42-48
6. Ли И.А., Носкова К.К., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Связывающий жирные кислоты белок (I-FABP) - диагностический маркер повреждения кишечника. Лабораторная служба 2015; 4(1): 26-29. [Li I.A., Noskova K.K., Varvanina G.G., Tkachenko E.V. Fatty acid binding protein (I-FABP) - a diagnostic marker of intestinal damage. Laboratornaya sluzhba 2015; 4(1): 26-29. (In Russ.)] https://doi.org/10.17116/labs20154126-29
7. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Калинина Е.Ю., Лапин С.В., Холопова И.В. Генетические варианты HLA II класса DQ локуса при высоких и низких уровнях антител к тканевой трансглутаминазе у детей с целиакией. Медицинская иммунология 2015; 17: 140. [Revnova M.O., Novikova V.P., Shapovalova N.S., Kalinina E.Yu., Lapin S.V., Kholopova I.V. Genetic variants of HLA II class DQ locus at high and low levels of antibodies to tissue transglutaminase in children with celiac disease. Meditsinskaya immunologiya 2015; 17: 140. (In Russ.)]
8. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Лапин С.В., Холопова И.В., Хавкин А.И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. Экспериментальная

и клиническая гастроэнтерология 2018; 11(159): 19-23. [Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Lapin S.V., Kholopova I.V., Khavkin A.I. The role of the HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac disease. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2018; 11(159): 19-23. (In Russ.)] https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23

9. Adriaanse M.P., Tack G.J., Passos V.L., Damoiseaux J.G., Schreurs M.W., van Wijck K. et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37(4): 482-490. https://doi.org/10.1111/apt.12194
10. Adriaanse M.P.M., Mubarak A., Riedl R.G., Ten Kate F.J.W., Damoiseaux J.G.M.C., Buurman W.A., et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. Sci Rep 2017; 7(1): 8671. https://doi.org/10.1038/s41598-017-07242-4
11. 28. Adriaanse M.P., Leffler D.A., Kelly C.P., Schuppan D., Najarian R.M., Goldsmith J.D., et al. Serum I-FABP Detects Gluten Responsiveness in Adult Celiac Disease Patients on a ShortTerm Gluten Challenge. Am J Gastroenterol 2016; 111(7): 1014-1022. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.162
12. Assimakopoulos S.F., Akinosoglou K., de Lastic A.L., Skintzi A., Mouzaki A., Gogos C.A. The Prognostic Value of Endotoxemia and Intestinal Barrier Biomarker ZO-1 in Bacteremic Sepsis. Am J Med Sci 2020; 359(2):100-107. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.10.006
13. Beaubien-Souligny, W., Rola, P., Haycock, K., Bouchard, J., Lamarche, Y., Spiegel, R., Denault, A. (2020). Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system The Ultrasound Journal 12(1), 16. https://dx.doi.org/10.1186/s13089-020-00163-w
14. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. J Appl Genet 2006; 47(1): 39-48. https://doi.org/10.1007/BF03194597
15. Derikx J.P., Vreugdenhil A.C., Van den Neucker A.M., Grootjans J., van Bijnen A.A., Damoiseaux J.G. et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. Clin Gastroenterol 2009; 43(8): 727-33. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31819194b0
16. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54(1): 136-160. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
17. Goldhammer, E., Mesnick, N., Abinader, E., Sagiv, M. (1999). Dilated Inferior Vena Cava: A Common Echocardiographic Finding in Highly Trained Elite Athletes Journal of the American Society of Echocardiography 12(11), 988-993. https://dx.doi.org/10.1016/s0894-7317(99)70153-7
18. Kong C., Li S.M., Yang H., Xiao W.D., Cen Y.Y., Wu Y. et al. Screening and combining serum biomarkers to improve their diagnostic performance in the detection of intestinal barrier dysfunction in patients after major abdominal surgery. Ann Transl Med 2019; 7(16): 388. https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.102
19. Marik, P., Baram, M., Vahid, B. (2008). Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. CHEST 134(1), 172 – 178. https://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2331

20. Not T., Ziberna F., Vatta S., Quaglia S., Martelossi S., Villanacci V., et al. Cryptic genetic gluten intolerance revealed by intestinal antitransglutaminase antibodies and response to gluten-free diet. Gut 2011; 60(11): 1487-1493. https://doi.org/10.1136/gut.2010.232900
21. Oldenburger I.B., Wolters V.M., Kardol-Hoefnagel T., Houwen R.H.J., Otten H.G. Serum Intestinal Fatty Acid-Binding Protein In The Noninvasive Diagnosis Of Celiac Disease. APMIS 2018; 126(3): 186-190. https://doi.org/10.1111/apm.12800
22. Schroeder F., Jolly C.A., Tae-Hyeon Cho, Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms: structure and function. Chem Phys Lipids 1998; 92(1): 1-25. https://doi.org/10.1016/s0009-3084(98)00003-6
23. Sikora M., Stec A., Chrabaszcz M., Waskiel-Burnat A., Zaremba M., Olszewska M. et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein, a Biomarker of Intestinal Barrier, is Associated with Severity of Psoriasis. J Clin Med 2019; 8(7): pii: E1021. https://doi.org/10.3390/jcm8071021.
24. Verdam F.J., Greve J.W., Roosta S., van Eijk H., Bouvy N., Buurman W.A. et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(2): 379-383. https://doi.org/10.1210/jc.2010-1333
25. Voth M., Lustenberger T., Relja B., Marzi I. Is I-FABP not only a marker for the detection abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients? World J Emerg Surg 2019; 21: 14-49. https://doi.org/10.1186/s13017-019-0267-9
26. Vreugdenhil A.C., Wolters V.M., Adriaanse M.P., van den Neucker A.M., van Bijnen A.A., Houwen R. et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. Scand J Gastroenterol 2011; 46(12): 1435-1441. https://doi.org/10.3109/00365521.2011.627447
27. Wang X., Niu Y., Yue C.X., Fu S., Wang R.T. Increased ileal bile acid binding protein and galectin-9 are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. J Psychiatr Res 2019; 119: 102-106. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.002
28. Xie S., Yang T., Wang Z., Li M., Ding L., Hu X., Geng L. Astragaloside IV attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling. Int Immunopharmacol 2019; 78: 106066. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106066
29. Zambruni M., Ochoa T.J., Somasunderam A., Cabada M.M., Morales M.L., Mitreva M. et al. Stunting Is Preceded by Intestinal Mucosal Damage and Microbiome Changes and Is Associated with Systemic Inflammation in a Cohort of Peruvian Infants. Am J Trop Med Hyg 2019; 101(5): 1009-1017. https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0975

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии

Проектная команда: Сорокина Е.А., Паутова А.К., Фатуев О.Э., Захарченко В.Е., Онуфриевич А.Д., Гречко А.В., Белобородова Н.В., Черневская Е.А.

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 – начале 2020 года человечество столкнулось с эпидемией, вызванной новым вирусом острого респираторного синдрома коронавируса типа 2 (SARS-CoV-2) и унесшей жизни нескольких миллионов людей по всему миру. Согласно определению, опубликованному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) от 11 марта 2020 года, COVID-19 – это коронавирусная инфекция, вызывающая заболевание, характеризующееся респираторным расстройством, лихорадкой, кашлем, усталостью, одышкой, болью в мышцах, головной болью, болью в горле, потерей обоняния или вкуса, диареей и рвотой. В тяжелых случаях COVID-19 может привести к пневмонии, острому респираторному дистресс-синдрому, острой почечной недостаточности, сепсису и смерти. В некоторых случаях люди, инфицированные вирусом, не испытывают никаких или проявляют легкие симптомы COVID-19. Появление вируса SARS-CoV-2 вызвало серьезную озабоченность глобального общественного здравоохранения. Распространение данного вируса было признано Всемирной организацией здравоохранения пандемией в марте 2020 года и прекратило данный статус спустя 3 года 1 месяц и 24 дня 5 мая 2023 года.

Многие люди, перенесшие SARS-CoV-2, продолжают испытывать ряд неспецифических симптомов, которых они не наблюдали до заражения, в течение 2-6 месяцев. Этими наиболее частыми симптомами являются утомляемость, головная боль, одышка, миалгия, выпадение волос и некоторые другие системные проявления, которые называют постковидным синдромом. Постковидный синдром внесен в Международный классификатор болезней МКБ-10, включающий также постковидное состояние – код рубрики U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное». Молекулярные причины постковидного синдрома остаются неизвестными; основные гипотезы сосредоточены на вызванных вирусом аутоиммунных или клеточных нарушениях. Несмотря на то, что многие люди с постковидным синдромом могут иметь различные сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые и метаболические, важно выявить биомаркеры, которые являются специфичными именно для постковидного синдрома.

Актуальность работы определяется необходимостью поиска специфичных для постковидного синдрома биомаркеров с целью разработки персонализированных лечебных стратегий для улучшения качества жизни пациентов после перенесенного COVID-19.

Цель работы заключалась в выявлении клинических, биохимических, метаболических и/или дисбиотических нарушений у пациентов с постковидным синдромом при прохождении 14-дневной комплексной программы реабилитации в санатории «Узкое» Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (Москва, Россия).

Научная новизна работы. У пациентов с постковидным синдромом, как при поступлении, так и после 14-дневной комплексной программы реабилитации, обнаружены повышенные уровни провоспалительного биомаркера интерлейкина-6 (ИЛ-6), микробного метаболита – 4-гидроксибензойной кислоты (п-ГБК), митохондриальных метаболитов янтарной и фумаровой кислот в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми. Также у пациентов наблюдались дисбиотические нарушения, выявленные в образцах кишечного содержимого, в числе которых повышенная общая бактериальная масса, высокие уровни провоспалительных микроорганизмов и пониженные уровни лактобактерий.

Практическая значимость. Разработан мультисистемный подход к оценке состояния пациентов с постковидным синдромом, включающий в себя определение в крови уровня ИЛ-6 методом иммуноферментного анализа и определение таксономического состава микробиоты кишечника с применением отечественных тест-систем для полимеразной цепной реакции (ПЦР), доступных в клинической практике; определение низкомолекулярных метаболитов п-ГБК, янтарной и фумаровой кислот возможно с применением отечественного оборудования для газовой хроматографии. Предложенный подход может быть использован при разработке и реализации персонализированного подхода к реабилитации пациентов после COVID-19 в условиях санаторно-курортных учреждений.

ВЫВОДЫ

1. Все пациенты с постковидным синдромом, проходившие 14-дневную реабилитацию (n = 28), отметили улучшение общего самочувствия и функции дыхания.

2. Результаты общего и биохимического анализа крови и коагулограммы были в пределах референсных значений до и после реабилитации у большинства пациентов с постковидным синдромом (n = 28).

3. Концентрации 4-гидроксибензойной, янтарной и фумаровой кислот у пациентов с постковидным синдромом (n = 28) при поступлении превышают содержание таковых у здоровых доноров (n = 48); после 14-дневной реабилитации только концентрация 4-гидроксибензойной кислоты значимо снижается ($p = 0,03$), оставаясь выше референсных значений.

5. Выявлены дисбиотические изменения кишечника у пациентов с постковидным синдромом (n = 28), в том числе повышенная общая бактериальная масса, высокие уровни провоспалительных микроорганизмов и пониженные уровни лактобактерий. После 14-дневной программы реабилитации статистически значимыми были изменения показателей Bifidobacterium spp. и Escherichia coli ($p < 0,05$).

6. Неспецифическая программа реабилитации пациентов с постковидным синдромом за 14 дней в целом не повлияла на биохимические, метаболические и эубиотические нарушения.

7. Предложен мультисистемный подход к оценке состояния пациентов с постковидным синдромом, включающий в себя анализ уровня интерлейкина-6, 4-гидроксибензойной, янтарной и фумаровой кислот, а также оценку таксономического состава кишечной микробиоты.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Greenhalgh T. et al. Management of post-acute covid-19 in primary care // BMJ. – 2020. – Vol. 370.

2. Montefusco L. et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection // Nature Metabolism. – 2021. – Vol. 3. – №. 6. – P. 774-785.
3. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 //Nature. – 2021. – Vol. 594. – №. 7862. – P. 259-264.
4. Weng J. et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19 // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – Vol. 6. – №. 5. – P. 344-346.
5. Anaya J. M. et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review // Autoimmunity reviews. – 2021. – Vol. 20. – №. 11. – P. 102947.
6. Subramanian A. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults // Nature medicine. – 2022. – Vol. 28. – №. 8. – P. 1706-1714.
7. Pasini E. et al. Serum metabolic profile in patients with long-Covid (PASC) syndrome: clinical implications // Frontiers in Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 714426.
8. Colarusso C. et al. Post-COVID-19 patients who develop lung fibrotic-like changes have lower circulating levels of IFN-β but higher levels of IL-1α and TGF-β // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9. – №. 12. – P. 1931.
9. Sun B. et al. Characterization and biomarker analyses of post-COVID-19 complications and neurological manifestations // Cells. – 2021. – Vol. 10. – №. 2. – P. 386.
10. Queiroz M. A. F. et al. Cytokine profiles associated with acute COVID-19 and long COVID-19 syndrome // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2022. – Vol. 12. – P. 922422.
11. Yong S. J. et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers // Reviews in medical virology. – 2023. – Vol. 33. – №. 2. – P. e2424.
12. Lai Y. J. et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review // Frontiers in medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1085988.
13. Lorkiewicz P., Waszkiewicz N. Biomarkers of post-COVID depression // Journal of Clinical medicine. – 2021. – Vol. 10. – №. 18. – P. 4142.
14. Ghini V. et al. Profiling metabolites and lipoproteins in COMETA, an Italian cohort of COVID-19 patients // PLoS Pathogens. – 2022. – Vol. 18. – №. 4. – P. e1010443.
15. Holmes E. et al. Incomplete systemic recovery and metabolic phenoreversion in post-acute-phase nonhospitalized COVID-19 patients: implications for assessment of post-acute COVID-19 syndrome // Journal of proteome research. – 2021. – Vol. 20. – №. 6. – P. 3315-3329.
16. Zuo T. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 159. – №. 3. – P. 944-955. e8.
17. Shehab M. et al. Gastroenterological and hepatic manifestations of patients with COVID-19, prevalence, mortality by country, and intensive care admission rate: systematic review and meta-analysis // BMJ open gastroenterology. – 2021. – Vol. 8. – №. 1. – P. e000571.
18. Alharbi K. S. et al. Gut Microbiota Disruption in COVID-19 or Post-COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre/Pro-biotics in manipulating microflora // Chemico-biological interactions. – 2022. – Vol. 358. – P. 109898.
19. Jena R. Effect Of Strelnikova Exercise On Respiratory Parameters Among Children With LRTI In Selected Hospital Bhubaneswar // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 7. – №. 11. – P. 2020.
20. Kokhan S. et al. Postcovid physical rehabilitation at the sanatorium // Journal of Physical Education & Sport. – 2022. – Vol. 22. – №. 3.

21. Pautova A. K. et al. Determination of aromatic microbial metabolites in blood serum by gas chromatography–mass spectrometry // Journal of analytical chemistry. – 2018. – Vol. 73. – №. 2. – P. 160-166.
22. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease // Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2014. – Vol. 6. – №. 10. – P. a016295.
23. Erta M., Quintana A., Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system // International journal of biological sciences. – 2012. – Vol. 8. – №. 9. – P. 1254.
24. Povar-Echeverría M. et al. Interleukin-6 could be a potential prognostic factor in ambulatory elderly patients with stable heart failure: Results from a pilot study // Journal of clinical medicine. – 2021. – Vol. 10. – №. 3. – P. 504.
25. Smolen J. S., Maini R. N. Interleukin-6: a new therapeutic target //Arthritis research & therapy. – 2006. – Vol. 8. – №. 2. – P. 1-4.
26. Wei Q. et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // Infectious diseases of poverty. – 2021. – Vol. 10. – №. 1. – P. 1-17.
27. Alvarez M. et al. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: Prognostic role of circulating biomarkers and microRNAs // Frontiers in aging neuroscience. – 2022. – Vol. 14. – P. 1020092.
28. Mills E., O'Neill L. A. J. Succinate: a metabolic signal in inflammation // Trends in cell biology. – 2014. – Vol. 24. – №. 5. – P. 313-320.
29. Beloborodova N. et al. Serum levels of mitochondrial and microbial metabolites reflect mitochondrial dysfunction in different stages of sepsis // Metabolites. – 2019. – Vol. 9. – №. 10. – P. 196.
30. Pautova A. K. et al. Multivariate prognostic model for predicting the outcome of critically ill patients using the aromatic metabolites detected by gas chromatography-mass spectrometry // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – №. 15. – P. 4784.
31. Beloborodov N. V. et al. Microbial origin of phenylcarboxylic acids in the human body // Biochemistry (Moscow). – 2009. – Vol. 74. – P. 1350-1355.
32. Russell W. R. et al. Major phenylpropanoid-derived metabolites in the human gut can arise from microbial fermentation of protein // Molecular nutrition & food research. – 2013. – Vol. 57. – №. 3. – P. 523-535.
33. Herebian D. et al. 4-Hydroxybenzoic acid restores CoQ10 biosynthesis in human COQ 2 deficiency // Annals of clinical and translational neurology. – 2017. – Vol. 4. – №. 12. – P. 902-908.
34. Nardini M. et al. Phenolic acids from beer are absorbed and extensively metabolized in humans //The Journal of nutritional biochemistry. – 2006. – Vol. 17. – №. 1. – P. 14-22.
35. Fukumoto T. et al. Novel serum metabolomics-based approach by gas chromatography/ triple quadrupole mass spectrometry for detection of human skin cancers: Candidate biomarkers // The Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 44. – №. 11. – P. 1268-1275.
36. Kim H. et al. Synthesis of 4-hydroxybenzoic acid derivatives in Escherichia coli // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2020. – Vol. 68. – №. 36. – P. 9743-9749.
37. Chernevskaya E. A. et al. Taxonomic dysbiosis of gut microbiota and serum biomarkers reflect severity of central nervous system injury // Bulletin of Russian State Medical University. – 2020. – №. 5. – P. 54-61.
38. Yeoh Y. K. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // Gut. – 2021. – Vol. 70. – №. 4. – P. 698-706.

39. Petakh P., Kobyliak N., Kamyshnyi A. Gut microbiota in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: A culture-based method // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – Vol. 13. – P. 108.
40. Righi E. et al. Impact of COVID-19 and Antibiotic Treatments on Gut Microbiome: A Role for Enterococcus spp // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10. – №. 11. – P. 2786.
41. Abed J. et al. Colon cancer-associated Fusobacterium nucleatum may originate from the oral cavity and reach colon tumors via the circulatory system // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2020. – Vol. 10. – P. 400.
42. Strauss J. et al. Invasive potential of gut mucosa-derived Fusobacterium nucleatum positively correlates with IBD status of the host // Inflammatory bowel diseases. – 2011. – Vol. 17. – №. 9. – P. 1971-1978.
43. Wolff L. et al. COVID-19–associated Fusobacterium nucleatum bacteremia, Belgium // Emerging infectious diseases. – 2021. – Vol. 27. – №. 3. – P. 975.
44. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications // Virus research. – 2020. – Vol. 285. – P. 198018.
45. Łoniewski I. et al. Probiotics in the management of mental and gastrointestinal post-COVID symptomes // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – №. 17. – P. 5155.
46. Zurabov F. M. et al. Bacteriophage Cocktails in the Post-COVID Rehabilitation // Viruses. – 2022. – Vol. 14. – №. 12. – P. 2614.
47. Beloborodova N. V. et al. Adaptive Phage Therapy in the Treatment of Patients with Recurrent Pneumonia (Pilot Study) // General Reanimatology. – 2021. – Vol. 17. – №. P. – C. 4-14.

НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ АМБЛИОПИИ У ДЕТЕЙ С НЕЦЕНТРАЛЬНОЙ ФИКСАЦИЕЙ.

Организация: ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России

Проектная команда: Стальмахова Регина Расуловна[1]

1. К.м.н., научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргономики.

ВВЕДЕНИЕ

Охрана здоровья детей относится к приоритетным направлениям здравоохранения во всем мире. Важным звеном этого направления является одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем – охрана зрения, а именно, предупреждение и лечение заболеваний и травм глаз, профилактика слепоты и слабовидения, снижение уровня инвалидности вследствие заболеваний глаз. Инвалиды по зрению с детства составляют 20,7% от общего числа инвалидов в Российской Федерации [1,2]. В программе ВОЗ «Ликвидация устранимой слепоты в мире «VISION 2020» проблемам детской офтальмопатологии уделено четвёртое место и созданы целевые программы для их устранения. Согласно данным, полученным в 26 регионах России, лидирующее место в глазной заболеваемости детей и подростков занимают аметропии и косоглазие с амблиопией. На их долю приходится до 90% всех случаев ухудшения зрения в детском возрасте [1]. До настоящего момента, несмотря на большое число исследований, предложенных способов лечения и диагностики, ее распространенность существенно не изменяется с годами.

Согласно систематическому обзору и мета-анализу Fu Z. и соавторов, в 2019 году в мире насчитывалось 99,2 миллиона человек с амблиопией [3]. По прогнозу эти цифры значительно увеличатся – до 175,2 миллионов человек к 2030 году и до 221,9 миллиона человек в 2040 году. Значительный прогнозируемый рост числа случаев амблиопии в мире в следующие 20 лет бросает вызов научному сообществу и требует разработки новых методов лечения и профилактики амблиопии.

Такое заболевание, как амблиопия, снижает качество жизни ребенка, а при высокой степени приводит к инвалидности и резкому ограничению профессионального выбора в будущем, так как часто встречается и среди взрослого населения – как результат лечебных упущений в детстве. Изучение последствий неизлеченной амблиопии представляет большой интерес для психологов [4,5]. Специалисты, изучая эмоциональное развитие детей с амблиопией и косоглазием, пришли к выводу, что эти дети имеют недостаток целостности осмысления, понимания эмоциональных переживаний людей. В их поведении часто присутствуют неуверенность, тревожность, социальная дезадаптация. Это требует проведения дополнительной коррекционной работы.

Известно, что амблиопия характеризуется нарушением ключевых систем зрительного анализатора – световой и глазодвигательной. При данном заболевании нарушается процесс перевода и удержания изображения в области наилучшего видения или фовеальной области, что, в свою очередь, ведет к необратимым изменениям связи между глазодвигательным и сенсорным звеньями зрительного анализатора [6].

Ранее нами проведено исследование взаимосвязи параметров зрительной фиксации, светочувствительности сетчатки и остроты зрения при различных видах амблиопии [7].

В результате работы выявлено, что при дисбинокулярной и рефракционной амблиопии параметры стабильности фиксации, такие как ее амплитуда и плотность достоверно снижены по сравнению с парными глазами и контрольной группой. Была показана высокая корреляционная связь этих изменений с максимально корригированной остротой зрения.

Высокая распространенность нарушений фиксации при амблиопии, практическое отсутствие современных методик, воздействующих именно на данное патогенетическое звено, послужили предпосылками для разработки нового метода лечения у данной категории пациентов.

Целью исследования явилась разработка метода лечения амблиопии у детей с неустойчивой центральной и нецентральной фиксацией с помощью акустической и зрительной биологической обратной связи (БОС) и оценка его эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лечение проводили в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Оно было одобрено этическим комитетом №54/3 от 13.05.2021 НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Пациенты и их родители/законные представители были информированы об участии в исследовании. Информированное письменное согласие было получено от родителей/законных представителей всех участников исследования.

В исследование были включены 45 пациентов (45 пар глаз) в возрасте от 5 до 17 лет (в среднем, 8,8 ± 3,03 года), среди них 18 девочек и 27 мальчиков, способных выполнять тренировочные сессии на микропериметре MP-3 Nidek (Япония), с амблиопией различного генеза: дисбинокулярной (18 пациентов), рефракционной (3 пациента), анизометропической (12 пациентов), смешанной (12 пациентов). Максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) составила, в среднем, 0,38 ± 0,24 (от 0,02 и до 0,7); сферический эквивалент рефракции в среднем 1,45 ± 4,02 дптр. (от -13,5 до 7,75 дптр.).

Кроме стандартных методов обследования всем пациентам проводили оценку бинокулярного статуса, макулярную электроретинографию (М-ЭРГ), оптическую когерентную томографию (ОКТ) и микропериметрию.

Бинокулярный статус оценивали при помощи четырехточечного теста по принципу разделения полей зрения обоих глаз до и после лечения, через 1 и 3 месяца [8].

Исследование электрофизиологических показателей проводили на электроретинографе МБН (Россия) при помощи м-ЭРГ до начала лечения. Оценивалась амплитуда и латентность α- и β-волн.

Толщину сетчатки и отдельно толщину комплекса слоя нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки (ТСНВС+ГКС) в макулярной области измеряли на спектральном ОКТ RS-3000 Advance 2 (Nidek, Япония) с получением карты диаметром 6 мм в соответствии с «the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study» (ETDRS). Количественные измерения проводились с помощью программного обеспечения Navis-EX 1.8.0 (Nidek). Микропериметрию и тренировки зрительной акустической БОС проводили на MP-3 Nidek (Япония) с использованием программного обеспечения Navis-EX 1.8.0.

Оценка светочувствительности сетчатки и стабильности фиксации проходила в мезопических условиях, монокулярно (парный глаз закрывали окклюдором), без циклоплегии. Перед исследованием с пациентами проводили подробный инструктаж и пробное предварительное тестирование для исключения эффекта обучения. Измерение светочувствительности сетчатки проводили в специально созданных 17 точках: в центре фовеа и 16 точках по окружности на расстоянии 2-х и 4-х градусов от центра фовеа. Определяли светочувстви-

тельность сетчатки непосредственно в фовеа; среднюю светочувствительность по окружности на расстоянии 2-х и 4-х градусов от фовеа; максимальную и минимальную светочувствительность во всей исследуемой области (дБ). Средняя светочувствительность сетчатки определялась в 2° и 4° как среднее пороговое значение (дБ) для всей области тестирования. Использовали стимул Goldmann III длительностью 200 мс; пороговую стратегию 4–2 (fast). Динамический диапазон стимула был установлен на уровне 34 дБ. Целью для фиксации был выбран один красный крест размером 2°.

Пациента просили фиксировать взглядом центр красного креста в течение 30 секунд. Во время исследования автоматически определяли PRL, который отображался в конце исследования в виде красного креста на изображении глазного дна. Стабильность фиксации оценивали количественно, путем измерения площади эллипсов двумерного контура (BCEA град^2), которые охватывают 68%, 95% и 99% точек фиксации. Меньшая площадь BCEA указывает на более стабильную фиксацию. Плотность фиксации оценивали в областях 2° и 4° по классификации Fujii G.Y. Неустойчивая центральная фиксация определялась, когда менее 75% точек фиксации попадали в область 2°, нецентральная фиксация определялась, когда несовпадение точки фиксации с центром фовеа составляло более 2° [9].

Тренировки зрительной и акустической БОС проводили монокулярно, в мезопических условиях, без расширения зрачка с использованием модуля «feedback» MP-3 и беспроводных наушников (рис. 1). Протокол лечения представлен на рис. 2. Тренировочная сессия состояла из 10-15 тренировок, каждая не менее 10-12 минут, три раза в неделю. После получения данных о светочувствительности сетчатки и фиксации, определяли PRL (предпочтительный локус сетчатки), используемый пациентом, TRL (тренируемый локус сетчатки) выбирал врач. Для повышения централизации и устойчивости фиксации за TRL была принята фовеа или зона, максимально близкая к ней. При неустойчивой центральной фиксации TRL выбирали размером 2°, при нецентральной фиксации – 5°. В качестве звукового сигнала была выбрана мелодия «piano». Световой стимул представлял собой мерцающий шахматный паттерн с красным крестом размером 4° при неустойчивой центральной и 8° при нецентральной фиксации, частота мельканий 20 Гц (рис.1). Во время тренировочного сеанса звуковой сигнал в наушниках помогал пациенту выбрать правильное направление фиксации, чем ближе к TRL, тем частота звуковых сигналов увеличивалась. Попадая в нужный локус сетчатки, пациент получал обратную связь в виде стабильного непрерывного звукового сигнала и проекции шахматного паттерна на TRL (видео 1). Удерживать фиксацию взгляда в TRL нужно было как можно дольше. Повторные тренировки проводили с использованием функции «follow-up». После каждых трех сеансов оценивали динамическую фиксацию. При улучшении этого параметра на 10% уменьшали размер TRL на 0,5° при неустойчивой центральной и на 1,0° при нецентральной фиксации, размер шахматного паттерна и его деталей − в 2 раза, частоту мельканий постепенно увеличивали до 25 Гц. (Патент РФ на изобретение No2741696/18.05.2020. Тарутта Е.П., Хубиева Р. Р., Апаев А.В., Милаш С.В. Способ формирования центральной зрительной фиксации и повышения светочувствительности сетчатки у детей с амблиопией с неустойчивой центральной и нецентральной фиксацией).

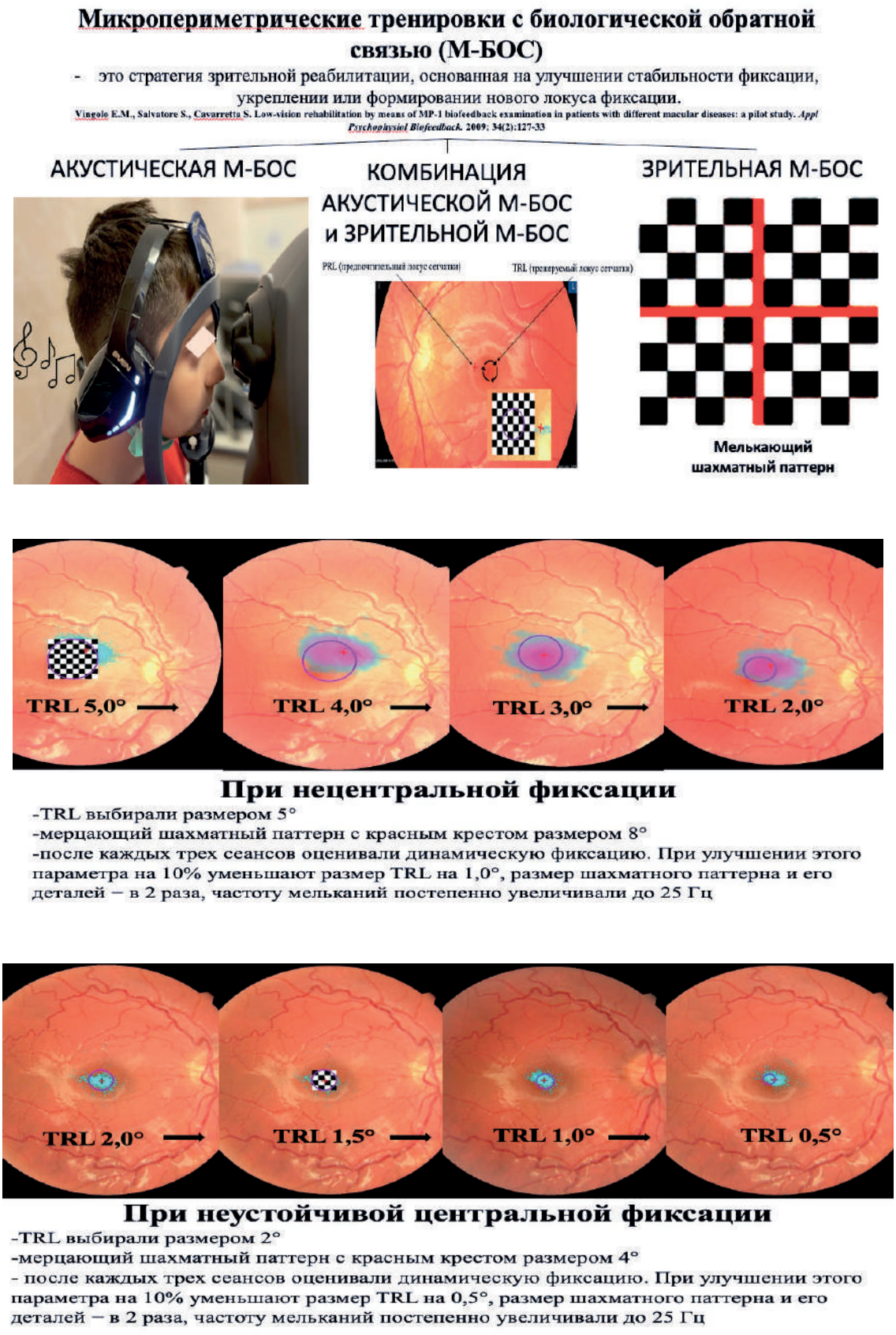


Рисунок 1 — Зрительная реабилитация пациентов на микропериметре MP-3 Nidek (Япония).

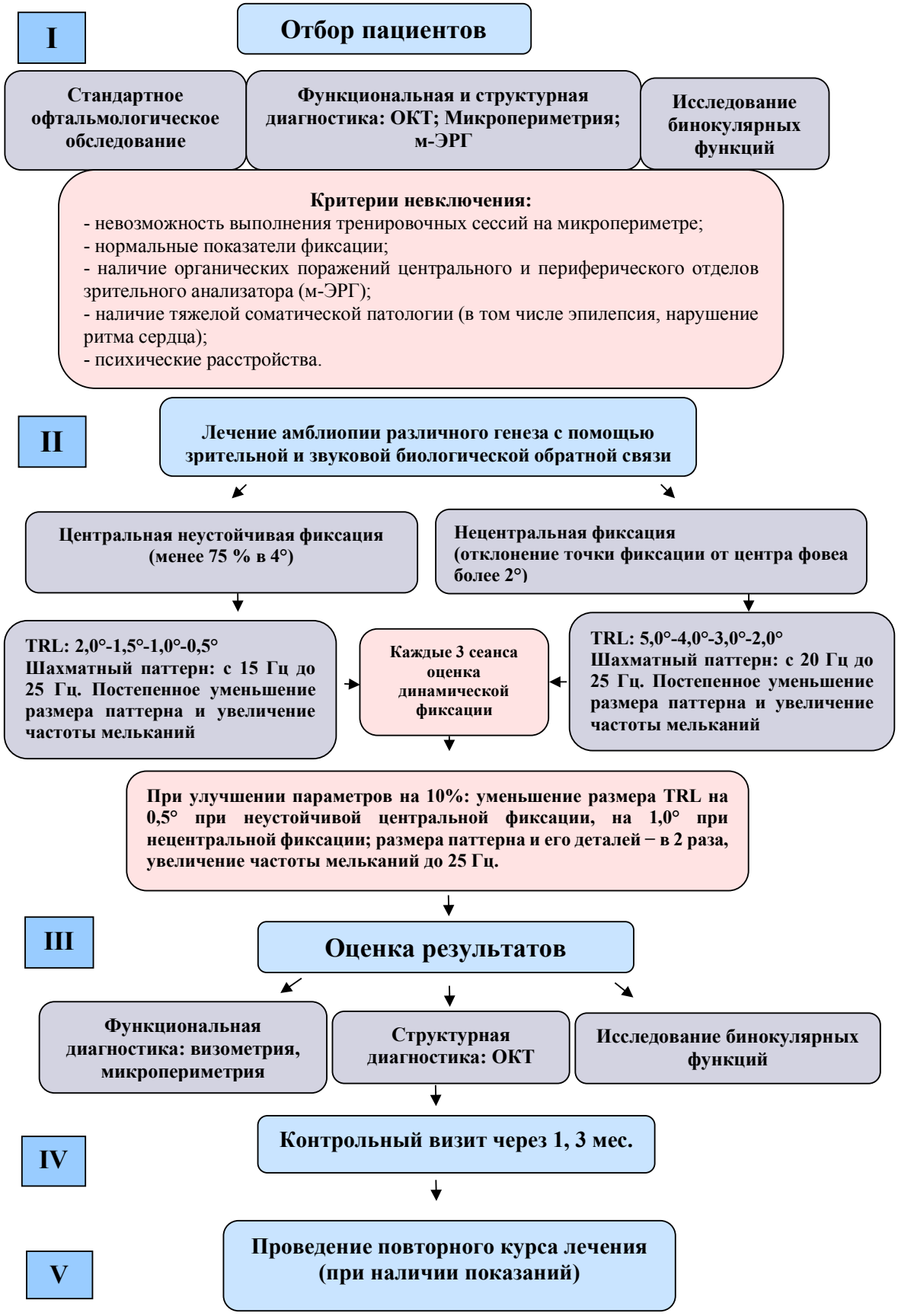


Рисунок. 2 — Протокол лечения с помощью БОС.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни у одного пациента не было выявлено электрофункциональных нарушений: амплитуда и латентность α- и β-волн при исследовании м-ЭРГ оставались в пределах нормы, что говорит о нормальном электрогенезе центрального отдела сетчатки.

Характер зрения был монокулярным у 30 пациентов, одновременным у 12 пациентов, неустойчивым бинокулярным у 3 пациентов. Неустойчивая центральная фиксация была диагностирована у 20 пациентов, нецентральная фиксация у 25 пациентов: парафовеальная – 5 пациентов; макулярная – 9 пациентов; парамакулярная – 7 пациентов; периферическая – 4 пациента.

После проведенного лечения МКОЗ увеличилась у 41 пациентов (91,2%); у 4 пациентов (8,8 %) МКОЗ осталась без изменений; ухудшения параметров МКОЗ выявлено не было. МКОЗ достоверно увеличилась ($p < 0,01$), в среднем, на 0,18 ± 0,25 (32,1%: до лечения 0,38 ± 0,24, после лечения 0,56 ± 0,29); в 3 случаях у пациентов с нецентральной фиксацией МКОЗ увеличилась более, чем в 3 раза. У 6 пациентов с исходной неустойчивой центральной фиксацией отмечалось дальнейшее повышение параметров МКОЗ через 1 месяц после курса проведенного лечения.

Подробные характеристики фиксации и параметры светочувствительности центральной области сетчатки до лечения, после него и в срок наблюдения до 3 месяцев представлены в Таблице 1. Плотность фиксации в 2° в среднем увеличилась на 19,5% ± 28,09 (на 24,9%: до лечения 58,6% ± 29,7, после лечения 78,1% ± 29,0), разница достигла статистической значимости ($p < 0,05$); плотность фиксации в 4° достоверно увеличилась ($p < 0,05$), в среднем, на 10,3% ± 18,05 (на 11,2%: 81,5% ± 24,0, после лечения 91,8% ± 16,1), амплитуда площади эллипса (BCEA) 68% уменьшилась, в среднем, на 3,3°2 ± 6,7; BCEA 95%, в среднем, на 8,5°2 ± 14,03; BCEA 99%, в среднем, на 16,1°2 ± 32,1, то есть на 48,8-54,0% от исходных значений; достоверно для всех показателей ($p < 0,01$) (Рис. 3,4).

Параметры минимальной светочувствительности сетчатки достоверно увеличились ($p < 0,05$) в среднем на 2,2 ± 4,9 дБ (8,4%: до лечения 23,08 ± 5,6 дБ, после лечения 26,0 ± 6,2 дБ); максимальная светочувствительность сетчатки в среднем на 1,0 ± 1,4 дБ (2,9 %: до лечения 32,5 ± 2,3 дБ, после лечения 33,5 ± 1,3 дБ), но разница не достигла статистической значимости ($p > 0,05$); параметры светочувствительности сетчатки в фовеальной области достоверно ($p < 0,05$) увеличились в среднем на 2,4 ± 3,06 дБ (8,1%: до лечения 27,1 ± 4,0 дБ., после лечения 29,5 ± 4,0 дБ); светочувствительность сетчатки по окружности на расстоянии 2° от фовеа достоверно ($p < 0,05$) увеличилась в среднем на 2,0 ± 3,3 дБ (6,7%: до лечения 27,8 ± 4,4 дБ, после лечения 29,8 ± 3,7 дБ); светочувствительность сетчатки по окружности на расстоянии 4° от фовеа в среднем на 1,6 ± 3,9 дБ (5,2%: до лечения 28,6 ± 4,1 дБ, после лечения 30,2 ± 3,5 дБ), разница достигла статистической значимости ($p < 0,05$).

Таблица 1. Параметры зрительной фиксации и светочувствительности сетчатки в центральной области при амблиопии различного генеза до и после лечения, через 1 и 3 месяца

	Количество (глаз)	Сферический эквивалент рефракции (дптр)	МКОЗ	Светочувствительность минимальная дБ	Светочувствительность максимальная дБ	Светочувствительность 0°, дБ	Светочувствительность 2°, дБ	Светочувствительность 4°, дБ	Фиксация 2° %	Фиксация 4° %	BCEA 68 % (^{o2})	BCEA 95 % (^{o2})	BCEA 99 % (^{o2})
До лечения	45	1,45± 4,02	0,3 ± 0,24	23,8± 5,6	32,5± 2,3	27,1± 4,0	27,8± 4,4	28,6± 4,1	58,6± 29,7	81,5± 24,0	6,1 ± 8,3	16,2± 22,0	30,9± 42,1
После лечения	45	1,45± 4,02	0,5 ± 0,29*	26,0± 6,2*	33,5± 1,3	29,5± 4,0*	29,8± 3,7*	30,2± 3,5*	78,1± 29,0*	91,8± 16,1*	2,8 ± 5,2*	7,7 ± 14,0*	14,8± 26,8*
1 месяц (после лечения)	45	1,45± 4,02	0,6 ± 0,29	27,0± 5,4	33,5± 1,4	29,4± 3,9	29,8± 5,1	30,5± 4,3	76,9± 29,1	90,4± 16,3	3,2 ± 6,0	9,3 ± 12,7	17,7± 25,8
3 месяца (после лечения)	45	1,45± 4,02	0,6 ± 0,28	28,1± 3,03	33,9± 1,1	29,6± 3,1	31,0± 2,3	31,7± 1,3	73,7± 30,3	91,5± 10,9	3,1 ± 3,3	8,8 ± 9,06	16,9± 17,3

Примечание: *достоверное повышение остроты зрения, снижение параметров фиксации и увеличения параметров светочувствительности сетчатки в макуле после лечения ($p < 0,05$)

Характер фиксации при неустойчивой центральной фиксации после проведенного лечения стал устойчивым центральным во всех случаях. У 5 пациентов парафовеальная фиксация стала преимущественно центральной, но неустойчивой (<75 % в кольце 2°).

У 7 пациентов с макулярным характером фиксации отмечалось приближение точки фиксации к фовеальной области, уменьшение амплитуды и увеличение плотности фиксации. У 6 пациентов парамакулярная фиксация стала преимущественно макулярной, с увеличением ее стабильности и уменьшением амплитуды. У 3 пациентов с периферическим характером фиксации после 12 тренировочных сессий фиксация стала преимущественно парамакулярной.

После проведенных тренировочных сессий бинокулярный статус улучшился в 42,2 % случаев (19 пациентов): у 6 пациентов неустойчивый бинокулярный характер зрения стал устойчивым бинокулярным; у 7 пациентов монокулярный характер зрения с 5 метров стал неустойчивым одновременным после проведенных тренировочных сессий; у 1 пациента одновременный характер зрения стал неустойчивым бинокулярным с 5 метров; у 3 пациентов неустойчивое бинокулярное зрение стало устойчивым с 3 метров, у 2 пациентов монокулярный характер зрения стал неустойчивым одновременным с 3 метров.

У 4 пациентов с нецентральной фиксацией (8,8 %) не отмечено повышения МКОЗ, характеристик фиксации и светочувствительности сетчатки в центральной области после проведенного лечения.

Всем пациентам до лечения, по его окончании, а также через 1 и 3 месяца после лечения определяли структурные особенности зрительного анализатора: толщину центральной области сетчатки, ТСНВС+ГКС сетчатки, толщину хориоидеи в макулярной области. Была отмечена слабая тенденция к уменьшению данных параметров, но данные не являлись достоверными (p >0,05).

Для выявления взаимосвязи МКОЗ, параметров фиксации и светочувствительности сетчатки в центральной области был проведен подробный корреляционный анализ. Выявлена прямая корреляционная связь параметров МКОЗ и плотности фиксации в 2° и 4° до лечения (r = 0,51; r = 0,46) и после лечения (r = 0,65; r = 0,5). Показана умеренная обратная корреляция между МКОЗ и BCEA 68%, 95% и 99% (до лечения r = - 0,46; после лечения r = - 0,47). Взаимосвязь МКОЗ и светочувствительности сетчатки в фовеа была слабее: до лечения r = 0,31, после лечения r = 0,35. Взаимосвязи данных МКОЗ с толщиной сетчатки в фовеа выявлено не было (r = 0,04), значимой взаимосвязи данного параметра с показателями рефракции и толщиной хориоидеи также не выявлено (r = - 0,08; r = - 0,18).

У всех пациентов отмечалась стабильность повышения зрительных функций в срок наблюдения до 3 месяцев, регресс полученных результатов не был зарегистрирован ни в одном случае (рис. 5).

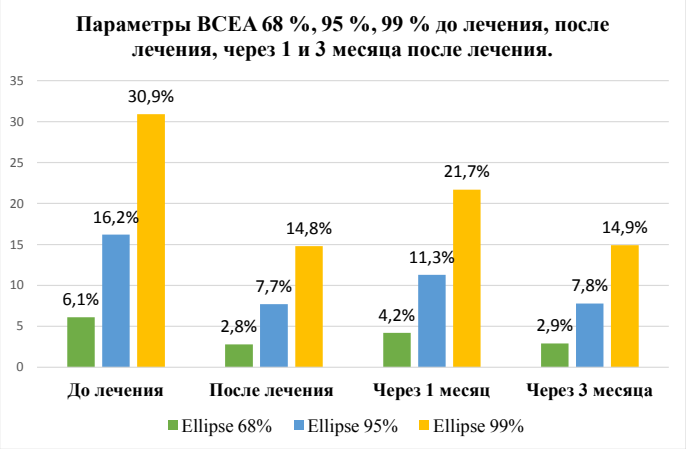


Рисунок. 3 — Параметры плотности фиксации в 2° и 4° и стабильности фиксации (Ellipse (BCEA) 68%, 95%, 99%) до лечения, после лечения, через 1 и 3 месяца после лечения.

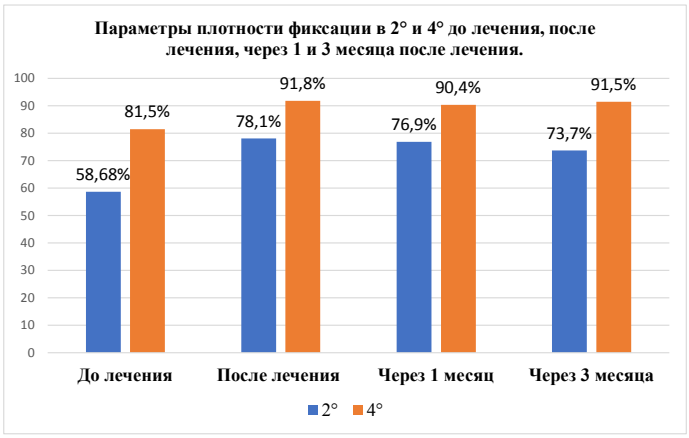


Рисунок 4 — Параметры плотности фиксации в 2° и 4° до лечения, после лечения, через 1 и 3 месяца после лечения

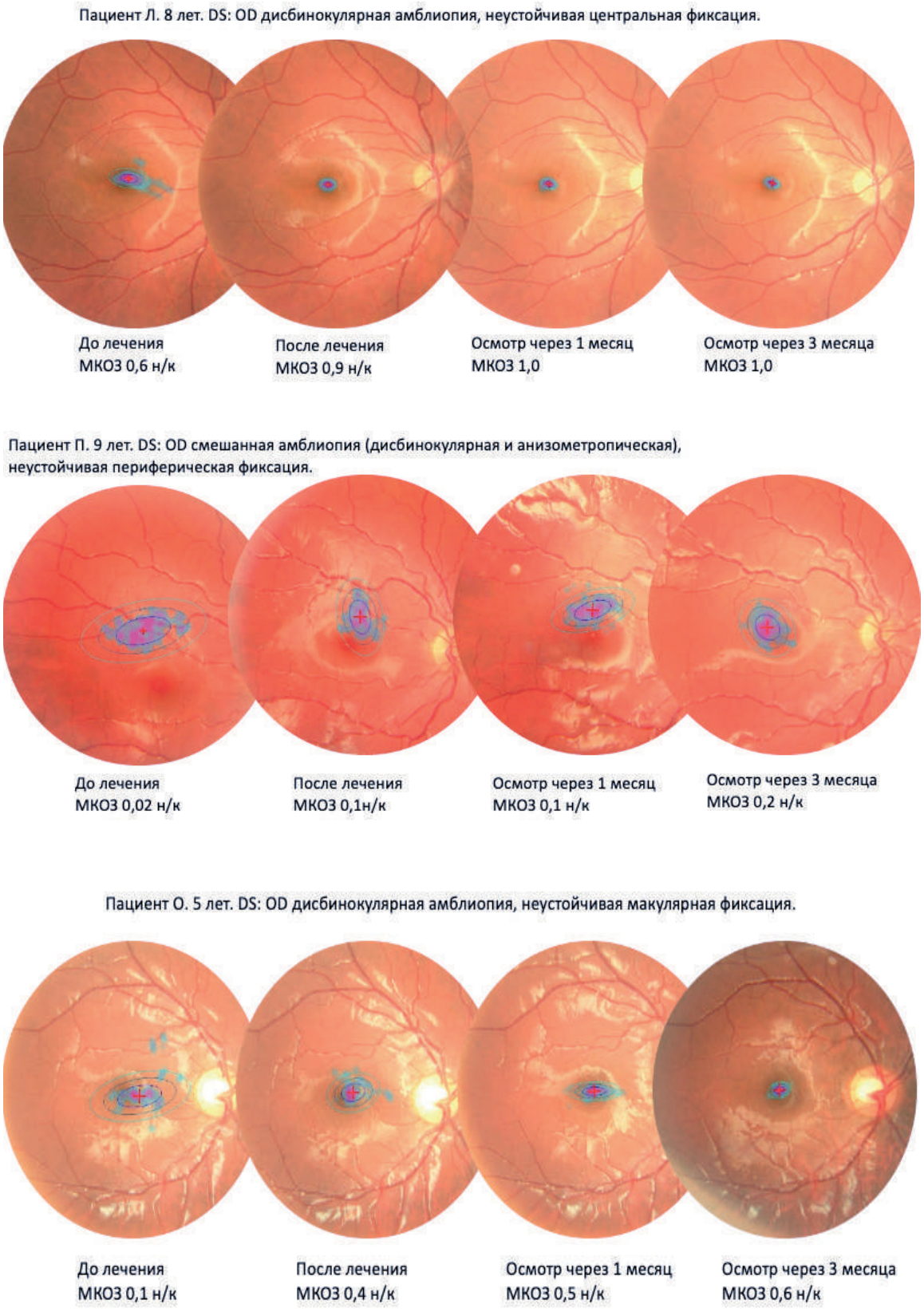


Рисунок 5 — Клинические примеры улучшения параметров фиксации до и после лечения амблиопии с помощью биологической обратной связи на микропериметре MP-3 (Nidek) и сохранности эффекта в срок наблюдения до 3 месяцев

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан эффективный и безопасный способ централизации фиксации и повышения остроты зрения у пациентов детского возраста с амблиопией различного генеза с неустойчивой центральной и нецентральной фиксацией с помощью микропериметрической БОС. Полученные результаты показали достоверное повышение параметров МКОЗ, характеристик фиксации и светочувствительности сетчатки в центральной области, возможность улучшения бинокулярного статуса и сохранность полученных результатов в срок наблюдения до 3 месяцев.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Видео 1. М-БОС с использованием звукового сигнала и мерцающего шахматного паттерна. Доступно по ссылке https://1drv.ms/v/s!AuJOq0PpT9bciRgknHxCAT7qAInD?e=w1W2xO

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Катаргина, Л.А., Михайлова Л. А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 гг.). Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 10(1): 5-10.
2. Хватова А. В., Слышалова Н. Н., Шамшинова А. М. Принципы фоновой стимуляции в лечении амблиопии. Вестник офтальмологии. 2005(1):19 -22. 3. Либман Е.С., Шахова Е. В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России. Съезд офтальмол. России. Тез. докл. - М.: 2000 - ч. 2. - С. 209–214.
3. Fu Z., Hong H., Su Z., Lou B., Pan C.W., Liu H. Global prevalence of amblyopia and disease burden projections through 2040: a systematic review and meta- analysis. Br J Ophthalmol. 2020 Aug;104(8):1164-1170. https://doi.org/10.1136 / bjophthalmol-2019-314759
4. Kim, A.S. Cognitive association formation in episodic memory: Evidance from event related potentials. Neuropsychologia. 2009 (4):316 - 317.
5. Reilly C.Y. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood Res. Dev. Disabil. 2011(32):883 - 893.
6. Аветисов Э.С. Дисбинокулярная амблиопия и ее лечение. М.: Медицина, 1968.
7. Е.П. Тарутта, Р.Р. Хубиева, А.В. Апаев, С.В. Милаш, Г.А. Маркосян. Изучение взаимосвязи параметров зрительной фиксации, светочувствительности сетчатки и остроты зрения при различных видах амблиопии. Вестник офтальмологии 2021; 137 (3) 32–38.
8. Белостоцкий Е.М. Некоторые вопросы современного лечения содружественного косоглазия. Вестник офтальмологии. 1956; 3:30–32.
9. Fujii G.Y., de Juan E Jr., Sunness J., Humayun M.S., Pieramici D.J., Chang T.S. Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. Ophthalmology. 2002;109(9):1737–44. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01120-x

АСТЕНИЯ, КАК ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ФАКТОР СУДЬБЫ БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Староверова А.Т., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Имаев Т.Э., Комлев А.Е.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Больные фибрилляцией предсердий (ФП) со стенозом устья аорты (СУА) представляют собой категорию пациентов высокого тромбоэмболического и геморрагического рисков. Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) стала альтернативой для пациентов с тяжелым симптоматическим СУА, которые ранее рассматривались, как неоперабельные из-за высокого хирургического риска [1]. Частота встречаемости ФП среди больных, нуждающихся в протезировании аортального клапана, составляет 15-45% [2].

Несмотря на то, что ТИАК относится к малоинвазивным операциям, частота больших геморрагических осложнений (ГО) в раннем послеоперационном периоде составляет около 11% и сохраняется на уровне 6-12% после выписки, что обусловлено не только самим вмешательством на аорте, но и высокой степенью коморбидности данной категории больных [3].

Известно, что рутинный лабораторный контроль при терапии прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) не требуется, тем не менее, на основании оценки специфических коагуляционных тестов было показано, что даже через 36 часов после отмены ПОАК у трети больных сохранялись терапевтические концентрации препарата [4]. Поэтому изучение клинических и лабораторных факторов, влияющих на сохранение терапевтических концентраций ПОАК перед операцией, представляется перспективным.

Несмотря на известные клинические факторы риска кровотечений, оптимальная шкала оценки ГО у больных, длительно получающих антитромботические препараты, отсутствует. Усовершенствование оценки риска периоперационных кровотечений за счет включения биомаркеров и персонификации длительности отмены ПОАК перед операцией ТИАК является крайне актуальным.

Несмотря на коррекцию порока с помощью ТИАК, прогноз у части больных остается неблагоприятным: смертность в течение года по данным разных источников составляет 1131% [5, 6]. Основной контингент больных, подвергаемых ТИАК – это больные старшей возрастной группы, которые помимо порока сердца имеют набор специфических гериатрических синдромов (саркопения, мультиморбидность, когнитивные и сенсорные нарушения, высокий риск падения), повышающий риск не только сердечно-сосудистой, но и смерти от всех причин. В связи с чем поиск факторов, ассоциированных с неблагоприятным отдаленным прогнозом, несмотря на успешную коррекцию порока, является крайне актуальным.

Цель исследования: поиск новых предикторов суммарной клинической эффективности (сумма всех неблагоприятных событий, включающих геморрагические, тромботические ос-

ложнения и смерть от любых причин) в раннем послеоперационном и отдаленном периодах наблюдения у больных фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты, подвергнутых транскатетерной имплантации аортального клапана.

Научная новизна. Впервые в рамках ретро-/проспективного исследования изучены клинико-лабораторные факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом как в период госпитализации, так и отдаленном периоде у пациентов с ФП, подвергнутых операции ТИАК.

Определены независимые предикторы развития больших и клинически значимых кровотечений: женский пол, признаки старческой астении по шкале FRAIL, сумма баллов по шкале ORBIT и рутинное применение терапии «моста», что позволило существенно улучшить результаты хирургической коррекции порока аортального клапана.

На основании полученных результатов создана оригинальная шкала расчета риска госпитальных кровотечений у больных ФП, подвергнутых ТИАК, в которую вошли такие факторы риска, как женский пол, признаки старческой астении и анемия при поступлении в стационар. Полученная шкала показала высокую прогностическую ценность и превзошла имеющиеся валидированные шкалы (ORBIT, ATRIA, HAS-BLEED).

За время длительного наблюдения, медиана которого составила 10 месяцев, была отмечена высокая частота смерти, предикторами которой показали себя наличие старческой астении по шкале FRAIL и хронической болезни почек (ХБП) 3 и более стадии. Кроме того, в период отдаленного наблюдения была отмечена высокая частота развития как тромботических, так и геморрагических осложнений, предикторами которых явились ХБП 3 и более стадии и назначение многокомпонентной антитромботической терапии после выписки соответственно.

Практическая значимость. Результаты нашего исследования показывают, что больные ФП и СУА характеризуются крайне высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений, что определяется старческим возрастом и высокой степенью коморбидности.

Основополагающим в профилактике периоперационных кровотечений у больных ФП во время ТИАК является отказ от рутинного применения терапии «моста», которая по нашим данным является независимым предиктором больших и клинически значимых кровотечений. Оценка хронической анемии и старческой астении позволяют выявить группу больных высокого геморрагического риска.

Наши результаты указывают на высокую частоту развития неблагоприятных событий после успешной операции, в структуре которых преобладали сердечно-сосудистые осложнения. Оценка признаков старческой астении с использованием скрининговых шкал у больных ФП перед проведением ТИАК должна войти в стратификацию риска, позволив выделить этих пациентов в специальную группу, требующую обязательного патронажного наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи современной кардиологии и кардиохирургии сделали возможным проведения ТИАК пациентам, которым еще совсем недавно было отказано в проведении открытой операции из-за высокого периоперационного риска. К такой категории относятся больные ФП с тяжелым/критическим СУА, которые помимо старческого возраста, характеризуются крайне высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений и высокой степенью коморбидности.

Основополагающим в профилактике периоперационных кровотечений у больных ФП во время ТИАК является отказ от терапии «моста», которая по нашим данным является

независимым предиктором больших и клинически значимых кровотечений и к которой, несмотря на рекомендации, часто прибегают в рутинной практике.

Несмотря на накопление опыта и совершенствование клапанных протезов, наши результаты указывают на высокую частоту развития неблагоприятных событий после успешной операции – за 0,8 года наблюдения умерло 9,3% больных. В подавляющем большинстве случаев смерть была обусловлена сердечно-сосудистыми причинами.

По нашим данным на выживаемость больных ФП после успешной ТИАК, негативно влияли старческая астения и хроническая болезнь почек 3 и более стадии. При этом старческая астения, признаки которой были выявлены у 51,2% больных, показала себя также предиктором периоперационных кровотечений.

Одним из принципов улучшения прогноза больных ФП, подвергаемых ТИАК, должно стать внедрение в стратификацию оценки признаков старческой астении, что позволит выделить наиболее уязвимых пациентов в специализированную группу, требующую обязательного патронажного наблюдения, включая наблюдение на дому.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
ГО – геморрагические осложнения
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИКР – интерквартильный размах
МАТ – многокомпонетная антитромботическая терапия
ММП – матриксные металлопротеиназы
ОКС – острый коронарный синдром
ОШ – отношение шансов
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
СУА – стеноз устья аорты
ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана
ТО – тромботические осложнения
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
BARC – Bleeding Academic Research Consortium – академическое сообщество по кровотечениям
Med – медиана
PARTNER – Placement of Aortic Transcatheter Valva Trail
PAUSE – Perioperative Management of Patients with Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant
REGATTA-2 – REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-2
VWF – фактор фон Виллебранда

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Vahanian A. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F. et al. // Eur. Heart J. – 2022. – Vol. 43. – № 7. – P. 561–632.
2. Summers M.R. Prosthetic Valve Endocarditis After TAVR and SAVR: Insights From the PARTNER Trials / Summers M.R., Leon M.B., Smith C.R. et al. // Circulation. – 2019. – Vol. 140. – № 24. – P. 1984–1994.
3. Sun Y. Meta–analysis of Predictors of Early Severe Bleeding in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation / Sun Y., Liu X., Chen Z. et al. // Am. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 120. – № 4. – P. 655–661.
4. Shaw J.R. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure / Shaw J.R., Li N., Vanassche T. et al. // Blood Adv. – 2020. – Vol. 4. – № 15. – P. 3520–3527.
5. Sannino A. Frequency of and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation / Sannino A., Stoler R.C., Lima B., et al. // Am J Cardiol. – 2016. – Vol. 118. – № 10. – P. 1527–1532.
6. Hioki H. Timing of Susceptibility to Mortality and Heart Failure in Patients With Preexisting Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation / Hioki H., Watanabe Y., Kozuma K., et al. // Am J Cardiol. – 2017. – Vol. 120. – № 9. – P. 1618–1625.
7. Steg P.G. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology / Steg P.G, Huber K, Andreotti F, et al. // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. – № 15. – P. 1854–1864.
8. Sedaghat A. Long–term follow–up after stent graft placement for access–site and access–related vascular injury during TAVI – The Bonn–Copenhagen experience / Sedaghat A., Hansen K.L., Schahab N., et al. // Int J Cardiol. – 2019. – Vol. 281. – P. 42–46.
9. Nijenhuis V.J. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic–Valve Implantation / Nijenhuis V.J., Brouwer J., Delewi R., et al. // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382. – № 18. – P. 1696–1707.
10. Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio–Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 373–498.
11. Erdoes G. European Association of Cardiothoracic Anesthesiology and Intensive Care (EACTAIC) Fellowship Curriculum: Second Edition / Erdoes G, Wouters PF, Alston RP, et al. // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2022. – Vol. 36. – № 9. – P. 3483–3500.
12. Levey AS. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. // Kidney Int. – 2011. – Vol. 80. – № 1. – P. 17–28.
13. Yamamoto M. Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation / Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – № 10. – P. 869–877.
14. Huang L. An update of systematic review and meta–analysis: The impact of preoperative frailty status on outcomes after transcatheter aortic valve replacement / Huang L., Zhou X., Yang X., Yu H. // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97. – № 51. – P. e13475.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ КРОНА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Сычева Д.Р.[1], Рыбка С.М.[2]

1. Ассистент;
2. Студентка 6 курса.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника – группа хронических по течению воспалительных процессов, этиологический фактор развития некоторых представителей не установлен (идиопатические заболевания). Яркие представители данной группы – неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК). Данные патологии занимают во всем мире одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по трудности диагностики, тяжести течения, количеству осложнений и развитию летальных исходов. [1, 3]

По анамнестическим данным и клинической картине данные патологии схожи друг с другом – для установления диагноза, грамотной дифференциальной диагностики НЯК и БК необходимо проводить забор биопсийного материала и дальнейшую морфологическую верификацию, которая позволит не только подтвердить диагноз, но и уточнить распространенность, тяжесть и активность воспалительного процесса, предупредить развитие грозных осложнений.

Социальная значимость данных заболеваний заключается в поражении молодого, трудоспособного населения, а также ухудшения качества жизни пациентов из-за дальнейшей хронизации процесса.

НЯК и БК наиболее распространены в странах Европы, Северной Америке и Австралии. По статистическим данным, распространенность НЯК составляет 38-184 больных на 100 000 жителей. Частота НЯК в России составляет 20 на 100 тыс. населения. В то время как распространенность БК составляет 24-91 больных на 100 000 жителей, а частота БК в России – 11 на 100 тыс. населения. [2, 4]

Понимание морфологических особенностей и основных различий между НЯК и БК может способствовать более быстрой и правильной диагностике данных заболеваний. В клинической практике это позволит быстрее назначить соответствующее лечение, что будет способствовать улучшению качества жизни больных и уменьшению риска развития потенциально опасных осложнений: стриктур ободочной кишки, приводящих к механической кишечной непроходимости; перфорации язвенных дефектов с развитием массивного внутреннего кровотечения и общего острого малокровия; токсической дилатации; малигнизации. Своевременная постановка и подтверждение диагноза при помощи морфологической диагностики приведет к снижению рисков развития осложнений и снизит летальность.

Целью исследования является изучить и сравнить основные морфологические особенности неспецифического язвенного колита и болезни Крона для успешного применения этих знаний в практической деятельности врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя полученные результаты, можно выделить основные макро- и микроскопические различия НЯК и БК:

При изучении макроскопической картины выявлено, что при НЯК патологический процесс в основном локализуется в толстом кишечнике, а при БК – на протяжении всего ЖКТ. Характерным признаком являются язвы: при НЯК язвы поверхностные, с неровными краями, при БК – глубокие, щелевидные. При НЯК отмечается развитие псевдополипов, что не характерно для БК. Структурные изменения в стенки кишки, такие как стриктуры, фистулы, утолщение и липоматоз стенки – патогномоничные признаки БК.

Морфологические особенности, которые были определены: нарушение архитектоники крипт, хроническое воспаление, образование крипт-абсцессов, которые при НЯКе носят диффузный характер, а при БК – очаговый. Необходимо отметить уменьшение числа бокаловидных клеток, что является одним из ключевых признаков НЯКа, а также панетовскую метаплазию, наличие которой определяет дальнейшее течение патологического процесса. Для БК характерна гипертрофия мышечного слоя и нейроматоидная гиперплазия.

Для наглядности сравнительную характеристику полученных в результате исследования данных можно представить в виде таблицы.

Признаки	НЯК	БК
Макроскопические		
Локализация патологического процесса	Только толстый кишечник	Весь ЖКТ
Распространение пораженных участков	Диффузное	Очаговое
Язвы	Поверхностные, с неровными краями	Глубокие щелевидные язвы
Псевдополипы	Часто	Нет
Участки сохранной слизистой оболочки	Нет	Есть
Образование стриктур, фистул	Нет	Есть
Атрофия слизистой оболочки	Выраженная	Нет
Толщина стенок	Без изменений	Утолщена
Липоматоз стенки	Нет	Есть
Микроскопические		
Нарушение архитектоники крипт	Диффузное	Очаговое
Хроническое воспаление	Диффузное	Очаговое

Локализация процесса	В слизистом и подслизистом слое	Трансмуральная
Гранулемы	Нет	Есть
Крипт-абсцессы	Часто	Редко
Уменьшение количества бокаловидных клеток	Ярко выраженное	Практически отсутствует
Панетовская метаплазия	Есть	Нет
Дисплазия эпителия	Есть	Нет
Нейроматоидная гиперплазия, гипертрофия мышечного слоя	Нет	Есть

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Ахриева Х.М., Зайратьянц О.В., Маев И.В., Макарова О.В., Тертычный А.С. Патологическая анатомия воспалительных заболеваний кишечника. Язвенный колит. Болезнь Крона: Руководство для врачей. – М.: Группа МДВ, 2019. 88-116
2. Архиева Х.М., Тертычный А.С., Маев И.В. и другие. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017;3(23):4-16.
3. Белоусова, Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – Тверь: Триада, 2002.– 128 с.
4. Головенко О.В. [и др.]. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии.– М.: Прима Принт, 2017. – 180 с.
5. Григорьева, Г.А. Болезнь Крона / Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина. – М: Медицина, 2007. – 184 с.
6. Кононов А.В. Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительного тракта: Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. Омск–Москва, 2016 www.patolog.ru
7. Cerilli L.A., Greenson J.K. The Differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens // Arch Pathol Lab Med. 2012;136: 854–66.
8. Crohn’s disease. Clinical recommendation MH RF. 2020. P. 52.
9. Feakins R.M. Ulcerative colitis or Crohn’s disease? Pitfalls and problems // Histopathology. 2014;64(3):317–36.
10. Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text Third Edition / C.M. Fenoglio-Preiser, A.E. Noffsinger, G.N. Stemmermann et al. (eds.). Lippincott Williams & Wilkins, 2008 1312 p.
11. Nonspecific ulcerative colitis. Clinical recommendation MH RF. 2020. P. 57.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПАНЕЛЬ ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ТЕСТА НА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, ДОСТУПНАЯ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Танин И.Ю.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Сахарный диабет представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Из-за своей распространенности сахарный диабет относят к пандемии неинфекционного характера 21 века. Кроме того, сохраняется тенденция к росту числа больных сахарным диабетом с ежегодным кумулятивным характером его тяжелых форм. Количество больных сахарным диабетом 2 типа неуклонно растет и, по данным ВОЗ, уже достигло 4,5 млн человек в России (ВОЗ, 2016). По подсчетам «The Nation» к 2030 году сахарный диабет станет причиной каждой седьмой смерти на планете.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) является полигенным, мультифакторным заболеванием в этиологии которого решающую роль играют генетический и запускающий его средовой фактор. Это болезнь, характеризующаяся хроническим повышением уровня сахара в крови (гипергликемией), развивающаяся в результате инсулинорезистентности и относительной инсулиновой недостаточности (Клинические рекомендации по лечению Сахарного диабета 2 типа, 2019).

Особую роль играет такое грозное осложнение СД как диабетическая ретинопатия, приводящая к потере зрения. Диабетическая ретинопатия (ДР) – специфичное позднее микрососудистое осложнение сахарного диабета, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани. Является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии.

По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире насчитывается около 39 миллионов слепых людей и 246 миллионов людей с плохим зрением. По некоторым данным, количество учтенных слепых и слабовидящих в России составляет 218 тыс. человек, из них абсолютно слепых – 103 тыс. (данные на 2009 год). Из этого количества 22% составляет молодежь трудоспособного возраста, т.е. практически каждый пятый из всех слепых и слабовидящих.

ДР является наиболее частой причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в большинстве стран мира. ДР была описана впервые более 100 лет назад MacKenzie (1879), однако и сегодня данное осложнение представляет огромную проблему для здравоохранения. Несмотря на широкое внедрение для диагностики и лечения новых эффективных инструментальных методов, ДР остается по-прежнему главной причиной утраты зрения. В течение ряда лет изучается как естественное развитие данного осложнения СД, так и его взаимосвязь с некоторыми хорошо изученными звеньями патогенеза, но при этом высоким уровнем гликированного гемоглобина, который является следствием декомпенсированного

течения СД 2 типа. Выявление причины ДР помимо уже известных повреждающих факторов (гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, иммунное воспаление, окислительный стресс (ферменты: каталаза, гамма глютамилтранспептидаза, супероксиддисмутаза, малоновый диальдегид, HLA антигены DR3 и DR4), способна оказывать влияние на тяжесть и быстроту прогрессирования ретинопатии.

На сегодняшний день установлена взаимосвязь нарушений в функционировании системы генов биотрансформации ксенобиотиков и возникновении различных заболеваний (Liska DAJ, 1996), особенно таких как СД 2типа и его осложнений, связанных с полиморфизмом этих генов или нарушением их экспрессии. Нарушение в работе системы детоксикации ксенобиотиков ведет к длительной циркуляции токсических веществ и оказании повреждающего действия на органы и клетки, на развитие окислительного дисбаланса, активацию процессов свободно-радикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), канцерогенеза, мутагенеза в клетках. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков определяет индивидуальные особенности метаболизма используемых лекарственных средств, что определяет эффективность проводимой терапии. В результате идет прогрессирование и утяжеление недостаточности органов и систем. (Стожаров, А.Н., 2008).

Можно выдвинуть предположение о влиянии полиморфизма данных генов на утяжеление и более быстрое прогрессирование диабетической ретинопатии у лиц с СД 2 типа. Поэтому особую ценность для эндокринологов имеет поиск полиморфных ассоциаций генов биотрансформации ксенобиотиков. У каждого человека есть уникальная конфигурация последовательности генов, отвечающих за синтез белков биотрансформации ксенобиотиков, а, соответственно, и уникальная реакция на повреждающее действие химических веществ.

К ксенобиотикам относятся продукты хозяйственной деятельности человека, вещества бытовой химии (моющие средства, пестициды, парфюмерия) и лекарственные средства. Пациенты с СД 2 типа – это коморбидные пациенты, зачастую требующие медикаментозной терапии не только по поводу сахарного диабета, но и по поводу сопутствующей гипертонической болезни, дислипидемии и окислительного дисбаланса (Полозова Э.И., Сеськина А.А., 2019), что требует от них приема сразу нескольких лекарственных препаратов, которые в большинстве случаев также входят в группу ксенобиотиков.

Обнаружение мутаций генов биотрансформации ксенобиотиков может послужить дополнительным важным фактором оценки выраженности метаболических нарушений в организме. Это позволит прогнозировать более тяжелое течение и прогрессирование ретинопатии.

Все вышесказанное определяет актуальность изучения роли полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков в развитии патобиохимических нарушений у больных с диабетической ретинопатии и позволит определить дополнительные эффективные методы мониторинга проводимой терапии на молекулярно-генетическом уровне.

Научная новизна. Впервые будут определены особенности развития и течения диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2 типа в зависимости от различных полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков.

Будет установлен уровень патобиохимических нарушений, вызванных нарушением процессов окислительного метаболизма, а также содержанием в организме полиморфных генов биотрансформации ксенобиотиков

Цель исследования. Повышение эффективности диагностики диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основе выявления особенностей полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков.

Генетическую панель для оценки риска развития Диабетической ретинопатии, которая включает аллели и генотипы генов CYP2C19, ITGA2, eNOS, VEGFA, HTRA 1. Эта генетическая панель позволяет прогнозировать развитие диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом. Это может позволить заранее начинать профилактику, проводить более частый контроль глюкозы крови, общего и суточного анализа мочи и осмотр глазного дна. Что в итоге приведет к снижению затрат на лечение пациентов. На данный момент работ, изучающих влияние генов биотрансформации ксенобиотиков на течение осложнений сахарного диабета, выявлено не было. Учитывая, что поздняя диагностика диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом приводит к значительному снижению зрения и ухудшению качества жизни пациентов, наиболее п

Задачи проекта:

1. Провести анализ и определить основные генетические факторы – мутации (генные, геномные) у пациентов с СД 2 типа, имеющих диабетическую ретинопатию, на основе изучения полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков.
2. Определить наиболее информативные молекулярно-генетические и биохимические маркеры идентификации предрасположенности к такому осложнению СД 2 типа, как диабетическая ретинопатия.
3. Разработать способ прогнозирования тяжелого течения диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2 типа на основе выявления полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков и основных показателей патобиохимических сдвигов, перспективно проводить исследования именно в этой области.

Методы исследования.

1) Клиническое объективное обследование.

2) Популяционно-статистический – статистический анализ материала с использованием персонального компьютера и необходимого программного обеспечения (STATISTICA-6 {StatSoft. Inc. 2001, version 6, www.statsoft.com}).

3) Молекулярно-генетические методы:

а) выделение геномной ДНК из цельной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции или сорбционным методом и определение ее концентрации;

б) проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации интересуемых генов (в реальном времени или с электрофоретической детекцией);

в) проведение генотипирования полиморфизмов белковых компонентов системы биотрансформации ксенобиотиков: цитохромов p450 (CYP2C19), ITGA2, eNOS, VEGFA, HTRA 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетический материал могут получать из любых клеток пациента, в том числе из материала, взятого для других анализов. После расшифровки ДНК в последовательности ищут поврежденные гены. Выделенный материал секвенируют и с помощью химических реакций и анализаторов определяют то, в какой последовательности в нем расположены мономеры: это и есть генетический код. Полученную последовательность сравнивают с эталонными и ищут определенные участки, соответствующие тем или иным генам. На основании наличия или отсутствия генов или их изменениях и делают заключение о результате теста.

Запуск секвенатора – прибора, который расшифровывает последовательность ДНК, – стоит очень дорого из-за большого количества необходимых химических реактивов. За один запуск можно расшифровать много образцов ДНК, но чем их будет больше, тем менее достоверным получится результат для каждого образца и тем ниже окажется точность

генетического теста. Как правило, это не поиск «вслепую» по всей длине, а исследование заранее известных участков. Помимо мутаций врачи также могут обращать внимание на вариации гена – аллели. При проверке предрасположенностей к определенным заболеваниям анализируют конкретный участок ДНК. Комплексное обследование на ряд потенциальных наследственных болезней может задействовать весь геном.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

https://cyberleninka.ru/article/n/rol-geneticheskih-faktorov-riska-v-razvitii-diabeticheskoy-retinopatii/viewer

https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33856

https://eyeclinic.ru/upload/fayly-dlya-zagruzki/DiabetRetina.pdf

https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskaya-retinopatiya-obzor-literatury

https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12759

https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/10273?locale=ru_RU

https://www.ookob.ru/sites/default/files/kr_115_diabeticheskaya_retinopatiya.pdf

https://science-education.ru/ru/article/view?id=31902

https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49404502

https://rkob.ru/patsientam/spravochnaya-informatsiya/shkola-patsienta/spravochnik-glaznykh-zabolevanij/37-spravochnik-glaznykh-zabolevanij/471/diabeticheskaya-retinopatiya

https://eyepress.ru/item.aspx?40399

https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/6021?locale=ru_RU

https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/157?locale=ru_RU

ПРОЕКТ «ГОЛОВНЯК». СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ЯВНЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ (ЯК) ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Организация: Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России)

Проектная команда: Терехов И. С.[1]

1. Врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Разработка новых методов лечения и совершенствование уже существующих является актуальной проблемой интенсивной терапии. Кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта до сих пор остается одним из наиболее частых и тяжелых осложнений у пациентов в критическом состоянии.

По данным разных авторов частота таких кровотечений – от 5 до 47% (Маев И.В., 2005; Гельфанд Б.В. и соавт., 2005; Верткин А.JL, Зайратьянц О.В., Вовк Е.И., 2006, 2008;), а смертность от них конкурирует с летальностью от острого инфаркта миокарда и онкологических заболеваний. Около 90% больных хронической язвой желудка и язвой двенадцатиперстной кишки – это люди трудоспособного возраста (Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., 2006). В терапевтической клинике с дестабилизацией хронической соматической патологии имеется риск развития острых повреждений слизистой оболочки желудка и ДПК вне зависимости от других факторов риска.

Патологии центральной нервной системы (ЦНС) развиваются на фоне различных нарушений. Такие заболевания, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания крови: геморрагический васкулит, гемофилия, лейкозы, осложнения антикоагулянтной терапии, токсические и инфекционные васкулопатии, тромбоцитопатии, сахарный диабет, сосудистые мальформации могут приводить к острой патологии ЦНС, что осложняет диагностику и выбор тактики лечения. Вместе с тем необходимость проведения антикоагулянтной, антиагрегантной терапии, тромболизис при ишемическом инсульте, введение сосудорасширяющих препаратов также влияет на развитие гастродуоденальных кровотечений [1, 2, 3, 4, 5].

Пациенты в крайне тяжелом и тяжелом состояниях находятся в группе риска стрессовых эрозий слизистой оболочки желудка.

Острые эрозивные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта представляют собой группу заболеваний, обусловленную многочисленными причинами. Повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) осложняют течение и ухудшают исходы заболевания [1, 2, 3, 4, 5]. Острые повреждения верхних отделов гастродуоденального тракта часто появляются у больных в критическом состоянии (КС). Патогенез определяется смещением равновесия: «защитные факторы» – «факторы агрессии» [6].

В 1867 году Т. Бильрот описал связь между операционной травмой и повреждением слизистой оболочки желудка и ДПК. В 1823 году Дж. Свон выявил дефекты слизистой желудка у детей после термического поражения огнем. Б. Курлинг – середина 19 века – язвы Курлинга. Г. Селье подробно описал теорию стресса, ввел термин «стресс-язва» и показал причинно-следственную связь между психосоматическим заболеванием и появлением язв в желудке и ДПК [6, 7, 8, 9]. Острые повреждения слизистой ЖКТ являются частым осложнением тяжелого повреждения головного мозга (ГМ). Впервые их описал Г. Кушинг. Впоследствии они получили название «язвы Кушинга» [10]. ГДК характеризуются полиэтиологичностью [7, 8, 9]. Факторы риска возникновения кровотечений из поврежденной слизистой оболочки желудка и ДПК включают искусственную вентиляцию легких, коагулопатию, острую почечную недостаточность, печеночную недостаточность, травмы и повреждения ГМ, синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА) и тяжесть заболевания [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности клинически проявляется гипергидрозом, лихорадкой, изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), изменением артериального давления, мидриазом, изменениями со стороны опорно-двигательной системы. Лечение ПСГА принято разделять на немедикаментозное, медикаментозное и профилактику. Основа терапии ПСГА – соблюдение общереанимационных принципов (адекватные гемодинамика, газообмен, волемический статус, нутритивная поддержка, электролитный баланс, нормогликемия, нормотермия). Медикаментозное лечение начинается с симптоматической терапии. При отсутствии эффекта предлагается переход к непрерывному введению опиоидов и пропофола. После внедрения в практику дексмедетомидина, для лечения ПСГА стали успешно применяться альфа-2 адреноагонисты [16].

Учитывая значительное количество факторов риска, для выявления наиболее значимых из них у пациентов с тяжелым повреждением ГМ была построена математическая модель, позволяющая с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью выделить эти факторы из общего массива. Было проведено исследование, в результате которого получена математическая модель. Средствами логистической регрессии построили модель оценки риска развития явного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Полученная модель обладает высокой оценкой качества хи-квадрат = 33,78, 3; $p < 0,001$; OR = 315. При сочетании в анамнезе 4-х признаков (повышение ПСГА в 1-е сутки после повреждения головного мозга; индекс Карновского менее 75; отсутствие нейровегетативной стабилизации в остром периоде повреждения головного мозга; язвенная болезнь желудка и 12 ПК) риск развития явного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта превышает 95 %.

Примечание. В число проанализированных в ходе исследования показателей вошли: пол, возраст пациента; нейровегетативная стабилизация проводилась всего полных суток, нейровегетативная стабилизация проводилась всего полных суток с включением в схему гипнотика, общий срок госпитализации в эту госпитализацию, оценка состояния по шкале Карновского при поступлении в стационар, оценка состояния по шкале Карновского при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации, оценка состояния по шкале оценки пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА) на момент поступления в стационар, оценка состояния по шкале FOUR при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации, уровень систолического артериального давления при поступлении в стационар, начало проведения нейровегетативной стабилизации до проявления признаков пароксизмальной симпатической гиперактивности, начало проведения нейровегетативной стабилизации сразу после развития признаков пароксизмальной симпатической гиперактивности, нейровегетативная стабилизация не проводилась вне зависимости от проявлений

ПСГА, выполнение повторных оперативных вмешательств на головном мозге, смерть, пневмония, проведение искусственной вентиляции длительностью более 24 часа, проведение искусственной вентиляции длительностью более 48 часов, выполнялась ли постановка временной трахеостомы, выявление признаков отека головного мозга на МСКТ или МРТ, выявление признаков ликвородинамических нарушений головного мозга на МСКТ или МРТ или установка вентрикуло-перитонеального шунта, выявление признаков системного воспалительного ответа в лабораторных данных, выявление признаков воспалительного ответа в лабораторных исследованиях ликвора, выявление признаков гепатита в лабораторных исследованиях крови, выявление признаков повторных геморрагических поражений головного мозга, прием препаратов из группы антикоагулянтов, прием препаратов из группы дезагрегантов, прием препаратов из группы глюкокортикостероидов, прием препаратов из группы глюкокортикостероидов в дозе более 8 мг в сутки в течение 2 дней, прием препаратов из группы нестероидных противовоспалительных более 1 раза в сутки в течение минимум 3-х дней, прием препаратов ингибиторов протонной помпы, прием препаратов из группы атациды, прием препаратов Н2 гистаминоблокаторов, выполнение фиброгастродуоденоскопии до поступления в стационар, выявленная до поступления язвенная болезнь желудка и/или 12 перстной кишки, выявление за период госпитализации черного стула с примесью крови, выявление за период госпитализации рвоты с застойным желудочным содержимым примесью крови, использование зондового питания за период лечения, развитие коагулопатии за период госпитализации, развитие сепсиса согласно современным концепиям, увеличение уровня мочевины в лабораторных исследованиях крови более 1,5 раз от верхней границы нормы, увеличение уровня креатинина в лабораторных исследованиях крови более 1,5 раз от верхней границы нормы, уровень гемоглобина при поступлении в стационар, уровень гемоглобина сразу после верификации повреждения головного мозга (ГМ). Индекс Кердо при поступлении в стационар, лактат крови после повреждения (ГМ), нарастание уровня индекса Кердо в сравнении ИК поступления и часы после поражения ГМ, шкала комы Глазго при поступлении в стационар, шкала комы Глазго при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации, индекс Кердо утром в день повреждения, индекс Кердо в часы после поражения ГМ, индекс Кердо в 1-е сутки после поражения ГМ, индекс Кердо 3 и сутки после поражения ГМ, индекс Кердо на 5-е и сутки после поражения ГМ, индекс Кердо на 7-е и сутки после поражения ГМ, индекс Кердо на 14-е и сутки после поражения ГМ, проявления ПСГА утром в день повреждения ГМ, проявления ПСГА сразу после повреждения ГМ, проявления ПСГА через 1 сутки повреждения ГМ, проявления ПСГА через 3 суток повреждения ГМ, проявления ПСГА через 5 суток повреждения ГМ, проведение инотропной поддержки за период госпитализации, индекс массы тела, сахарный диабет, верифицированное поражение слизистой желудка и верхних отделов ЖКТ, верифицированное явное желудочно-кишечное кровотечения (появление крови в стуле и/или рвота с примесью крови), верифицированное клинически значимое желудочно-кишечное кровотечения (появление крови в стуле и/или рвота с примесью крови плюс необходимость в переливании эритроцитарной взвеси и/или гемодинамическая реакция в виде снижения артериального давления), оценка состояния по шкале Карновского при выписки из стационара.

Степень разработанности темы исследования.

Распространенность гастродуоденальных кровотечений в течение последних двух десятилетий не только не уменьшается, но и возрастает вследствие увеличения частоты острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с дестабилизацией хронической соматической патологии и с неотложными состояниями различно-

го профиля. Возможно, увеличение кровотечений ЖКТ также связано с «бесконтрольным» приемом гражданами нестероидных противовоспалительных препаратов.

Даже проведение в условиях лечебного учреждения с первых дней антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы не спасает этих больных от развития эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений. На данный момент практически отсутствуют шкалы оценки развития кровотечений из ЖКТ у пациентов на этапе поступления в стационар. Имеются шкалы рецидива кровотечения из ЖКТ.

Проведение оценки риска развития желудочно-кишечных кровотечений малоинвазивными или не инвазивными способами позволит выделить группы риска.

Научная новизна.

В настоящее время недостаточно полно освещены все механизмы развития желудочно-кишечных кровотечений при тяжелом повреждении головного мозга, особенности их течения, недостаточно полно разработан алгоритм комплексного лечения таких пациентов, в том числе показания к применению эндоскопических методик в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии.

В процессе исследования были более точно изучены факторы, повышающие риски развития, и механизм развития желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга, определено место нейровегетативной стабилизации в структуре комплексного лечения и профилактики гастродуоденальных кровотечений из верхних отделов ЖКТ, дополнен алгоритм лечения пациентов с гастродуоденальными кровотечениями на фоне патологии центральной нервной системы, который будет включать в себя как методы остановки кровотечения (консервативные, эндоскопические, хирургические), так и коррекцию синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности.

В ходе исследования на основе полученных данных и сформированной математической модели сформирована шкала оценки риска развития явных кровотечений из ЖКТ у пациентов с повреждением головного мозга.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Мы провели ретроспективное описательное исследование. По результатам проведенного исследования средствами логистической регрессии построили модель оценки риска развития явного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Краткое описание исследования

Все пациенты требовали лечения в условиях отделения реанимации, нуждались в проведении интенсивной терапии.

Критерии включения в исследование: пациенты с тяжелым повреждением головного мозга различного генеза, возраст старше 18 лет.

Критерии невключения: злокачественные новообразования головного мозга, оперативные вмешательства на верхних отделах ЖКТ, злокачественные новообразования в анамнезе.

Всех исследуемых пациентов разделили на две группы: без явного кровотечения из ЖКТ (n=22) и с явным кровотечением из ЖКТ (n=11). Критерии явного кровотечения из ЖКТ: наличие гематемезиса, кровавого желудочно-кишечного аспирата или мелены, клинически значимое кровотечение из ЖКТ – это явное ЖКК и гемодинамические сдвиги, либо потребность в переливании крови, либо потребность в хирургическом вмешательстве [17]. Подтверждение факта кровотечения проводилось согласно записям медицинской карте больного и/или с помощью данных протокола фиброгастродуоденоскопии.

Выделенные группы были сопоставимы по возрасту, шкале комы Глазго при поступлении в стационар и шкале FOUR при поступлении в ОАР (Таблица 1).

Объем достаточного размера выборки проводился с помощью математической формулы Лера и номограммы Альтмана, так как имелось пилотное исследование. На этапе пилотного исследования мы получили разницу по исследуемому признаку 80% и 20%. За исследуемый признак мы взяли желудочно-кишечное кровотечение у пациентов с повреждением головного мозга. Мощность исследования составила 0,80.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов.

Параметры	Значения параметров в группах		P
	Без кровотечения из верхних отделов, n=22	С кровотечением из верхних отделов ЖКТ, n=11	
Тяжесть состояния при поступлении в ОАР в соответствии со шкалой FOUR, M ± s.d ; min ÷ max; Me (LQ; UQ).	13,14 ± 3,76; 5 ÷ 16; 16 (12; 16)	10,22 ± 2,95; 5 ÷ 14; 10 (10; 12)	P = 0,051
Тяжесть состояния при поступлении в стационар согласно шкале комы Глазго, M ± s.d ; min ÷ max; Me (LQ; UQ)	14,86 ± 0,47; 13 ÷ 15; 15 (15; 15)	12,91 ± 2,07; 10 ÷ 15; 13 (10; 15)	P = 0,073
Возраст, лет	50,36 ± 15,59; 21 ÷ 70; 54 (38; 64)	51,91 ± 16,03; 31 ÷ 78; 48 (38; 71)	P = 0,79

Для оценки функционирования вегетативной нервной системы мы изучили проявления синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА) при поступлении в стационар и на 1, 3. 5 сутки после повреждения ГМ. Оценку проводили, используя шкалы оценки ПСГА [16].

Анализ полученных данных мы выполнили средствами системы «STATISTICA for Windows» (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V).

Распределение всех показателей не соответствовало нормальному распределению. Сравнение количественных параметров в группах мы осуществили с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат. Частотные характеристики качественных показателей (пол, факт отека ГМ, факт проведения нейровегетативной стабилизации (НВС) вне зависимости от проявлений ПСГА и др.) мы оценили с помощью непараметрических методов хи2, критерия Пирсона и критерия Фишера. Принципиально важные пороговые значения и прогностическую значимость для факторов риска у больных с кровотечением определяли средствами модуля построения «деревьев классификации» (Classification Trees). Относительный риск ЖКК (OR) вычисляли по стандартным формулам доказательной медицины. При наличии в четырехпольной таблице нулевых значений для расчета использовалась поправка Халдейна.

Модель оценки риска ЖКК для пациентов с тяжелым повреждением ГМ различной этиологии была получена нами с помощью логистической регрессии (Logistic regression в модуле Nonlinear Estimation). Сначала мы использовали модели с анализом регрессионных коэффициентов, а затем мы построили модель оценки риска ЖКК для пациентов с тяжелым

повреждением ГМ различной этиологии. В нее вошли 4 наиболее значимых показателя из проанализированных нами показателей (Таблица 4).

Качественные признаки кодировались 1 – да, 0 – нет, количественные – исходя из единиц измерения признака. Для 4 признаков (отсутствие методов НВС, выраженность ПСГА через сутки после повреждения ГМ, анамнез, связанный с поражением слизистой оболочки желудка и индекс Карновского при поступлении в стационар) мы обнаружили статистически наиболее значимую связь и проанализировали их более детально.

Для проверки эффективности модели мы отобрали случайным образом дополнительно 10 историй болезни пациентов, проходивших лечение в отделении анестезиологии и реанимации в 2023 году. Критерии включения и критерии невключения соответствовали критериям основного исследования. Проверку модели проводили путем оценки развития признака «развитие явного кровотечение из ЖКТ» при наличии выраженных проявлений ПСГА через сутки после повреждения ГМ, анамнеза, связанного с поражением слизистой оболочки желудка, и индекса Карновского при поступлении в стационар.

Объем достаточного размера выборки проводился с помощью математической формулы Лера и номограммы Альтмана, так как имелось пилотное исследование. На этапе пилотного исследования мы получили разницу по исследуемому признаку 80% и 20%. За исследуемый признак мы взяли желудочно-кишечное кровотечение у пациентов с повреждением головного мозга. Мощность исследования составила 0,80.

Оценка вегетативной системы проводилась путем оценивания проявлений ПСГА.

Таблица 2. Значения ПСГА в баллах на 1,3,5 сутки после повреждения головного мозга

Название показателя	Без кровотечения	С кровотечением	P
Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности в 1 сутки после повреждения головного мозга (M ± s.d); (min ÷ max)	(0,27 ± 0,70) (0÷2)	(3,09 ± 2,02) (1÷7)	P < 0,001
ПСГА на 3 сутки после повреждения головного мозга (M ± s.d) (min ÷ max)	(0,42 ± 0,77) (0 ÷ 2)	(2,36 ± 1,80) (0 ÷ 5)	P = 0,003
ПСГА на 5 сутки после повреждения головного мозга (M ± s.d) (min ÷ max)	(0,44 ± 0,77) (0 ÷ 2)	(2,55 ± 1,37) (0 ÷ 5)	P < 0,001

Таблица 3. Наиболее значимые показатели для построения модели развития риска ЖКК.

Название показателя	Условное обозначение
Оценка состояния по шкале Карновского при поступлении в стационар	KARST
Проведение нейровегетативной стабилизации вне зависимости от проявлений ПСГА (0 – нет; 1 – да)	NVSNO
Выявленная до поступления язвенная болезнь желудка и/или 12 перстной кишки (0 – нет; 1 – да)	YBG_12
Проявление ПСГА через сутки после повреждения головного мозга	PSHA1

Значения наиболее значимых количественных показателей, которые оценивались в исследовании представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Значения количественных показателей в сравниваемых в исследовании группах.

Показатель	Характеристики	С кровотечением (n=11)	Без кровотечения (n=22)	P
Оценка состояния по шкале Карновского при поступлении в стационар	M ± s.d	77,73 ± 21,59	41,82 ± 23,16	P = 0,001
	min ÷ max	20 ÷ 90	20 ÷ 80	
	Me (LQ; UQ)	90 (80;90)	40 (20;60)	
Проявление ПСГА через сутки после повреждения головного мозга	M ± s.d	0,27± 0,70	3,09 ± 2,02	P < 0,001
	min ÷ max	0 ÷ 2	1 ÷ 7	
	Me (LQ; UQ)	0 (0;0)	2 (2;5)	

Средствами логистической регрессии мы построили модель оценки риска ЖКК.

Данная модель позволила нам получить вероятность явного кровотечения из верхних отделов ЖКТ в зависимости от степени выраженности конкретного набора признаков. Прогноз положительного эффекта y > 0,5, отрицательного – при y ≤ 0,5.

Мы определили степень влияния одного или группы факторов на вероятность наступления прогнозируемого события (в нашем случае – явное кровотечение). Логистическая функция определяется как Ψ = A1*X1 + A2*X2 + A3*X3 + A4*X4 + B [18, 19, 20].

Параметры логистической функции Ψ оптимальной модели представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Факторы для оценки риска явного кровотечения.

Параметры модели	Обозначение переменных	Величина коэффициентов A1-A4	Ранг прогностической значимости
KARST	X1	0,029	2
NVSNO	X2	8,69	3
YBG_12	X3	0,1	4
PSHA1	X4	6,07	1
Свободный член	B	- 15,27	-

Используя коэффициенты из таблицы, мы получили Ψ для оценки риска ЖКК пациентов с повреждением ГМ различного генеза. Полученная формула имеет вид:

Ψ = 0,029*X1 + 8,69*X2 + 0,1*X3 + 6,07*X4 - 15,27.

Каждый из коэффициентов регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора. Положительный коэффициент регрессии – фактор увеличивает общий риск при его увеличении. Отрицательный коэффициент – фактор при увеличении его значения уменьшает риск. Величина коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск. Прогностическая значимость – это «побочный» результат построения модели [18,19,20].

Характеристика нашей модели: хи-квадрат = 33,78, 3; p < 0,001; (OR = 315, 95% ДИ 11,8-8400). Столь широкий 95-процентный доверительный интервал в нашем случае объясняется малочисленностью групп. Свойства: чувствительность 90,9%, специфичность 100%, диагностическая точность 97,0% прогноз положительного результата 100%, прогноз отрицательного результата 95,7%.

Таким образом, комплексная оценка развития явного кровотечения из верхних отделов ЖКТ для конкретного пациента зависит от всех, входящих в данное уравнение, показателей. Уровень одних параметров может быть компенсирован положительным вкладом других.

Чтобы оценить риск ЖКК мы по реальным данным (X1-X4) рассчитали Ψ (ось абсцисс), а затем по логистической кривой y = exp(ψ) / (1 + exp(ψ)), определили вероятность риска ЖКК (ось ординат).

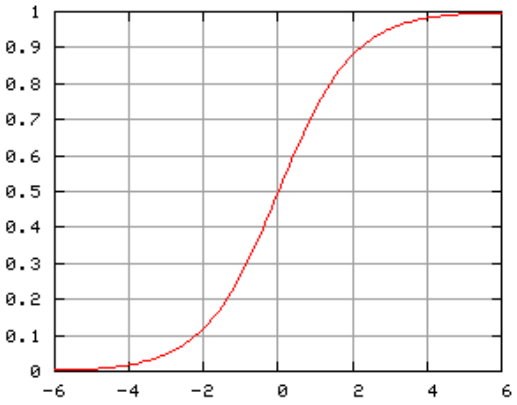
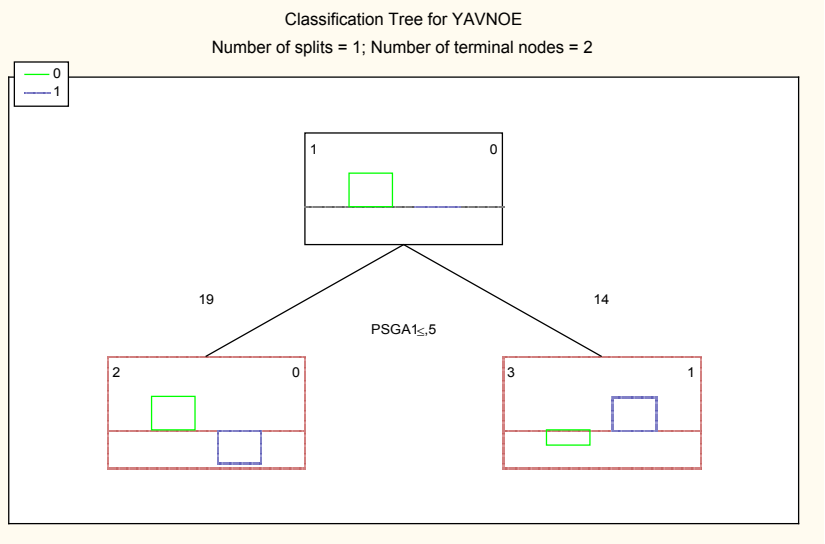


Рисунок 1 — Логистическая кривая.



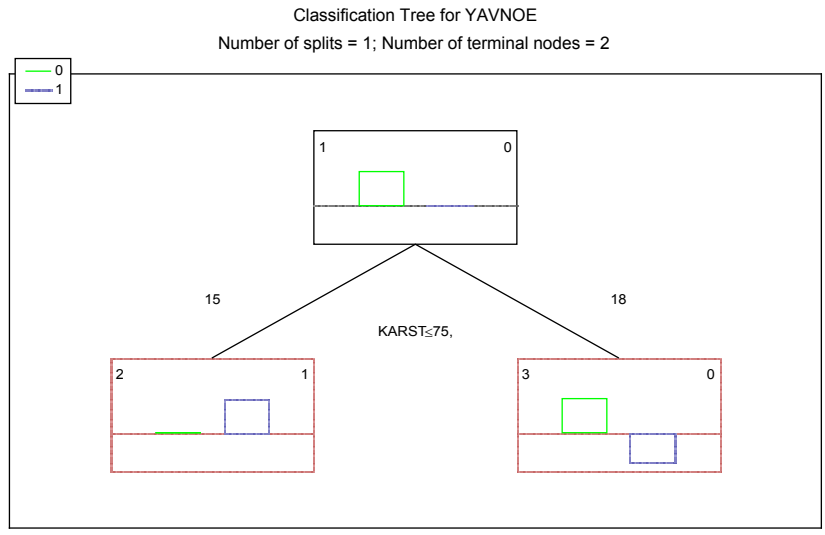


Рисунок 2 — Построения классификационных деревьев ПСГА на 1-е сутки и Индекс Карновского.

Мы использовали ключевые значения Ψ для оценки риска ЖКК: Ψ < -2,94 – риск менее 5%, Ψ < 0 – риск менее 50%, Ψ>0 – риск более 50%, Ψ> 2,94 – риск более 95%.

Средствами модуля построения классификационных деревьев мы выявили принципиально важные пороговые критерии. На рисунке 2 показано, как определялся порог для индекса Карновского при поступлении в стационар и ПСГА.

Факторы риска развития явного кровотечения из ЖКТ и их пороговые значения: KARST ≤ 75(OR = 34,0), NVSNO = 1(OR=10,0), YBG_12 = 1 (OR = 17,5), PSGA1 ≥ 1 (OR = 128,1).

Примечание. В верхнем левом углу варианты значений результирующего параметра ЖКТ. Условные обозначения:

«0» – зеленые линии – нет кровотечения;

«1» - синие линии – кровотечение есть.

В верхнем прямоугольнике по центру показаны соотношения в массиве случаев с ЖКТ и без ЖКТ. В прямоугольниках внизу рисунка показаны соотношения случаев с ЖКТ и без ЖКТ. Если зеленый маленький прямоугольник направлен вверх, следовательно, преобладают случаи без ЖКТ, если вниз, то наоборот. Цифры над линиями (19 и 14) показывают, как массив распределился по PSGA1 в соответствии с критерием, указанным между линиями-ветвями. Запись PSGA1 ≤ 0,5 относится к левому прямоугольнику. Это главный результат, который дает классификационное дерево. Т.е. при PSGA1 ≤ 0, 5 преобладают случаи без ЖКТ.

На рисунке 3 показаны значения увеличения относительного риска ЖКК.

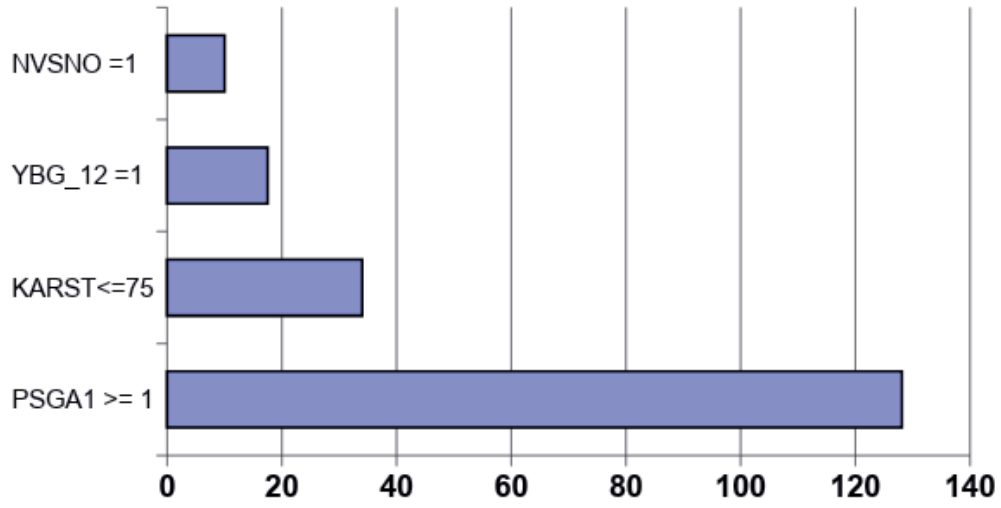


Рисунок 3 — Варьирование риска ЖКК при неблагоприятных значениях показателей.

Для оценки эффективности полученной модели оценки риска ЖКК мы случайным образом отобрали еще 10 историй болезней, из числа пациентов, не участвовавших в исследовании и находившихся на лечении в ОАР в 2023 году, и сформировали «экзаменационную группу». Из них 6 человек – без кровотечения ЖКТ, 4 – с кровотечением ЖКТ. Проверка модели на экзаменационной группе показала, что в этой группе не было ни одного ложноотрицательного результата, и всего один ложноположительный. Свойства полученной модели оценки риска ЖКК в экзаменационной группе: чувствительность – 100%, специфичность – 83,3%, диагностическая точность – 90%, прогнозирование положительного результата – 80%, прогнозирование отрицательного результата – 100%.

При этом положительные значения Ψ у 4-х пациентов с ЖКК находились в диапазоне 6,24-24, 45, что свидетельствует о риске ЖКК более 95%. Положительное значение Ψ у одного пациента без ЖКК может быть объяснено выраженными адаптационными свойствам организма пациента. Возраст пациента составлял 19 лет, что позволило включить его в исследование. Нельзя также исключить влияние генетических факторов, определение которых не входило в задачи данного исследования.

Ограничения представленной модели: широкий 95-процентный доверительный интервал, обусловленный небольшим объемом выборки; чувствительность 90,7%; мощность проведенного исследования 0,80; использование в модели анамнестического показателя (наличие повреждения слизистой оболочки ЖКТ в анамнезе); наличие коррелированных предикторов (проявления ПСГА и проведение нейровегетативной стабилизации), подсчет проявлений ПСГА по шкалам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученная в ходе исследования модель, построенная с помощью логистической регрессии, позволяет с высокой чувствительностью, частотой и специфичностью спрогнозировать ЖКК и стратифицировать пациентов на группы высокого и низкого риска.

В нашем исследовании такими факторами риска явились: выраженность ПСГА через сутки после повреждения ГМ, анамнез, связанный с поражением слизистой оболочки желудка и индекс Карновского при поступлении в стационар.

Выделение пороговых значений в количественных факторах риска позволит более четко разделить пациентов на группы риска развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Планируется продолжение исследований.

Сформирована шкала оценки риска: Индекс Карновского (менее или более 75), анамнез повреждения слизистой верхних отделов ЖКТ (оценивается да/нет), проявления синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности (оценка в баллах). При наличии 3х пунктов из шкалы – высокий риск развития явного кровотечения из верхних отделов ЖКТ.

Направления использования результатов: формирование шкалы оценки риска развития, которая может быть использована в любых медицинских организациях на любом этапе лечения. Шкала может быть интегрирована в МИС.

Техническим результатом заявляемого способа является повышение эффективности лечения и профилактики желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Будневский А.В., Ширяев О.Ю., Янковская В.Л. Качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью с психосоматическими нарушениями [Журнал] // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2014 г. - 4. - стр. 5-8.
2. Бутов М.А., Жесткова Т.В. Связь трофологического статуса с течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [Журнал] // Экспериментальная и клиническая гастроэтерология. - 2014 г. - 9: Т. 109. - стр. 44-47.
3. Гельфанд Б.Р. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях [Книга]. - Москва: [б.н.], 2009. - стр. 28.
4. Будневский А.В. Оценка эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью с применением цитофлавина [Журнал]. - 2014 г. - 2: Т. 17. - стр. 31-34.

5. Pang S.H., Ching Y.L., Lau Y.W., Sung J.Y, Graham D. Y., Chan K.L Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage [Журнал] // Gastrointest. Endosc. - 2010 г. - 71. - стр. 1134-1140. PMID:20598244 DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.028
6. Бутов М.А. Кузнецов П.С., Маслова О.А. Язвенная болезнь – это психо-вегето-соматическое или инфекционное заболевание? [Журнал] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2012 г. - 8. - стр. 82-91.
7. Krag M., Perner A., Wetterslev J., Wise M.P., Borthwick M., Bendel S. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients [Журнал] // Intensive Care Med. - 2015 г. - 41. - стр. 833-845. PMID: 25860444 DOI: 10.1007/s00134-015-3725-1
8. Lopez J. , D.Escarraman-Martinez F. ICU Management & Practice [Журнал]. -2022г.. -1. -стр.26-30. https://healthmanagement.org/uploads/article_attachment/icu-doing-more-can-be-worse.pdf
9. Lau J. Y., Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C. W,. Metz D.C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality [Журнал] // Digestion. - 2011 г. - 84. - стр. 102-103. PMID:21494041DOI: 10.1159/000323958
10. Осадчук М.А., Осадчук А.М. Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения // Терапевтический архив. - 2022. - Т. 94. - №2. - С. 271-276. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201376 Marik P.E., Vasu T., Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. [Журнал] // Crit Care Med. - 2010 г. - 38. - стр. 2222-2228. PMID:20711074 DOI:10.1097/CCM.0b013e3181f17adf
11. Krag M., Perner A., Wetterslev J., Wise M.P., Møller M Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. [Журнал] // Intensive Care Medicine. - 2014 г. - 40. - стр. 11-22.PMID:24141808 DOI: 10.1007/s00134-013-3125-3
12. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J., Sprung C., Nunnally M., Rochwerg B., Rubenfeld G., Angus D., Annane D., Beale R., Bellinghan G., Bernard G., Chiche J., Coopersmith C., De Backer D., French C., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J., Hollenberg S., Jones A., Karnad D., Kleinpell R., Koh Y., Lisboa T., Machado F., Marini J., Marshall J., Mazuski J., McIntyre L., McLean A., Mehta S., Moreno R., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T., Perner A., Plunkett C., Ranieri M., Schorr C., Seckel M., Seymour C., Shieh L., Shukri K., Simpson S., Singer M., Thompson B., Townsend S., Van der Poll T., Vincent J., Wiersinga W., Zimmerman J., Dellinger R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. [Журнал] // Intensive Care Med. - 2017 г. - 43. - стр. 304-377. PMID:28101605 DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
13. Tang Y., Shen J., Zhang F., Zhou X., Tang Z., You T. Scoring systems used to predict mortality in patients with acute upper gastrointestinal bleeding in the ED [Журнал] // Am J Emerg Med. - 2018 г. - 36. - стр. 27-32. PMID:28673695 DOI: 10.1016/j.ajem.2017.06.053
14. Stanley A., Laine L., Dalton H., Ngu J., Schultz M., Abazi R., Zakko L., Thornton S., Wilkinson K., Khor C., Murray I., Laursen S. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. [Журнал] // BMJ. - 2017 г..PMID:28053181 DOI : 10.1136/bmj.i6432
15. Ценципер Л.М. Терехов И.С., Шевелев О.А., Петрова М.В., Кондратьев А.Н. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор). [Журнал] // Общая реаниматология. - 2022 г. - 4: Т. 18. - стр. 55-67.

16. Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., Marshall J.C., Leasa D., Hall R., Winton T.L., Rutledge F., Todd T.J, Roy P. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. [Журнал] // N Engl J Med. - 1994 г. - 330. - стр. 377-381.PMID:8284001 DOI:10.1056/NEJM199402103300601
17. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS [Журнал] // Наука и Здравоохранение. - 2017 г. - 2. - стр. 5-33.
18. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS [Журнал] // Наука и Здравоохранение. - 2017 г. - 3. - стр. 5-31.
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера, 2002. 312 с.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ IN VITRO РАСТЕНИЙ РОДА LAMIUM И БЛИЗКОРОДСТВЕННЫХ ВИДОВ

Организация: Белорусский государственный медицинский университет

Проектная команда: Терлецкая В.А.[1], Лукашов Р.И.[2]

1. Аспирант кафедры фармацевтической химии;
2. Кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОА – антиоксидантная активность
БАВ – биологически активные вещества
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГКК – гидроксикоричные кислоты
ГФ РБ – Государственная фармакопея Республики Беларусь
ДМСО – диметилсульфоксид
ИМН – изделие медицинского назначения
КО – количественное определение
ЛРС – лекарственное растительное сырье
ОП – оптическая плотность
ТСХ – тонкослойная хроматография
ФС – фенольные соединения
ФСП – фармакопейная статья производителя
ФБР – фосфатный буферный раствор
Фл.з. – флуоресцирующая зона
ЧФС – частная фармакопейная статья
ЧСА – человеческий сывороточный альбумин
ABTS – 2,2’-азино-бис-(3-этилбензтиозолин-6-сульфокислоты) диаммониевая соль
DMEM – модифицированная по способу Дульбекко среда Игла
DPPH – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил

ВВЕДЕНИЕ

На территории СНГ представлена обширная сырьевая база растений рода *Lamium*. Данные растения перспективны для изучения, так как в экспериментах *in vivo* получены данные о гемостатической [1], гипотензивной, препятствующей субинволюции матки [2], противовирусной [3], седативной [4] активности извлечений из *L.album*; ранозаживляющей [5] и гемостатической [1] активности извлечений из *L.purpureum*; анальгезирующей [6] активности извлечений из *L.galeobdolon*. Биологическая активность *L.maculatum* в данной работе исследована впервые.

В литературе приведены данные о входящих в состав *L.album*, *purpureum*, *maculatum* и *galeobdolon* ФС, флавоноидах, ГКК, иридоидах, однако КО для приведенных видов про-

водилось после экстракции в неодинаковых условиях и различными методами, что не позволяет сравнить растения между собой по содержанию БАВ.

Ранее была исследована цитотоксическая активность *L.album*, экстракт которой проявлял антипролиферативное действие на клетках меланомы мыши и опухолевых клетках легкого. Трава *L.album* входит в состав сборов «При лейкозе», «При кистозе» (Мариславна). Целесообразно расширить перечень изучаемых клеточных линий и провести исследование также для *L.purpureum*, *L. maculatum*, *L. galeobdolon*.

Одним из видов БА является антиоксидантная – способность прерывать цепь радикальных реакций и защищать клетки от повреждения. Сравнительное исследование антиоксидантной активности *L.album*, *purpureum*, *maculatum* и *galeobdolon* и ее зависимости от соотношения этанола и воды в экстрагенте ранее не проводилось.

Для подтверждения целесообразности проведения экспериментов in vivo проводится скрининг биологической активности *in silico*. В данной работе использована программа PASS-online, прогнозирущая около 4000 видов активности и применявшаяся для прогнозирования активности веществ растительного происхождения, что подтверждено экспериментально [7].

Согласно концепции 3R Рассела-Берча, предпочтительно использование в экспериментах менее высоко организованных лабораторных животных. Так, острую токсичность растительных экстрактов возможно исследовать на рыбах Zebrafish [8]. Ранее исследование токсичности растений рода *Lamium* не проводилось.

Цель конкурсной работы – проведение комплекса работ по изучению качественного и количественного состава растений рода *Lamium* и примесных видов, биологической активности *in vitro* и *in silico*, токсичности.

Для достижения данной цели планируется решить следующие задачи:

1. Провести сравнительную характеристику качественного состава растений рода *Lamium* и примесных видов методом ТСХ;
2. Определить количественное содержание ФС, флавоноидов, ГКК, иридоидов в водных и водно-спиртовых извлечениях из растений рода *Lamium* спектрофотометрическим методом;
3. Сравнить водные и водно-спиртовые извлечения из растений рода *Lamium* и примесных видов по содержанию индивидуальных БАВ методом ВЭЖХ;
4. Исследовать цитотоксическую активность водно-спиртовых извлечений из растений рода *Lamium* на клеточных культурах в сравнении с доксорубицином и хлорогеновой кислотой;
5. Установить антиоксидантную активность водных и водно-спиртовых извлечений из растений рода *Lamium* спектрофотометрическим методом на моделях DPPH и ABTS;
6. Провести скрининг биологической активности индивидуальных флавоноидов, ГКК, ФС, стероидов растений рода *Lamium* методом компьютерного моделирования;
7. Определить токсичность настоев *L.album*, *L.purpureum* на модели ZFET (Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test) с помощью личинок рыб Danio rerio.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполнения данной работы сформулированы следующие выводы:

1. Установлено методом ТСХ наличие рутина в *L.album*, *purpureum*, *maculatum*, *G,hederacea*, *U.dioica*; хлорогеновой кислоты – в *L.album*, *purpureum*, *maculatum*, *galeobdolon*, *G,hederacea*, *U.dioica*; цинарозида – в *L.purpureum* и *G.hederacea*.

2. Наиболее богатые источники ФС – *L.purpureum* (6,15% в 40% экстракте) и *L.maculatum* (5,31%). Лучшей извлекающей способностью обладают водно-спиртовые смеси: этанол 40% (3,85-6,15%). Наиболее богатые источники флавоноидов – *L.purpureum* (3,39% в 70% экстракте) и *L.album* (3,24%). Наибольшей извлекающей способностью обладает этанол 70% (1,44-3,39%). Наиболее богатые источники ГКК – *L.maculatum* (3,13% в 40% экстракте) и L.purpureum (2,91%). Наибольшей извлекающей способностью обладают водно-спиртовые смеси: этанол 40% (1,23-3,13%). Наиболее богатые источники иридоидов – *L.purpureum* (5,75% в 70% экстракте) и *L.album* (5,53%). Наибольшей извлекающей способностью обладает этанол 70% (4,01-5,75%).
3. ВЭЖХ-анализ показал, что по содержанию хлорогеновой кислоты лидирует *L.maculatum* (45,8-206,3). Оптимальный экстрагент для хлорогеновой кислоты – этанол 40% (8,4-206,3). Источник с наибольшим содержанием рутина – *L.purpureum* (0-41,139). Максимальна эффективность экстракции рутина этанолом 40% (0-41,139). В извлечениях были идентифицированы кислоты феруловая и транс-феруловая, лютеолин-7-гликозид.
4. *L.purpureum*, *L.maculatum*, *L.galeobdolon* проявляют цитотоксическую активность в исследованном диапазоне концентраций. *L.purpureum* на линии HeLa – до 85%, MeWo – до 78%, Bj-hTERT – до 27%; L.maculatum на линии HeLa – до 85%, MeWo – 57%, Bj-hTERT – до 70%; L.galeobdolon на линии клеток HeLa – до 84%, MeWo – до 52%, Bj-hTERT – до 56%.
5. Водные и водно-спиртовые извлечения из *L.album*, *L.purpureum*, *L.maculatum*, *L. galeobdolon* демонстрируют высокий уровень антиоксидантной активности на модели ABTS (96,62%-99,94%) и DPPH (72,89-78,82%), что сопоставимо с антиоксидантной активностью 0,01% растворов эталонных антиоксидантов – аскорбиновой кислоты и тролокса.
6. Результаты прогнозирования подтверждают противовирусную, гемостатическую, антигипоксическую, антиноцицептивную активность фенольных соединений и иридоидов рода *Lamium*.
7. Токсичность настоев *L.album*, *L.maculatum* ниже, чем токсичность ДМСО. Выживаемость эмбрионов после инкубирования с настоем L.purpureum выше, чем после культивирования с настоем *L.album*. Личинки Zebrafish поглощают компоненты настоев *L.album* и *L.purpureum*: флавоноиды, антоцианы, гидроксикоричные кислоты.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Bubueanu, C. Haemostatic activity of butanolic extracts of Lamium album and Lamium purpureum aerial parts / C. Bubueanu, R. Iuksel, M. Panteli // Acta pharmaceutica. – 2019. – №69(3). – P.443–449.
2. Нигматулина, Н.К. Фармакологические свойства настойки белой крапивы, произрастающей в Киргизии, и ее применение в акушерской практике / Н.К. Нигматулина, М.Н. Лехтман, Е.А. Стегайло // Труды Киргизского государственного медицинского института. – 1961. – №13. – С. 239-246.
3. Comparative anti-herpes effects of the chloroform in vitro and in vivo extracts, derived from Lamium album / D.Todorov [et al.] // Bulgarian Journal of Agricultural Science. – 2013. – №19(2). – P.190-193.
4. Kovaleva, A.M. Research of pharmacological properties of Lamium album l. herb complexes / A.M. Kovaleva, A.V. Goncharov, A.V. Ochkur // Ukrainian biopharmaceutical journal. – 2016. – № 3(44). – P.39-42.

5. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource / D.A. Filimonov [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. – № 50 (3). – P. 444-457.
6. Lamiridosins, hepatitis C virus entry inhibitors from Lamium album. / H. Zhang [et al.] // J Nat Prod. – 2009. – № 72(12). – P. 58-62.
7. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource / D.A. Filimonov [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. – № 50 (3). – P. 444-457.
8. Determination of Some Isoquinoline Alkaloids in Extracts Obtained from Selected Plants of the Ranunculaceae, Papaveraceae and Fumarioideae Families by Liquid Chromatography and In Vitro and In Vivo Investigations of Their Cytotoxic Activity / Misiurek J [et al.] // Molecules. – № 208(8). – P.23-33.
9. PASS online [Электронный ресурс]. – Режим доступа: way2drug.com/passonline.html, свободный. – (дата обращения: 06.10.2023).

РЕПРЕССИЯ МИКРОРНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СНИЖЕНИЮ ПРИСТУПНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Тимченко Е.Е.[1], Якимов А.М.[2], Парамонова А.И.[3], Васильева А.А.[4]

1. Младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики
2. Лаборант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО
3. Младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики
4. Лаборант лаборатории медицинской генетики

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, эпилепсией страдает более 50 миллионов человек во всем мире [1]. Эпилепсия — хроническое неврологическое заболевание, обусловленное различными факторами и характеризующееся рецидивирующей, эпизодической и временной дисфункцией центральной нервной системы, возникающей в результате чрезмерной синхронной активности нейронов головного мозга [2]. На эпилепсию приходится более 0,5% глобального бремени болезней — интегрального показателя лет жизни, утраченных вследствие преждевременной смертности, и лет, прожитых в состоянии неполноценного здоровья, на определенный момент времени [3]. В частности, в России частота встречаемости эпилепсии от 1,1 до 8,9 случаев на 1000 человек. Кроме того, более чем у 30% больных эпилепсия прогрессирует в фармакорезистентную форму, что приводит к тяжелым медицинским, экономическим и социальным последствиям как для самих пациентов и их родственников, так и для общества в целом [4]. Фармакорезистентная эпилепсия определяется Международной лигой борьбы с эпилепсией (ILAE) как неспособность адекватных испытаний двух переносимых, правильно подобранных и используемых схем противоэпилептических препаратов (как в виде монотерапии, так и в комбинации) для достижения устойчивой ремиссии от приступов [5].

Эпилепсия приводит к ряду тканевых, клеточных и молекулярных перестроек, возникающих в результате приступной активности, а также процессов нейровоспаления, нейродегенерации, глиоза и т.д. [6]. Эпилептогенная активность сопровождается множественными изменениями генной экспрессии в тканях головного мозга, что приводит к масштабной дисрегуляции метаболизма нейрональных и окружающих глиальных клеток [7]. Почти все механизмы транскрипционной и посттранскрипционной регуляции функционируют аномально при эпилепсии, включая классические транскрипционные факторы и эпигенетические модификации [8]. МикроРНК нервной системы участвуют в регуляции воспалительных процессов, некроза и апоптоза нейронов, роста дендритов, переформирования патологических нейронных сетей, пролиферации глиальных клеток, формирования эпилептогенных сетей, нарушения высвобождения нейромедиаторов и функций рецепторов [9].

Изучение роли микроРНК в патогенезе мезиальной височной эпилепсии и фармакорезистентности, разработка и валидация биомаркеров на их основе для объективации характера патологического процесса на его различных стадиях, прогнозирование течения болезни являются актуальными задачами современной неврологии.

Несмотря на то, что в настоящее время накоплен большой объем данных об изменениях эпигенетической регуляции у пациентов с эпилепсией, сведения об аберрантной экспрессии микроРНК достаточно скудны и ограничиваются исследованием нескольких конкретных микроРНК, чья связь с патогенезом заболевания не указывается.

МикроРНК представляет собой эндогенный некодирующий ген, который играет роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [10]. Его основной механизм действия заключается в ингибировании экспрессии мРНК путем идентификации комплементарной рибонуклеотидной последовательности в 3'-нетранслируемой области (UTR) целевой информационной РНК (мРНК). Каждая микроРНК может соответствовать мРНК, кодируемой сотнями генов одновременно [11]. Большинство микроРНК демонстрируют строго регулируемые паттерны экспрессии, обычно ткане-специфичные или даже клеточно-специфичные, что подчеркивает важность микроРНК во времени, пространстве и стадиях развития конкретных паттернов экспрессии генов [12]. МикроРНК нервной системы образуют сложную генную регуляторную сеть, которая содержит не только нормальную физиологическую регуляторную информацию, но и обширную нейробиологическую информацию, связанную с неврологическими заболеваниями [13].

На сегодняшний день был проведен ряд исследований, касающихся паттернов экспрессии микроРНК у пациентов с височной эпилепсией и на модельных животных. Так, например, были исследованы уровни экспрессии микроРНК MiR-15a-5p в образцах сыворотки пациентов с височной эпилепсией [14]. Эксперименты продемонстрировали снижение экспрессии MiR-15a-5p в сыворотке.

Другой эксперимент на крысиной модели эпилепсии [15] показал, что miR-21-5p может связываться со STAT3. Экспрессия каспазы-3 и Bax была выше, а экспрессия Bcl-2 была ниже у животных, получавших ингибитор miR-21-5p. Ингибитор miR-21-5p также приводил к потере нейронов гиппокампа и индукции апоптоза в этих клетках, тогда как подавление экспрессии STAT3 приводило к противоположным эффектам. Более того, уровни IL-6 были выше у тех, кто получал ингибитор miR-21-5p. Следовательно, miR-21-5p способна подавлять экспрессию STAT3, снижать уровни IL-6 и уменьшать потерю нейронов гиппокампа, тем самым защищая нейроны гиппокампа от ухудшающихся эффектов эпилепсии.

В другом исследовании на крысах с эпилепсией [16] было продемонстрировано повышение уровней miR-103a и GFAP, большее количество апоптотических нейронов, снижение регуляции BDNF и уменьшение количества выживших нейронов в тканях гиппокампа крыс с эпилепсией. Подавление miR-103a привело к снижению регуляции GFAP, повышению регуляции BDNF и уменьшению количества апоптотических нейронов при одновременном увеличении доли выживших нейронов. Кроме того, было показано, что miR-27a-3p сверхэкспрессируется в клетках гиппокампа крыс с эпилепсией и в нейронах, обработанных каиновой кислотой [17].

Также [18] было выявлено снижение экспрессии микроРНК miR-139-5p в сыворотке пациентов с рефрактерной эпилепсией, и ее взаимосвязь с наблюдаемой повышенной экспрессией белка MRP1 (белок множественной лекарственной устойчивости 1). Тот же паттерн экспрессии был обнаружен в образцах мозга крыс с моделями рефрактерной эпилепсии. Функциональные исследования подтвердили, что на MRP1 воздействует miR-139-5p.

miR-132 является одной из наиболее часто активируемых микроРНК в моделях височной эпилепсии на животных. Эта микроРНК может влиять на функции как нейронов [19],

так и глиальных клеток [20]. Было обнаружено, что экспрессия miR-132 повышена в клетках гиппокампа людей и крыс, страдающих эпилепсией, главным образом, в глиальных клетках.

miR-146a — еще одна микроРНК, уровень экспрессии которой повышается при эпилепсии. Эксперименты на крысиной модели показали усиление экспрессии miR-146a в тканях гиппокампа [21]. Нокдаун miR-146a значительно улучшил повреждение нейронов и апоптоз клеток в гиппокампе крыс, снизил экспрессию MDA, IL-1β, IL-6 и IL-18 и повысил уровни СОД в этой ткани. Другое исследование также продемонстрировало высокие уровни miR-146a в модели эпилепсии, индуцированной литий-пилокарпином [22]. Сайленсинг miR-146 привел к снижению уровней IL-1β, IL-6 и TNF-α. Более того, экспрессия P-gp и p-P65/P65 снизилась после подавления miR-146a, тогда как экспрессия Bcl-2/Bax увеличилась после этого вмешательства.

miR-181a — еще одна микроРНК с повышенным уровнем экспрессии при эпилепсии. Ее ингибирование привело к защитному эффекту против эпилепсии, уменьшению апоптоза и снижению активации микроглии и астроцитов за счет повышения регуляции SIRT1 [23]. Более того, ее подавление ограничивает апоптоз в нейронах гиппокампа [24].

Что касается фармакорезистентности, то об ассоциации микроРНК с рефрактерностью имеется ряд данных, в числе которых сообщалось о miR-34c-5p [25]. Ее экспрессия также снижалась у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. А также было показано ее взаимодействие с HMGB1 и IL-1β, была предположена связь данной микроРНК с нейровоспалением, сопровождающим эпилептогенную активность. Снижение miR-153 также фиксировалось в плазме пациентов с рефрактерной эпилепсией [26].

Было обнаружено, что несколько микроРНК потенциально могут применяться в качестве диагностических или прогностических маркеров при эпилепсии. Например, miR-15a-5p имеет диагностическую силу 0,908 с чувствительностью 82,5% и специфичностью 88,1% при диагностике височной эпилепсии [14]. Было обнаружено, что экспрессия miR-134 снижается у пациентов с мезиальной височной эпилепсией, но не у пациентов с фокальной кортикальной дисплазией по сравнению со здоровыми субъектами. miR-134 могла отделить пациентов с мезиальной височной эпилепсией от контрольной группы с диагностической силой 0,75. Этот результат был подтвержден на независимой когорте пациентов с мезиальной височной эпилепсией, включая как рефрактерных, так и чувствительных к лечению пациентов. Поэтому miR-134 была предложена в качестве маркера мезиальной височной эпилепсии независимо от реакции на противоэпилептические препараты или наличия МРТ-признаков склероза гиппокампа.

Полное исследование мирнома также проводилось в ряде экспериментов. Так, сообщалось об эксперименте по полному профилированию микроРНК у пациентов с мезиальной височной эпилепсией и склерозом гиппокампа в сравнении с посмертным контролем [27]. В совокупности это исследование идентифицировало и подтвердило 20 микроРНК с измененной экспрессией в эпилептическом гиппокампе человека; у 19 микроРНК наблюдалась повышенная активность и одна пониженная у пациентов с mTLE+HS. Девять из этих микроРНК ранее не были связаны с эпилепсией, а 19 аберрантно экспрессируемых микроРНК потенциально регулируют мишени и пути, связанные с эпилепсией (такие как калиевые каналы, γ-аминомасляная кислота, передача сигналов нейротрофинов и наведение аксонов).

Существует также ряд исследований по блокированию экспрессии микроРНК. Так, например, проводился сайленсинг микроРНК miR-146a [28] в модели эпилепсии на крысах. В ходе исследования было продемонстрировано снижение патологического повреждения головного мозга у крыс с репрессированной экспрессией miR-146a, а также снижение экспрессии ряда белков, таких как: HMGB1, TLR4, NF-κB and P-gp, MRP1.

В другом исследовании блокировалась микроРНК miR-155-5p [29] в модели эпилепсии на крысах. Интраназальная доставка антагомира miR-155-5p увеличивала процент животных без индуцированных судорог на 20%, увеличивала латентный период до генерализованных судорог и уменьшала тяжесть судорог. Кроме того, лечение антагомиром миР-155-5p облегчало повреждение гиппокампа и уменьшало экспрессию типичных модуляторов воспаления (TNF-α, IL-1β и IL-6).

Блокирование экспрессии miR-203 [30] восстанавливало уровни глицинового рецептора-β (GLRB) в гиппокампе у мышей с эпилепсией, чья экспрессия, как считалось, подавлялась данной микроРНК. Также снижалась частота эпилептических приступов у мышей с индуцированной эпилепсией.

В заявленной области исследования ведутся во всем мире, однако исследований, воспроизводящих предлагаемый проект, на данный момент в научной литературе не описано. Проводящиеся на данный момент исследования нацелены в массе на анализ экспрессии одной микроРНК или группы из нескольких микроРНК, чей выбор в редких случаях обоснован. Широкомасштабные мирномные исследования единичны и ограничены одной формой эпилепсии, одним типом образца, также отсутствует группа сравнения, что необходимо для выбора специфичных маркеров заболевания. Выбор микроРНК для таргетного сайленсинга обосновывается либо предыдущими исследованиями по экспрессии, либо предположениями о потенциальной роли микроРНК в патогенезе заболевания. В нашем проекте мы предлагаем найти специфичные и дифференциально-экспрессируемые микроРНК, а также мРНК для установления взаимосвязи и корреляции между их паттернами экспрессии. Потому поиск мишени для сайленсинга будет экспериментально обоснован.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель исследования: создание антагомира дифференциально-экспрессируемой для височной эпилепсии микроРНК для снижения тяжести и частоты приступной активности.

Для достижения данной цели планируется реализовать ряд задач:

1. Создание модели височной эпилепсии на мышах.

Для решения поставленной задачи предлагается набор нескольких когорт мышей: экспериментальная когорта и контрольная когорта. Введение хемоконвульсантов (Пентилен-тетразол либо литий-пилокарпин) в брюшину когорте экспериментальных мышей для индукции эпилептического статуса. После чего предполагается забор биоматериала для исследования в различные временные этапы: сразу после индуцированного статуса, через несколько дней после статуса, после первого спонтанного приступа в экспериментальной когорте, а также в контрольной когорте через такие же временные промежутки.

2. Выделение мРНК и микроРНК из биоматериала для дальнейших исследований.
3. Секвенирование мРНК и микроРНК, выделенных из экспериментальной и контрольной когорты для оценки уровней экспрессии.
4. Выявление дифференциально-экспрессирующихся мРНК и микроРНК в экспериментальной когорте в сравнении с контролем.
5. Выявление взаимосвязи аберрантных паттернов экспрессии микроРНК и мРНК для установления роли микроРНК в регуляции генной экспрессии. Путем выравнивания прочтений микроРНК на мРНК.
6. Выявление наиболее значимых для патогенеза дифференциально-экспрессируемых микроРНК
7. Валидация аберрантной экспрессии методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

8. Дизайн последовательности антагомира для репрессии наиболее значимых микроРНК, синтез последовательности антагомира.
9. Создание модели височной эпилепсии на мышах и введение антагомира с использованием стереотакса в височную область мозга на разных этапах эпилептогенеза: в острой фазе, латентной фазе и хронической фазе.
10. Анализ поведенческих особенностей животных с введенным антагомиром.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

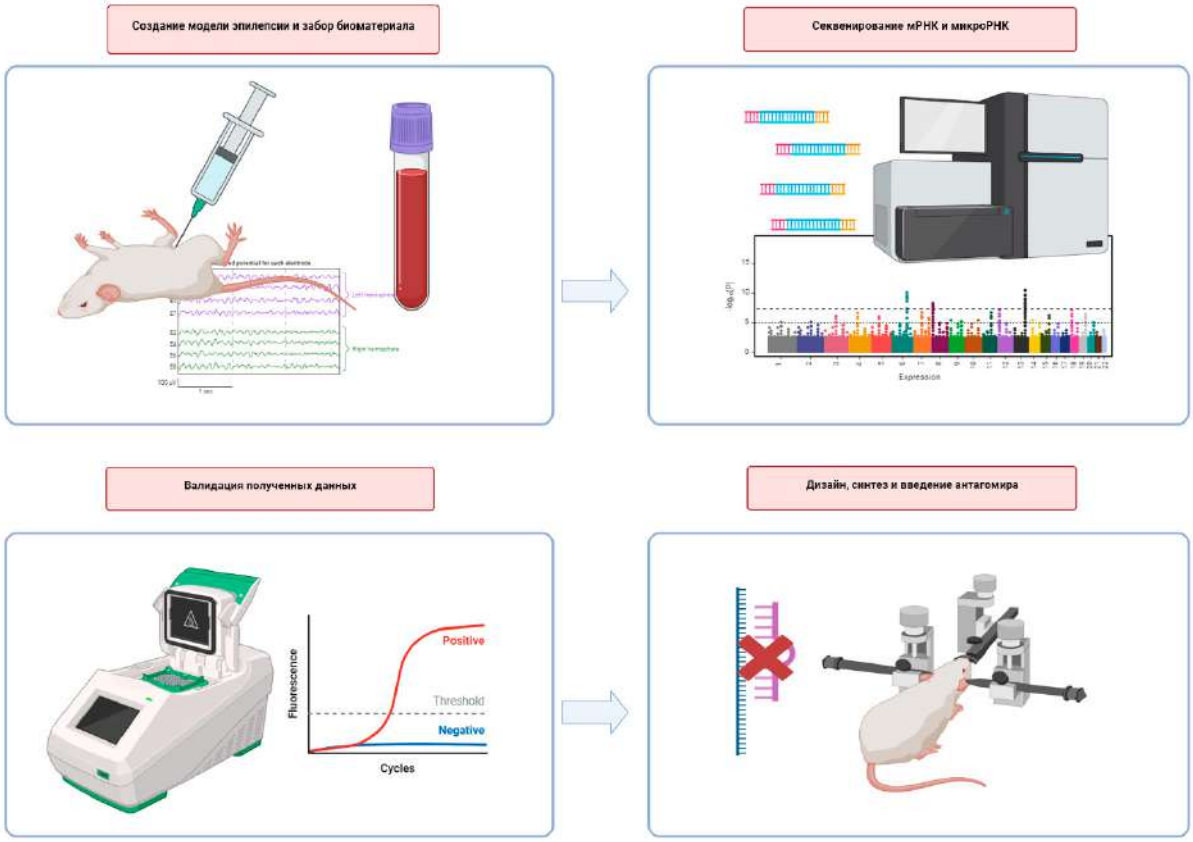


Рисунок 1 — Дизайн исследования

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный проект направлен на решение фундаментальной и практической задачи. В качестве фундаментальных результатов предполагается исследование роли микроРНК на патогенез височной эпилепсии, их роль в регуляции экспрессии ряда генов, определение наиболее значимых мишеней микроРНК. В качестве практического результата предполагается создание прототипа терапевтического средства на основе антагомира, избирательно блокирующего экспрессию таргетной микроРНК, вовлеченной в эпилептогенную активность, что, согласно нашей гипотезе, снизит ущерб от синхронной активности нейронов головного мозга на гиппокамп и приведет к снижению частоты и тяжести приступов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Epilepsy: a public health imperative / World Health Organization 2019
2. Robert S. Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, Alicia Bogacz, J. Helen Cross, Christian E. Elger, Jerome Engel Jr, Lars Forsgren, Jacqueline A. French, Mike Glynn, Dale C. Hesdorffer, B.I. Lee, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshe, Emilio Perucca, Ingrid E. Scheffer, Torbjorn Tomson, Masako Watanabe, and Samuel Wiebe A practical clinical definition of epilepsy / Epilepsia, 55(4):475–482, 2014 doi: 10.1111/epi.12550
3. Ingrid E. Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B. Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshe, Douglas R. Nordli, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson, Samuel Wiebe, Yue-Hua Zhang, and Sameer M. Zuber - ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / Epilepsia, 58(4):512–521, 2017 doi: 10.1111/epi.13709
4. Sheng, J., Liu, S., Qin, H., Li, B., & Zhang, X. (2017). Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. Current Neuropharmacology, 16(1). doi:10.2174/1570159x1566617050412
5. Patrick Kwan, Alexis Arzimanoglou, Anne T. Berg, Martin J. Brodie, W. Allen Hauser, Gary Mathern, Solomon L. Moshe´, Emilio Perucca, Samuel Wiebe, and Jacqueline French - Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / Epilepsia, 51(6):1069–1077, 2010 doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
6. Zaitsev, A.V.; Khazipov, R. Molecular and Cellular Mechanisms of Epilepsy. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 12415. https://doi.org/10.3390/ijms241512415
7. Pfisterer, U., Petukhov, V., Demharter, S. et al. Identification of epilepsy-associated neuronal subtypes and gene expression underlying epileptogenesis. Nat Commun 11, 5038 (2020). https://doi.org/10.1038/s41467-020-18752-7
8. Henshall, D. C., & Kobow, K. (2015). Epigenetics and Epilepsy. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, a022731. doi:10.1101/cshperspect.a022731
9. Brennan, G. P., & Henshall, D. C. (2018). microRNAs in the pathophysiology of epilepsy. Neuroscience Letters, 667, 47–52. doi:10.1016/j.neulet.2017.01.017
10. O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. Frontiers in Endocrinology, 2018, 9. [http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00402]
11. John, B., Enright, A. J., Aravin, A., Tuschl, T., Sander, C., & Marks, D. S. (2004). Human MicroRNA Targets. PLoS Biology, 2(11), e363. doi:10.1371/journal.pbio.0020363
12. Doench, J. G. (2004). Specificity of microRNA target selection in translational repression. Genes & Development, 18(5), 504–511. doi:10.1101/gad.1184404
13. Keita Tsujimura, Chapter 17 - MicroRNAs in neurological diseases, Editor(s): Junjie Xiao, MicroRNA, Academic Press, 2022, Pages 317-329. [https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89774-7.00002-9
14. Li, N., Pan, J., Liu, W. et al. MicroRNA-15a-5p serves as a potential biomarker and regulates the viability and apoptosis of hippocampus neuron in children with temporal lobe epilepsy. Diagn Pathol 15, 46 (2020). [https://doi.org/10.1186/s13000-020-00944-w
15. Zhang X, Li X, Li B, Sun C, Zhang P. miR-21-5p protects hippocampal neurons of epileptic rats via inhibiting STAT3 expression. Adv Clin Exp Med. 2020 Jul;29(7):793-801. [http://dx.doi.org/10.17219/acem/121929. PMID: 32745381

16. Zheng, P., Bin, H. & Chen, W. Inhibition of microRNA-103a inhibits the activation of astrocytes in hippocampus tissues and improves the pathological injury of neurons of epilepsy rats by regulating BDNF. Cancer Cell Int 19, 109 (2019). [https://doi.org/10.1186/s12935-019-0821-2
17. Lu J, Zhou N, Yang P, Deng L, Liu G. MicroRNA-27a-3p Downregulation Inhibits Inflammatory Response and Hippocampal Neuronal Cell Apoptosis by Upregulating Mitogen-Activated Protein Kinase 4 (MAP2K4) Expression in Epilepsy: In Vivo and In Vitro Studies. Med Sci Monit. 2019 Nov 11;25:8499-8508. [http://dx.doi.org/10.12659/MSM.916458]
18. Wang L, Song L, Chen X, Suo J, Ma Y, Shi J, Liu K, Chen G. microRNA-139-5p confers sensitivity to antiepileptic drugs in refractory epilepsy by inhibition of MRP1. CNS Neurosci Ther. 2020 Apr;26(4):465-474. [http://dx.doi.org/10.1111/cns.13268
19. Yuan, J., Huang, H., Zhou, X., Liu, X., Ou, S., Xu, T. et al. MicroRNA-132 Interact with p250GAP/Cdc42 Pathway in the Hippocampal Neuronal Culture Model of Acquired Epilepsy and Associated with Epileptogenesis Process. Neural Plasticity, 2016, 1–14. [http://dx.doi.org/10.1155/2016/5108489
20. Korotkov A, Broekaart DWM, Banchaewa L, Pustjens B, van Scheppingen J, Anink JJ, Baayen JC, Idema S, Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E. microRNA-132 is overexpressed in glia in temporal lobe epilepsy and reduces the expression of pro-epileptogenic factors in human cultured astrocytes. Glia. 2020 Jan;68(1):60-75. [http://dx.doi.org/10.1002/glia.23700]
21. Huang, H., Cui, G., Tang, H. et al. Silencing of microRNA-146a alleviates the neural damage in temporal lobe epilepsy by down-regulating Notch-1. Mol Brain 12, 102 (2019). [https://doi.org/10.1186/s13041-019-0523-7
22. Wu DM, Zhang YT, Lu J, Zheng YL. Effects of microRNA-129 and its target gene c-Fos on proliferation and apoptosis of hippocampal neurons in rats with epilepsy via the MAPK signaling pathway. J Cell Physiol. 2018 Sep;233(9):6632-6643. [http://dx.doi.org/10.1002/jcp.26297
23. Kong H, Wang H, Zhuo Z, Li Z, Tian P, Wu J, Liu J, Chen Z, Zhang J, Luo Q. Inhibition of miR-181a-5p reduces astrocyte and microglia activation and oxidative stress by activating SIRT1 in immature rats with epilepsy. Lab Invest. 2020 Sep;100(9):1223-1237. [http://dx.doi.org/10.1038/s41374-020-0444-1
24. Ren L., Zhu R., Li X. Silencing miR-181a produces neuroprotection against hippocampus neuron cell apoptosis post-status epilepticus in a rat model and in children with temporal lobe epilepsy //Genet Mol Res. – 2016. – Т. 15. – №. 1. – С. 1-11
25. Fu M, Tao J, Wang D, Zhang Z, Wang X, Ji Y, Li Z. Downregulation of MicroRNA-34c-5p facilitated neuroinflammation in drug-resistant epilepsy. Brain Res. 2020 Dec 15;1749:147130. [http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147130
26. Li, Y., Huang, C., Feng, P. et al. Aberrant expression of miR-153 is associated with overexpression of hypoxia-inducible factor-1α in refractory epilepsy. Sci Rep 6, 32091 (2016). [https://doi.org/10.1038/srep32091]
27. Bencurova P, Baloun J, Musilova K, Radova L, Tichy B, Pail M, Zeman M, Brichtova E, Hermanova M, Pospisilova S, Mraz M, Brazdil M. MicroRNA and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Whole miRNome profiling of human hippocampus. Epilepsia. 2017 Oct;58(10):1782-1793. [http://dx.doi.org/10.1111/epi.13870
28. H.-L. Zhang, Y.-H. Lin, Y. Qu, Q. Chen The effect of miR-146a gene silencing on drug-resistance and expression of protein of P-gp and MRP1 in epilepsy / European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2018. - 22: 2372-2379

29. Zhou, X., Chen, J., Tao, H., Cai, Y., Huang, L., Zhou, H., … Li, K. (2020). Intranasal Delivery of miR-155-5p Antagomir Alleviates Acute Seizures Likely by Inhibiting Hippocampal Inflammation. Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 16, 1295–1307. doi:10.2147/ndt.s247677
30. Lee, ST., Jeon, D., Chu, K. et al. Inhibition of miR-203 Reduces Spontaneous Recurrent Seizures in Mice. Mol Neurobiol 54, 3300–3308 (2017). https://doi.org/10.1007/s12035-016-9901-7

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И ЛОКАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА ПО ИНФОРМАЦИОННО-ЗНАЧИМЫМ СИМПТОМАМ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Тригубенко Р.А.[1], Портенко Е.Г.[2]

1. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оториноларингологии
2. Доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика аллергического и неаллергического фенотипов ринита базируется на результатах специфического аллергологического обследования – кожного тестирования с растворами аллергенов (прик-тесты), назальных провокационных тестов и определении аллерген-специфических иммуноглобулинов Е (IgE) в сыворотке крови [1,2]. Положительные результаты тестов и наличие специфических IgE свидетельствуют об аллергическом рините (АР), тогда как у пациентов с неаллергическим ринитом результаты этих исследований отрицательные [1,3,4]. Однако у части обследуемых наблюдается фенотип ринита, не вписывающийся в классическую дихотомию аллергический/неаллергический ринит, называющийся локальным аллергическим ринитом (ЛАР) [5]. ЛАР – фенотип ринита, при котором диагноз основан только на клинических симптомах и положительном назальном провокационном тесте с одним или несколькими ингаляционными аллергенами, при отсутствии положительных кожных проб и IgE-антител в сыворотке крови к аллергенам [6]. Заболевание часто начинается в детстве и быстро прогрессирует в сторону клинического ухудшения и присоединения сопутствующей патологии [7]. Своевременная диагностика ЛАР позволит вовремя начать лечение, предотвратить прогрессирование заболевания и развитие осложнений.

Золотым стандартом диагностики ЛАР является назальный провокационный тест, поскольку он демонстрирует оптимальную чувствительность и специфичность [7,8,9]. С другой стороны, это трудоемкая процедура, требующая технических ресурсов и обученного персонала [7]. Провокационный тест имеет свои противопоказания и ограничения, которые нужно учитывать при назначении подобных методов диагностики. К ним относятся: беременность, острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации, психические расстройства и расстройства поведения, обострение аллергических заболеваний. Создание мобильного приложения, позволяющего рассчитать вероятность определенного фенотипа АР на основании жалоб, данных анамнеза и объективного статуса без необходимости в проведении дополнительных методов исследования, позволило бы врачу-оториноларингологу уже в процессе первичного обследования пациента установить верный диагноз и вовремя назначить оптимальную терапию.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея проекта – создание мобильного приложения с графическим интерфейсом пользователя на основе программы для ЭВМ с целью повышения эффективности дифференциальной диагностики аллергического ринита и локального аллергического ринита в процессе первичного обследования пациента и назначения наиболее оптимальных мероприятий, связанных с лечением заболевания.

Цель проекта – помощь врачам первичного звена здравоохранения, врачам-оториноларингологам и врачам-аллергологам в работе с задачами, связанными с принятием клинических решений относительно постановки верного диагноза.

Заключение.

Результаты исследования подтверждают целесообразность использования RFклассификатора для повышения эффективности дифференциальной диагностики аллергического и локального аллергического ринитов по информационно-значимым симптомам, имеющим диагностическое значение в категориях «Жалобы», «Анамнез» и «Объективный статус». RFклассификатор может быть использован врачами как помощник в сомнительных диагностических случаях на первичном приеме.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Allergicheskii rinit: klinicheskie rekomendatsii / Emel'yanov A.V. [i dr.]; pod redaktsiei A.S. Lopatina i V.V. Shilenkovoi. – SPb.: Skifiya-print; M.: Profmedpress, 2022. – 66 s. (In. Russ.) [Аллергический ринит: клинические рекомендации / Емельянов А.В. [и др.]; под редакцией А.С. Лопатина и В.В. Шиленковой. – СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2022. – 66 с.]
2. Augé J, Vent J, Agache I, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. Allergy. 2018;73(8):1597-1608. doi:10.1111/all.13416
3. Roberts G, Ollert M, Aalberse R, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. Allergy. 2016;71(11):1540-1551. doi:10.1111/all.12939
4. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2017;72(11):1657-1665. doi:10.1111/all.13200
5. Eguiluz-Gracia I, Pérez-Sánchez N, Bogas G, Campo P, Rondón C. How to Diagnose and Treat Local Allergic Rhinitis: A Challenge for Clinicians. J Clin Med. 2019;8(7):1062. Published 2019 Jul 19. doi:10.3390/jcm8071062
6. Rondón C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(6):1460-1467. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.032
7. Rondon C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study. Allergy. 2018;73(2):470-478. doi:10.1111/all.13272
8. Rondón C, Eguiluz-Gracia I, Campo P. Is the evidence of local allergic rhinitis growing?. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018;18(4):342-349. doi:10.1097/ACI.0000000000000456
9. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, et al. Local allergic rhinitis: Implications for management. Clin Exp Allergy. 2019;49(1):6-16. doi:10.1111/cea.13192
10. Luis P K, Villi R Postroenie sistem mashinnogo obucheniya na yazyke Pyton. 2-e izdanie / per. S angl. Slinkin A. A. – M.: DMK Press, 2016. – 302 s.: il. (In Russ.) [Луис П.К.,

Вилли Р. Построение систем машинного обучения на языке Pyton. 2-е издание / пер. С англ. Слинкин А. А. – М.: ДМК Пресс, 2016. – 302 с.: ил.]
11. Ramsudar B., Istman P., Uolters P., Pande V. Glubokoe obuchenie v biologii i meditsine / per. s ang. V.S. Yatsenkova. – M.: DMK Press, 2020. – 200 s.: il. (In Russ.) [Рамсудар Б., Истман П., Уолтерс П., Панде В. Глубокое обучение в биологии и медицине / пер. с анг. В.С. Яценкова. – М.: ДМК Пресс, 2020. – 200 с.: ил.]
12. Crisci C., Ghattas B., Perera G. A review of supervised machine learning algorithms and their applications to ecological data // Ecological Modelling, 2012. (240). P. 113–122. doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2012.03.001
13. Rashka Sebast'yan, Mirdzhalili Vakhid. Python i mashinnoe obuchenie: mashinnoe i glubokoe obuchenie s ispol'zovaniem Python, scikit-learn i TenzorFlow 2, 3-e izd.: Per. angl. – SPb.: OOO "Dialektika", 2020. – 848 s. (In Russ.) [Рашка Себастьян, Мирджалили Вахид. Python и машинное обучение: машинное и глубокое обучение с использованием Python, scikit-learn и TenzorFlow 2, 3-е изд.: Пер. англ. – СПб.: ООО "Диалектика", 2020. – 848 с.]
14. Elbon Kris. Mashinnoe obuchenie s ispol'zovaniem Python. Sbornik retseptov: Per. s angl. – SPb.: BKhV-Peterburg, 2019. – 384 s. (In Russ.) [Элбон Крис. Машинное обучение с использованием Python. Сборник рецептов: Пер. с англ. – СПб.: БХВ-Петербург, 2019. – 384 с.]
15. Patra A., Singh D. A Survey Report on Text Classification with Different Term Weighing Methods and Comparison between Classification Algorithms // International Journal of Computer Applications. 2013. № 7 (75). P. 14–18. doi.org/10.5120/13122-0472

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Трифонова Е.И.[1], Самойлова Ю.Г.[2], Фомина С.В.[3], Кошмелева М.В.[4], Качанов Д.А.[5], Юн В.Э.[6], Гаун М.С.[6]

1. Аспирант, ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии;

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии;

3. Кандидат медицинских наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики;

4. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии;

5. Ординатор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии;

6. Аспирант, ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это хроническое социально-значимое заболевание, которое занимает одно из ведущих мест среди глобальных проблем в области здравоохранения 21 века, включая сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа, СД1). По данным IDF заболеваемость СД среди детей и подростков в возрасте до 14 лет в общемировой популяции составляет около 652 млн человек, а количество впервые выявленного СД 1 типа за 2021 года составило около 108 тыс. человек [1]. По данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, в РФ общая численность пациентов с СД на 01.01.2022 составила 4 871 863 (3,35% населения РФ), из них СД 1 типа – 5,6% (271,4 тыс.) [2]. В Томской области, согласно данным реестра пациентов с сахарным диабетом, на 1 января 2023 года количество детей с диагнозом СД1 составило 359 человек.

Несмотря на интенсивную заместительную гормональную терапию посредством инсулинотерапии с помощью шприц-ручек или через помпу, контроль гликемии с использованием самых современных средств контроля, СД сопровождается хронической гипергликемией, в результате которой развивается эндотелиальная дисфункция, прежде всего инсулиннезависимых тканей (нервная ткань, сосуды сетчатки глаза, сосуды почек).

Одним из ранних осложнений СД является диабетическая ретинопатия (ДР), которая является ведущей причиной развития слепоты среди детей и подростков, в также преимущественно взрослого населения. Подсчитано, что слепота у больных СД развивается в 25 раз чаще, чем в среднем в популяции. Особенность течения ДР заключается в ее «коварном» развитии. Пациентов с ДР долгое время ничего не беспокоит, она прогрессирует безболезненно и малосимптомно. Только с течением времени проявляется первый признак заболевания – ухудшение четкости зрения, из-за чего ретинопатию чаще всего выявляют уже на пролиферативной, т.е. самой поздней стадии болезни.

К значимым факторам развития относят длительность СД, уровень гликемического контроля, показатели липидного спектра. Потеря зрения обусловлена рядом изменений, в первую очередь развитием макулярного отека за счет повышенной проницаемости сосудов

и изменением перфузии капилляров. Вторым по частоте фактором является при пролиферативной форме ДР (ПДР) образование новых кровеносных сосудов с мелкими кровоизлияниями, с сокращением фиброзной ткани и последующей тракционной отслойкой сетчатки и гемофтальмом. Все эти изменения сетчатки сопровождаются повреждением и гибелью нейронов- и потерей зрения.

Обследование пациентов с сосудистыми осложнениями включает широкий спектр исследований с различной чувствительностью, специфичностью и точностью, но не все пациенты внимательно относятся к своему здоровью и регулярному посещению врачей. По результатам международного проекта для лечения ДР «Барометр ДР» стало ясно, что, несмотря на распространенные среди пациентов с СД опасения по поводу потери зрения, многие недостаточно информированы о глазных осложнениях СД, не проходят офтальмологические осмотры с должной регулярностью и посещают окулиста уже на поздних стадиях ДР [3]. Около 16% респондентов никогда не обсуждали с врачом глазные осложнения СД до тех пор, пока не появились симптомы. Как показывает практика, многокомпонентные вмешательства позволяют достичь более высоких показателей приверженности скринингу [4]. На данный момент остро стоит вопрос о регулярном скрининге пациентов с помощью современных методов, которые смогли бы верифицировать признаки диабетической ретинопатии на доклинической стадии.

Необходимость выявления на доклинической стадии очевидна, с точки зрения возможности раннего терапевтического вмешательства и, следовательно, предотвращения терминальных осложнений ДР, в частности, развития слепоты, влекущих раннюю инвалидизацию и высокую заболеваемость.

В диагностическом процессе ДР используют офтальмоскопию, биомикроскопию, ретинальные фотографии, ультразвуковые исследования, оптическую когерентную томографию (ОКТ), флуоресцентную ангиографию глазного дна (ФАГ) с целью оценки глазного дна, состояния ретинальных сосудов.

В настоящее время в стандарт диагностики ДР при СД1 у детей и подростков типа входят: консультация врача-офтальмолога, включающая визиометрию, биомикроскопию глазного дна, офтальмоскопию при расширенном зрачке и биомикрофотографию глазного дна с использованием фундус-камеры [5], которая проводится через пять лет после дебюта заболевания с частотой один раз в год до возникновения ДР.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы будут внедрены в лечебный процесс и организацию медицинской помощи населению кабинетов профилактики и ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в учебный процесс кафедр педиатрии с курсом эндокринологии, факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, офтальмологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка нового алгоритма предиктивной диагностики диабетической ретинопатии будет способствовать ее раннему выявлению ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте, которая приведет к коррекции лечебно-профилактических мероприятий. Полученные данные помогут создать стандартизированный алгоритм диагностики ретинопатии, который можно будет использовать в рутинной клинической практике эндокринологу, офтальмологу, педиатру.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Дом et al. Атлас диабета IDF 2021 | Атлас диабета IDF [Electronic resource]. URL: https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/.
2. Динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета в Российской Федерации за период 2017-2021 гг. [Electronic resource]. URL: https://www.researchgate.net/publication/363683721_Dinamika_epidemiologiceskih_pokazatelej_saharnogo_diabeta_v_Rossijskoj_Federacii_za_period_2017-2021gg .
3. The Diabetic Retinopathy Barometer Report Global Findings. (Electronic resource). URL: https://drbarometer.com/docs/default-source/dr-barometer-study-finding-documents/drbarometer_global_report.pdf?sfvrsn=694f259f_2).
4. Zhang X. et al. Effectiveness of Interventions to Promote Screening for Diabetic Retinopathy // Am. J. Prev. Med. Elsevier, 2007. Vol. 33, № 4. P. 318–335.
5. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей [Electronic resource]. 2022. URL: https://www.endocrincentr.ru/ .
6. Киселева Т.Н. et al. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза: 3 // Российский Офтальмологический Журнал. 2018. Vol. 11, № 3. P. 84–94.
7. Бабаева Д.Б., Шишкин М.М., Файзрахманов Р.Р., Коновалова К.И. Витреопапиллярный тракционный синдром у пациентов с диабетической ретинопатией: возможные причины: 9 (110) // Практическая Медицина. Россия, Казань: Общество с ограниченной ответственностью «Практика», 2017. Vol. 2, № 9 (110). P. 29–31.
8. Нероев В.В. et al. Ассоциации нарушений функциональной активности сетчатки, метаболических и гемодинамических изменений у больных сахарным диабетом без признаков ретинопатии. // Российский Офтальмологический Журнал. 2013. Vol. 6, № 1.

РАЗРАБОТКА НОВОГО АЛГОРИТМА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРОКАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт

Проектная команда: Тягушева Е.Н., Власова Т.И.[1], Науменко Е.И.[2]

1. Профессор, доктор медицинских наук
2. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Развитие сердечно-сосудистых нарушений у новорожденных может быть обусловлено повреждением церебральных экстракардиальных механизмов сердечно-сосудистой регуляции при отсутствии другой этиологии поражения сердца и сосудов - цереброкардиальный синдром (ЦКС) [1].

ЦКС — сложное, многофакторное, развивающееся состояние, встречающееся у доношенных и недоношенных новорожденных детей, имеющее различные этиологию и поражения структур головного мозга и сердечно-сосудистой системы (ССС), которое может приводить к нарушению сердечного ритма (НРС). Выявление, лечение, нейропротекция и мониторинг новорожденных с этим патологическим состоянием являются сложной задачей в клинической практике. Последние данные о том, как происходят сложные механизмы ЦКС, потенциальных прогностических биомаркерах стадии ЦКС и дальнейшем нейроповеденческом развитии находятся в центре внимания современной неонатологии, перинатологии и нейрофизиологии [2].

НСР (15%) стали занимать второе место среди ССС детского возраста после врожденных пороков сердца (ВПС). Первые полгода жизни является одним из критических периодов формирования аритмий. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа детей с аритмиями. Достоверных данных о распространенности и структуре НСР у детей первого года жизни нет. По результатам исследования, проведенного зарубежными учеными на большой выборке, распространенность аритмий составляет 25:100000 живорожденных детей [3].

За последние десятилетия обширные исследования установили сложную связь между нервной и сердечно-сосудистой системами. Стало очевидным, что нервная система играет решающую роль в поддержании сосудистого гомеостаза и регулировании физиологической функции кровеносных сосудов [4].

Ведущим положением в структуре заболеваемости новорожденных является нарушение ССС в результате гипоксии плода, оценивая, по данным источников, 30-60% детей, перенесших внутриутробную или перинатальную гипоксию [5]. Согласно исследованию Харламовой Н.В. [6], нарушение сердечного ритма и проводимости встречаются у 22-31% детей, которые перенесли внутриутробную гипоксию. Наиболее часто перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) сопровождается синусовой тахикардией, брадикардией и экстрасистолией.

Гипоксия плода и новорожденного занимает особое место среди повреждающих факторов ЦНС. Все формы кислородной недостаточности сопровождаются развитием биоэнергетической гипоксии, которая приводит к напряжению метаболических процессов организма. У новорожденных не всегда возможно объективно оценить состояние поражения ЦНС, поскольку очень часто тяжесть поражений не соответствует клиническим симптомам, особенно у недоношенных новорожденных детей. На сегодняшний день определение тяжести гипоксически-ишемических поражений ЦНС все еще очень актуально в современной медицине [7].

Перенесенная хроническая внутриутробная гипоксия в раннем неонатальном периоде вызывает изменение вегетативного статуса с преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), которая играет важную роль в регуляции физиологических процессов организма, как в нормальных, так и в патологических состояниях, посредством уравновешивающего действия симпатической нервной системы (СНС) [8]. Функция ВНС имеет решающее значение для перехода от внутриутробной к внеутробной жизни и связана с развитием нервной системы и нейропсихиатрическими последствиями в дальнейшей жизни [9].

Контроль за параметрами ВНС можно использовать для оценки изменений в ССС, так как состояние ВНС находится в связи с факторами сердечно-сосудистого риска. В настоящее время используют прямые и косвенные методы оценки активности ВНС. Прямые методы трудны в воспроизведении (количественное определение самих медиаторов и гормонов ВНС, их предшественников и метаболитов), поэтому в практике чаще используются косвенные методы оценки (исследование активности ферментов синтеза и дезактивации медиаторов и гормонов, показатели АД и ЧСС, изменения ЭКГ, ЭХО-КГ, ВСР) [13]. Регистрация ЭКГ и ЭХО-КГ позволяет выявить гипоксически опосредованные особенности становления электрофизиологических показателей миокарда в неонатальном периоде, нарушения реполяризации, вегетативного дисбаланса у недоношенных детей. В сегодняшней медицинской практике маркеры активности ВНС не используются рутинно в клинике детского кардиолога в связи с практическим отсутствием сравнительных данных относительно прогностической ценности показателей [10].

Одним из способов анализа функции ВНС является определение дисбаланса ВНС путем определения β-адренореактивности эритроцитарных мембран (β-АРМ) [11], локализованных на мембранах эффекторных клеток, при взаимодействии с которыми катехоламины изменяют биохимические процессы клеток мишеней – одного из важнейших звеньев нейрогуморальной регуляции [12]. Под влиянием длительной или сильной стимуляции катехоламинами количество и функциональное состояние адренорецепторов изменяется, и происходит их десенситизация [12].

Ишемическая гипоксия у новорожденных (ИГ) приводит к различной степени повреждения головного мозга, а незрелая ткань головного мозга особенно чувствительна к гипоксии. Гипоксическое повреждение головного мозга является распространенным и серьезным заболеванием нервной системы у новорожденных, как у доношенных, так и у недоношенных детей, и является одной из основных причин неонатальной смерти [13].

Наличие гипоксии в организме плода способствует развитию внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), которые отрицательно влияют на процессы адаптации сердечно-сосудистой системы. Кровоизлияние в зародышевый матрикс (герминальный, герминативный) – ВЖК – остается основной проблемой недоношенных детей во всем мире, ежегодно поражая около 20% детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ). ВЖК развивается у детей с экстремально низкой массы тела (ЭНМТ) в течение первых трех дней жизни. По мере выздоровления и взросления этих младенцев они часто имеют неврологические ос-

ложнения, включая гидроцефалию, церебральный паралич (ДЦП) и когнитивный дефицит, а также имеет место быть развитие НСР.

Не менее значимым фактором патогенеза НРС является прямое миокардиальное повреждение. В генезе поражения миокарда важную роль играет метаболический ацидоз, который негативно влияет на состояние эндотелия сосудов. В силу чего возникают условия, способствующие нарушению микроциркуляции органов, в том числе и миокарда [3].

Таким образом, оценка кардиальных и экстракардиальных факторов патогенеза НРС у новорожденных детей с ЦКС и выявление прогностической значимости каждого из них представляет особый интерес с позиции разработки подхода к мониторированию состояния, определению эффективности применяемых методов реабилитации, а также оценки прогноза данных пациентов.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пристальное внимание неонатологов направлено на поддержание адекватного функционирования ЦНС и ССС, как наиболее чувствительных к воздействию неблагоприятных факторов и уязвимых в процессах адаптации. Антенатальная и постнатальная частоты НСР составляет 5% и 20% соответственно. Диагностика аритмий у детей первого года жизни значительно затруднена в связи с неоднозначной клинической картиной, а также в связи с отсутствием возможности проведения современных высокотехнологичных методов исследования и функциональных проб. Поражение ЦНС однозначно влияет на работу внутренних органов в т.ч. ССС.

С учетом длительной или сильной стимуляции катехоламинами снижается количество рецепторов на мембране и меняется их функциональное состояние – проявление общебиологического явления десенситизации клеточной мембраны, в связи с этим необходимо более глубокое изучение активности симпатоадреналовой системы в развитии жизнеугрожающих аритмий.

Цель исследования: на основании изучения вегетативной дисфункции как экстракардиального фактора патогенеза НРС и его прогностической значимости у новорожденных детей с ЦКС разработать алгоритм оценки эффективности реабилитации новорожденных детей с цереброкардиальным синдромом.

Задачи исследования:

1. Дать оценку деструктурирующего влияния катехоламинов на мембранные структуры эритроцитов как маркера вегетативной дисфункции у новорожденных детей с ЦКС, определить гендерные отличия данных нарушений.

2. Выявить зависимость функционального состояния сердечно-сосудистой системы от адренореактивности мембран эритроцитов у новорожденных детей С ЦКС.

3. Определить прогностическое значение вероятных нарушений ритма сердца у новорожденных детей с ЦКС в зависимости от функциональной активности адренорецепторов эритроцитарных мембран и корреляционно сопряженных с ней клинико-лабораторных показателей.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые будет оценено состояние адренорецепторного аппарата клеток периферической крови, определяемое по адренорецепции мембраны клетки эритроцита, у новорожденных детей с ЦКС. Будут выявлены факторы, имеющие прогностическое значение в развитии жизнеугрожающих аритмий у новорожденных детей с цереброкардиальным синдромом,

на основании чего – сформирован алгоритм оценки эффективности реабилитации новорожденных с ЦКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе будет проведено исследование трех групп новорожденных детей (1 группа – исследуемая: доношенные новорожденные дети с нарушением ритма сердца и ЦИ: 1а-с ЦИ I-II ст., 1б-с ЦИ III ст.; 2 группа – сравнения: недоношенные новорожденные дети с нарушением ритма сердца и ВЖК: 2а-с ВЖК I-II ст., 2б-III-IV ст.; 3 группа – контроль: доношенные новорожденные дети без нарушения ритма сердца, ЦИ и ВЖК). В каждой группе будут рассмотрены гендерные различия.

На первом этапе исследования будет проведена комплексная оценка функционального состояния ССС у новорожденных детей выбранных групп. В схему обследования будут входить оценка перинатального анамнеза, традиционное физикальное обследование, консультация кардиолога, невролога и инструментальное обследование ЦНС и ССС (оценка данных электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях). Структурные и гемодинамические особенности сердца и магистральных сосудов изучаются методом эхокардиографии (ЭХО-КГ). Интерпретация данных будет проведена согласно нормативам детского возраста. Для оценки структур головного мозга-нейросонография (НСГ) и доплерографическое исследование церебральных сосудов. С целью оценки функционального состояния ЦНС будет проводиться электроэнцефалография (ЭЭГ).

Уровень адренорецепции мембран эритроцитов оценивается экспресс-методом с помощью набора реактивов «АРМ-АГАТ» (производственный выпуск ООО «Агат-Мед», Москва). Набор реагентов бета-АРМ-Агат предназначен для оценки уровня адренорецепции мембран эритроцитов в малом объеме венозной крови (0,2 мл) методом, основанном на изменении осмотической резистентности эритроцитов под влиянием β-адреноблокатора.

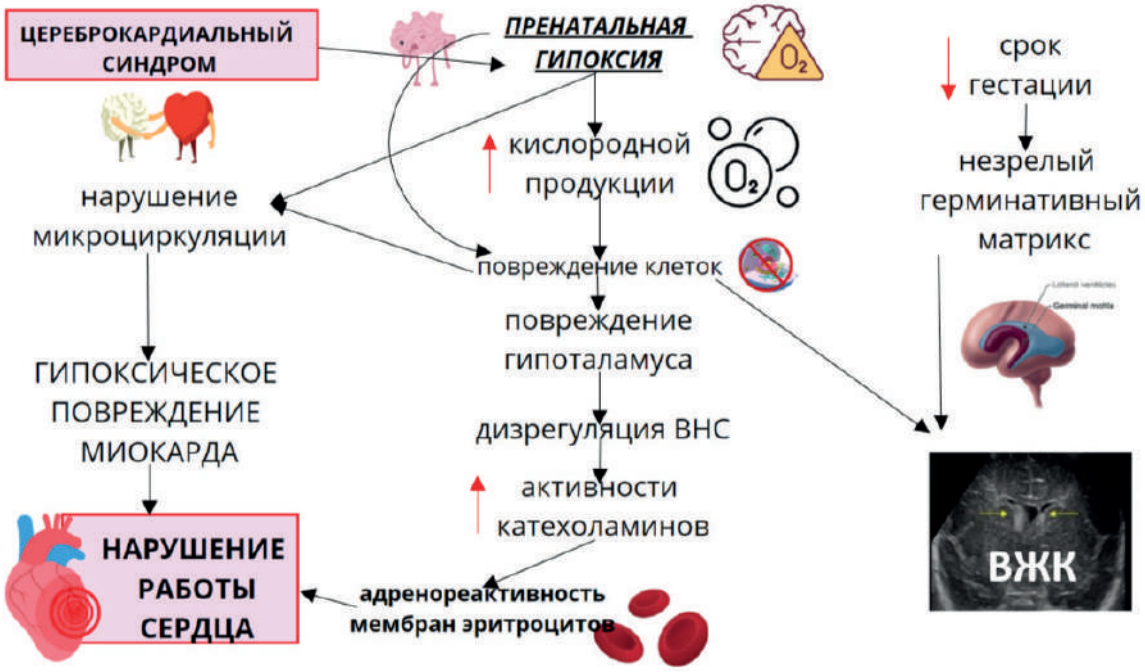


Рисунок 1 — Патогенез ЦКС

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного исследования предлагается принципиально новый подход к оценке эффективности реабилитации новорожденных пациентов с ЦКС.

Оценка адренореактивности эритроцитарных мембран как маркер вегетативной дисфункции в комплексе с электрофизиологическими исследованиями позволит более детального изучить роль данных патологических изменений в развитии электрической нестабильности миокарда. Выделение наиболее статистически значимых показателей позволит разработать алгоритм мониторирования функциональной системы сердца и определить риск возникновения НСР.

Своевременная оценка рисков позволит эффективно корректировать алгоритм ведения новорожденных детей с ЦКС, снижая количество осложнений и неблагоприятных исходов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Филюшкина М.Н. Особенности морфофункционального состояния сердца у недоношенных детей (обзор литературы) / Филюшкина М.Н., Тарасова А.А., Ефимов М.С., Чабаидзе Ж.Л., Эрлих А.Л. // Вестник РНЦРР. – 2014. – № 3. – С. 115-125.
2. Анурьев А.М. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных / Анурьев А.М., Горбачев В.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т. 119. –№ 8. – С. 63-69.
3. Niwa K, Warita N, Sunami Y, Shimura A, Tateno S, Sugita K. Prevalence of arrhythmias and conduction disturbances in large population-based samples of children // Cardiol Young. – 2004. – Vol. 14. –№ 1. – P. 68-74. doi: 10.1017/s1047951104001112x. PMID: 15237674.
4. Xu HK, Liu JX, Zheng CX, Liu L, Ma C, Tian JY, Yuan Y, Cao Y, Xing SJ, Liu SY, Li Q, Zhao YJ, Kong L, Chen YJ, Sui BD. Region-specific sympatho-adrenergic regulation of specialized vasculature in bone homeostasis and regeneration // iScience. – 2023. – Vol. 26. – № 9. – P. 107-117. doi: 10.1016/j.isci.2023.107455. PMID: 37680481; PMCID: PMC10481296.
5. Харламова Н.В. СИСТЕМА НАБЛЮДЕНИЯ ЗА НОВОРОЖДЕННЫМИ С ПОСТГИПОКСИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ / Харламова Н.В., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г., Горожанина Т.З. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3.
6. Харламова, Н.В. Постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей: автор.дис. на соискание науч. степени док. мед. наук / Н.В. Харламова. - Иваново, 2011. - 41с.
7. Petrashenko VA, Loboda AM, Smiyan OI, Popov SV, Kasyan SN, Zaitsev IE, Redko EK. Laboratory criteria of perinatal damage of central nervous system at premature newborns // Wiad Lek. – 2019. – Vol. 72. – № 8. – P. 1512-1516.
8. de Souza Filho LFM, de Oliveira JCM, Ribeiro MKA, Moura MC, Fernandes ND, de Sousa RD, Pedrino GR, Rebelo ACS. Evaluation of the autonomic nervous system by analysis of heart rate variability in the preterm infants // BMC Cardiovasc Disord. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 198-207. doi: 10.1186/s12872-019-1166-4. PMID: 31420010; PMCID: PMC6697963.

9. Schlatterer SD, du Plessis AJ. Exposures influencing the developing central autonomic nervous system // Birth Defects Res. – 2021. – Vol. 113. – №11. –P. 845-863. doi: 10.1002/bdr2.1847. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33270364.
10. Plotnikova I.V., Afanasiev S.A., Perevoznikova Yu.E., Svintsova L.I., Rebrova T.Yu., Dzhaffarova O.Yu. The effect of the autonomic nervous system on the formation of cardiac arrhythmias in childhood (review) // The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2023. – Vol. 38. – № 2. – P. 23-29. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29
11. de Souza Filho LFM, Martins de Oliveira JC, Silva Rebelo AC. Heart rate variability in the evaluation of the autonomic nervous system of premature infants // Birth Defects Res. – 2021. –Vol. 113. – № 11. – P. 872-875. doi: 10.1002/bdr2.1885. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33660936.
12. Рипп Т.М. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертонией для симпатической денервации почек / Рипп Т.М., Реброва Т.И., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Цымбалюк Е.В. // Тер Арх. – 2016. – Т. 88. –№ 8. – С. 14-18. doi: 10.17116/terarkh201688814-18. PMID: 27636921.
13. Iyer KK, Leitner U, Giordano V, Roberts JA, Vanhatalo S, Klebermass-Schrehof K, Stevenson NJ. Bedside tracking of functional autonomic age in preterm infants // Pediatr Res. – 2023. – Vol. 94. – № 1. – P. 206-212. doi: 10.1038/s41390-022-02376-2.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химии растворов имени Г.А. Крестова» Российской академии наук

Проектная команда: Филимонова Ю.А.[1]

1. Кандидат химических наук.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Задержка роста плода (ЗРП) занимает важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, являясь одной из важнейших проблем современного акушерства [1]. Частота задержки роста плода варьирует в различных странах и чаще регистрируется в регионах с ограниченными ресурсами. Среди доношенных новорожденных в развитых странах примерно 10% рождаются «малыми к сроку гестации», в развивающихся странах – около 23%. В настоящее время частота задержки роста плода в России составляет 5-18% [2]. Ранняя форма задержки роста плода, встречающаяся в 20-30% случаев, характеризуется наиболее неблагоприятными перинатальными исходами и сочетается с преэклампсией (ПЭ) в 50% случаев, в то время как поздняя форма, составляющая 70-80% наблюдений, сопровождается ПЭ лишь в 10% и характеризуется более благоприятными неонатальными исходами при сохраняющемся высоком риске антенатальной гибели плода.

Известно, что задержка роста плода ассоциирована с ростом заболеваемости и смертности новорожденных и имеет непосредственную связь с такими перинатальными осложнениями, как преждевременные роды, антенатальная гибель плода, детский церебральный паралич, смерть в неонатальном периоде [3]. Помимо того, что задержка роста плода создает риск для здоровья в перинатальном периоде, у детей, рожденных с ЗРП сохраняются сниженные темпы физического и умственного развития. Например, дети школьного возраста, рожденные с ЗРП, имеют более высокие показатели нарушения познавательной способности, памяти и внимания [4], а также такими патологическими состояниями в старшем возрасте, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа. Таким образом, последствия низкой массы тела при рождении распространяются далеко за пределы послеродового периода.

Известно, что универсальное ультразвуковое исследование в третьем триместре выявляет менее двух третей новорожденных с задержкой роста, причем уровень выявления еще ниже, если полагаться, только на клиническое подозрение [5]. Принимая во внимание взаимосвязь состояния новорожденных со сроком манифестации задержки роста плода, ее диагностика имеет немаловажное значение в прогнозе перинатальных исходов.

Причины ЗРП разнообразны и включают факторы, которые могут быть внутриутробными (хромосомные или врожденные аномалии, многоплодие, инфекции) [6], материнскими (недоедание, сосудистые заболевания, факторы образа жизни) или маточно-плацентарными. В настоящее время не существует надежных диагностических маркеров задержки ро-

ста плода, что связано с полиэтиологичностью данной патологии. Учитывая недостаточную предиктивную ценность клинических и ультразвуковых показателей, перспективным является поиск биохимических маркеров задержки роста плода с внедрением современных физико-химических методов анализа.

В последнее время появилось много научных публикаций, демонстрирующих важную роль оксидативного стресса в развитии задержки роста плода. Оксидативный стресс сопровождается нарушением равновесия между свободными радикалами и антиоксидантами в организме, что приводит к увеличению количества оксидантов, вызывающих повреждение биологических молекул в клетках. Соединения или вещества, представляющие собой такие поврежденные биологические молекулы (белки, липиды и др.), служат маркерами окислительного стресса. В отсутствие антиоксидантных молекул и активности ферментов свободные радикалы нацелены на липиды, белки и ДНК.

В антиоксидантной защите организма играют важную роль такие соединения, как аскорбиновая кислота и токоферол (витамины С и Е) и липоевая кислота [7]. Значимыми низкомолекулярными антиоксидантами (НМАО) для человека являются также мочевая кислота [8], глутатион [9], каротины и мелатонин [10]. Поэтому изучение и контроль уровня антиоксидантов, которые могут бороться со свободными радикалами и предотвращать повреждения, являются важными задачами. Интерес к антиоксидантам вызывает развитие методов их исследования, как самостоятельно, так и в составе сложных биологических смесей.

Антиоксидантный анализ в исследуемых биологических образцах может заключаться в идентификации конкретных соединений, но такой подход может оказаться трудоемким и материалоемким. Конкретные антиоксиданты можно идентифицировать и количественно оценить с помощью хроматографических методов в сочетании с оптическим анализом, масс-спектрометрией и другими детекторами, чувствительными к аналитам [11, 12]. Стандартные инструментальные анализы, такие как хроматография, обладают высокой точностью и подходят для идентификации конкретных антиоксидантов, но они достаточно сложны, дороги и многокомпонентные образцы не могут быть легко исследованы с их помощью. Оптические методы просты, недороги и подходят для измерения многокомпонентных образцов. Тем не менее такими методами невозможно получить больше информации с помощью одного анализа, и значительного улучшения этих методов в ближайшем будущем не ожидается. Более того, измерения должны быть оптимизированы для конкретного антиоксиданта или группы химически близких антиоксидантов, и это не подходит для анализа общей антиоксидантной активности сложного биологического образца. Стандартные методы анализа имеют существенный недостаток, заключающийся в невозможности различить восстановленную и окисленную форму, т.к. низкомолекулярные антиоксиданты легко окисляются [7].

В настоящее время все больший интерес вызывает применение электрохимических методов анализа для оценки антиоксидантной активности [13]. По сравнению со стандартными методами, электрохимические методы имеют ряд существенных преимуществ, связанных с их высокой чувствительностью, возможностью определения малых количеств веществ, универсальностью, экспрессностью и простотой методического и аппаратурного оформления. Вольтамперометрические методы обычно применяют для измерения окислительно-восстановительных процессов, что обеспечивает частичное качественное различение отдельных антиоксидантов, поскольку каждый антиоксидант имеет определенный пороговый предел приложенного напряжения для инициализации его окисления.

Электрохимические методы, а в частности циклическая вольтамперометрия (ЦВА), уже зарекомендовали себя в качестве перспективных методов при: оценке качества лекарств в фармацевтике [14, 15], определении содержания фенолов и антиоксидантов в продуктах

питания и вине [16], при обнаружении биомолекул без меток [17, 18], оценке антиоксидантного статуса в биологических системах. Метод является перспективным для диагностики заболеваний: абеталипопротеинемия [19], дисфункции височно-нижнечелюстные сустава [20], рака [21], церебральной ишемии [22], колите [23], дефиците Cu и Zn [24], диабете [25, 26], язве двенадцатиперстной кишки [27], расширение желудка [28], накопление гликогена [28], а также при определении влияния лекарственных средств [29, 30].

Известны работы, посвященные применению ЦВА для определения антиоксидантной активности плазмы крови пациентов с различными патологическими состояниями, например, пациентов с хроническим диабетом пациентов после пересадки костного мозга [31] и пациентов с хронической почечной недостаточностью [32]. Эти работы показали, что ЦВА можно использовать для оценки общей антиоксидантной активности плазмы крови, а также эта величина коррелировала с тяжестью состояния пациентов [33].

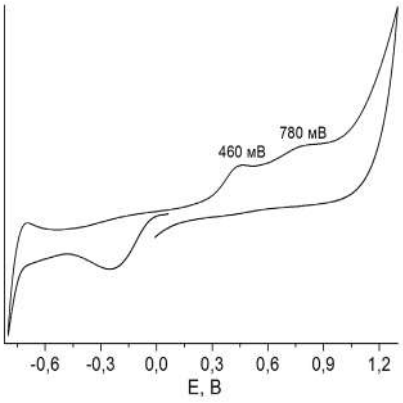


Рисунок 1 — Пример циклической вольтамперограммы плазмы крови на Pt-электроде. Диапазон сканирования: от -0,8 В до 1,3 В при скорости сканирования 100 мВ/с.

Для ЦВА могут быть использованы различные образцы, включая продукты питания, напитки, биологические образцы и предварительно обработанные экстракты. На рисунке 1 представлена типичная ЦВА плазмы крови. Пики вольтамперометрии обусловлены специфическими окислительно-восстановительными молекулами, присутствующими в биологическом образце, и амплитуда тока на каждом пике коррелирует с концентрацией молекул [33, 34]. Из вольтамперограмм могут быть получены следующие данные [35]: биологический окислительный потенциал (E и E1/2), который относится к природе специфической частицы; величина анодного тока (Ia). Потенциал пика характеризуют активность антиоксидантов и их способность отдавать электроны. Величина анодного тока соответствует концентрации антиоксидантов в плазме.

Поскольку количественная характеристика антиоксидантной активности плазмы крови может быть выражена концентрацией содержащихся в ней НМАО, таких как аскорбиновая кислота, глутатион, мочевая кислота, токоферол и др., являющихся электроактивными веществами, то метод ЦВА может быть использован для их определения. В таблице 1 представлены различные НМАО и диапазон потенциалов, в котором антиоксидант может внести свой вклад. Для определения составляющих пиков использовали методы на основе «добавления» образца известными стандартами антиоксидантов, корреляции с анализом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и ферментативного удаления известных антиоксидантов из образца.

Таблица 1 — Предполагаемые анодные пики антиоксидантного состава плазмы крови и методы их обнаружения.

Антиоксиданты	**Диапазон потенциалов**	**Порядок пиков на ЦВА**	**Методы обнаружения**	**Ссылка**
Аскорбиновая кислота	200–600 мВ	1-й	ВЭЖХ, аскорбатоксидаза вызывают снижение пика на 85%.	36. 37
Альфа-токоферол	932 +/- 107 мВ	2-й	ВЭЖХ	38
Бета-каротин	240 +/- 43 мВ	1-й	ВЭЖХ	38
Карнозин	750-900 мВ	2-й	-	38, 39
Цистеин		2-й	-	36
Глутатион	1200 мВ	2-й	Измерения после воздействия глутатиона	36, 40
Липовая кислота	932 +/- 107 мВ	2-й	ВЭЖХ	38
Мелатонин	750-950 мВ	2-й	ВЭЖХ, введение мелатонина	38, 39
НАДД(Ф)Н	900 +/− 70 мВ	2-й	Лактатдегидрогеназа + пировиноградная кислота приводит к снижению второго пика	38
Триптофан	750-950 мВ	2-й	-	38, 39
Убикинол-10	240 +/- 43 мВ	1-й	ВЭЖХ	38
Мочевая кислота	350 - 500 мВ	1-й	ВЭЖХ, добавление уриказы приводит к снижению первого пика	40, 41

Как видно из приведенных выше примеров, вольтамперометрия является перспективным инструментом для измерения антиоксидантной активности различных образцов, в частности биологических объектов. Показано, что метод ЦВА применим к определению антиоксидантов различного характера.

Актуальность проекта определяется современными требованиями к развитию передовых технологий медицинской науки, обеспечивающих сохранение и улучшение репродуктивного здоровья населения (снижение показателей заболеваемости и смертности). При этом не вызывает сомнений, что развитие современных научных исследований в части повышения качества диагностики репродуктивной медицины возможно лишь при условии применения комплексного подхода, основанного на привлечении фундаментальных разработок в области медицины и смежных с нею наук, а также развития новых технологических решений в данной сфере медицины. Внедрение электрохимических методов анализа для оценки состояния пациентов с различными патологическими состояниями является перспективным направлением в медицине, вследствие их простоты, чувствительности и относительно невысокой стоимости. При этом разработка дополнительных количественных методов оценки антиоксидантой активности является актуальной задачей.

Научная новизна исследований. Впервые будут изучены диагностические возможности электрохимических методов, направленных на определение широкого круга антиоксидантов плазы крови беременных женщин с задержкой роста плода. В частности, будет использован метод циклической вольтамперометрии, который очень чувствителен к обнаружению низкомолекулярных антиоксидантов, играющих жизненно важную роль в защите организма от оксидативного стресса. Реализация проекта внесет существенный вклад в формирование современных представлений о фундаментальных механизмах патогенеза задержки роста плода т.к. данные изменения антиоксидантной системы играют важную роль в развитии этой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования будут сделаны выводы об использовании электрохимических методов для определения антиоксидантной активности в биологических жидкостях человека, проведена статистическая обработка материала и дана оценка эффективности применения обнаруженных НМАО для диагностики задержки роста плода. Таким образом, выполнение проекта позволит расширить наше представление о патогенезе задержки роста плода и позволит с помощью современных физико-химических методов анализа выявить диагностические маркеры оксидативного стресса при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Акушерство: / под ред. Айламазяна Э. К., Кулакова В. И., Радзинского В. Е., Савельевой Г. М. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1200 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Фартунина, Ю. В., Вереина, Н. К., & Долгушина, В. Ф. Прогнозирование гипотрофии новорожденных у беременных с задержкой роста плода. Бюллетень медицинской науки, 2021, 3 (23), 11-18.
3. Железова, М. Е., Зефирова, Т. П., & Канюков, С. С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. Практическая медицина, 2019, 17(4), 8-14.
4. Network based gene function inference method to predict optimal gene functions associated with fetal growth restriction /. Ye K. J, Dai J.,. Liu L. Y, Peng M. J. Molecular Medicine Reports, 2018, 18(3), 3003– 3010.
5. Diksha, P., Permezel, M. and Pritchard, N. Why we miss fetal growth restriction: Identification of risk factors for severely growth-restricted fetuses remaining undelivered by 40 weeks gestation. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2018, 58, 674-680.
6. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. Особенности анамнеза и течения беременности при задержке роста плода. Проблемы репродукции, 2022, 28(5), 7278.
7. Pohanka, M. Assays of Antioxidant Capacity: Optics and Voltammetry. International Journal of Electrochemical Science, 2023, 100276.
8. Gulcin, İ. Oktay M., Koksal E., Serbetci H., Beydemir S., Kufrevioglu O.I. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. Archives of toxicology, 2020, 94(3), 651-715.
9. Lehotska Mikusova, M., Busova, M., Tulinska, J., Masanova, V., Liskova, A., Uhnakova, I., Dusinska, M., Krivosikova, Z., Rollerova, E., Alacova, R. and Wsolova, L. Titanium Dioxide Nanoparticles Modulate Systemic Immune Response and Increase Levels of Reduced Glutathione in Mice after Seven-Week Inhalation. Nanomaterials, 2023, 13(4), 767.

10. Pohanka, M. New uses of melatonin as a drug; a review. Current Medicinal Chemistry, 2022, 29(20), 3622-3637.
11. Zhu, M. Z., Wu, W., Jiao, L. L., Yang, P. F., & Guo, M. Q. Analysis of flavonoids in lotus (Nelumbo nucifera) leaves and their antioxidant activity using macroporous resin chromatography coupled with LC-MS/MS and antioxidant biochemical assays. Molecules, 2015, 20(6), 10553-10565.
12. Niederländer, H. A., van Beek, T. A., Bartasiute, A., & Koleva, I. I. Antioxidant activity assays on-line with liquid chromatography. Journal of Chromatography A, 2008, 1210(2), 121-134.
13. Wang H-W, Bringans C, Hickey AJR, Windsor JA, Kilmartin PA, Phillips ARJ. Cyclic Voltammetry in Biological Samples: A Systematic Review of Methods and Techniques Applicable to Clinical Settings. Signals. 2021, 2, 138-158.
14. Ibrahim, M.S. Voltammetric studies of the interaction of nogalamycin antitumor drug with DNA. Analytica Chimica Acta 2001, 443, 63–72.
15. Jain, R.; Sharma, R. Voltammetric quantification of anti-hepatitis drug Adefovir in biological matrix and pharmaceutical formulation. J. Pharm. Anal. 2012, 2, 98–104.
16. Kilmartin, P.A.; Zou, H.; Waterhouse, A.L.; Waterhouse, A.L. A cyclic voltammetry method suitable for characterizing antioxidant properties of wine and wine phenolics. J. Agric. Food Chem. 2001, 49, 1957–1965.
17. Jiang, D.N.; Xiang, G.M.; Liu, C.; Yu, J.C.; Liu, L.L.; Pu, X.Y. Development of a Cyclic Voltammetry Method for DNA Electrochemical Detection on Microfluidic Gene Chip. Int. J. Electrochem. Sci. 2012, 7, 10607–10619.
18. Aydemir, N.; McArdle, H.; Patel, S.; Whitford, W.; Evans, C.W.; Travas-Sejdic, J.; Williams, D.E. A Label-Free, Sensitive, Real-Time, Semiquantitative Electrochemical Measurement Method for DNA Polymerase Amplification (ePCR). Anal. Chem. 2015, 87, 5189–5197.
19. Granot, E.; Kohen, R. Oxidative stress in abetalipoproteinemia patients receiving long-term vitamin E and vitamin A supplementation. Am. J. Clin. Nutr. 2004, 79, 226–230.
20. Nitzan, D.W.; Goldfarb, A.F.; Gati, I.F.; Kohen, R. Changes in the reducing power of synovial fluid from temporomandibular joints with “anchored disc phenomenon”. J. Oral Maxillofac. Surg. 2002, 60, 735–740.
21. Mantovani, G.; Maccio, A.F.; Madeddu, C.F.; Mura, L.F.; Gramignano, G.F.; Lusso, M.R.; Elsener, B. Quantitative evaluation of oxidative stress, chronic inflammatory indices and leptin in cancer patients: Correlation with stage and performance status. Int. J. Cancer 2002, 98, 84–91.
22. Glantz, L.; Avramovich, A.; Trembovler, V.; Gurvitz, V.; Kohen, R.; Eidelman, L.A.; Shohami, E. Ischemic preconditioning increases antioxidants in the brain and peripheral organs after cerebral ischemia. Exp. Neurol. 2005, 192, 117–124.
23. Blau, S.; Kohen, R.F.; Bass, P.F.; Rubinstein, A. Relation between colonic inflammation severity and total low-molecular-weight antioxidant profiles in experimental colitis. Dig. Dis. Sci. 2000, 45, 1180–1187.
24. Beni, S.M.; Tsenter, J.; Alexandrovich, A.G.; Galron-Krool, N.; Barzilai, A.; Kohen, R.; Shohami, E. CuZn-SOD deficiency, rather than overexpression, is associated with enhanced recovery and attenuated activation of NF-kappaB after brain trauma in mice. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2006, 26, 478–490.
25. Elangovan, V.; Shohami, E.F.; Gati, I.F.; Kohen, R. Increased hepatic lipid soluble antioxidant capacity as compared to other organs of streptozotocin-induced diabetic rats: A cyclic voltammetry study. Free Radic. Res. 2000, 32, 125–134.

26. Ryu, S.; Ornoy, A.; Samuni, A.; Zangen, S.; Kohen, R. Oxidative stress in Cohen diabetic rat model by high-sucrose, low-copper diet: Inducing pancreatic damage and diabetes. Metab. Clin. Exp. 2008, 57, 1253–1261
27. Ligumsky, M.; Klar, A.F.; Siguencia, J.F.; Arnon, R.F.; Gati, I.F.; Kohen, R. Changes in reducing power profile of gastric juice in patients with active duodenal ulcer. Biomed. Pharmacother. 2005, 59, 345–350.
28. Lenchner, I.; Segev, G.; Ben Ari, T.; Kohen, R.; Sirota, R.; Bruchim, Y. Serial evaluation of serum total reduction power potential by cyclic voltammetry in 30 dogs with gastric dilatation and volvulus-a randomised, controlled (lidocaine vs placebo), clinical trial. Research in Veterinary Science, 2018, 117, 92-96.
29. Devkar, S.; Kandhare, A.; Zanwar, A.; Jagtap, S.; Katyare, S.; Bodhankar, S.; Hegde, M.V. Hepatoprotective effect of withanolide-rich fraction in acetaminophen-intoxicated rat: Decisive role of TNF-α, IL-1β, COX-II and iNOS. Pharm. Biol. 2016, 54, 2394–2403.
30. Pohanka, M.; Karasova, J.Z.; Musilek, K.; Kuca, K.; Jung, Y.; Kassa, J. Changes of rat plasma total low molecular weight antioxidant level after tabun exposure and consequent treatment by acetylcholinesterase reactivators. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2011, 26, 93–97.
31. Chevion, S.; Chevion, M. Antioxidant status and human health. Use of cyclic voltammetry for the evaluation of the antioxidant capacity of plasma and of edible plants. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2000, 889, 308–325.
32. Psotova J., Zahalkova J., Hrbac J. [et al.] Determination of total antioxidant capacity in plasma by cyclic voltammetry. Two case reports // Biomed. Papers. – 2001. – V. 145. – PP. 81-83.
33. Копейкина Ю.Д., Царькова Т.Г., Горончаровская И.В., Евсеев А.К. Циклическая вольтамперометрия в плазме крови, Успехи в химии и химической технологии. ТОМ XXXII. 2018. № 3
34. Chevion, S.; Berry, E.M.; Kitrossky, N.F.; Kohen, R. Evaluation of plasma low molecular weight antioxidant capacity by cyclic voltammetry. Free Radic. Biol. Med. 1997, 22, 411–421.
35. Pisoschi, A.M. Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review / A.M. Pisoschi, G.P. Negulescu // Biochemistry & Analytical Biochemistry. – 2011. – Vol. 1, N 1. – P. 1-10.
36. Pohanka, M.; Musilek, K.F.; Kuca, K.F.; Kassa, J. Effect of five acetylcholinesterase reactivators on tabun-intoxicated rats: Induction of oxidative stress versus reactivation efficacy. J. Appl. Toxicol. 2009, 29, 483–489.
37. Bandouchova, H.; Sedlackova, J.; Pohanka, M.; Novotny, L.; Hubalek, M.; Treml, F.; Pikula, J. Tularemia induces different biochemical responses in BALB/c mice and common voles. BMC Infect. Dis. 2009, 9, 101.
38. Shohami, E.; Gati, I.F.; Beit-Yannai, E.F.; Trembovler, V.F.; Kohen, R. Closed head injury in the rat induces whole body oxidative stress: Overall reducing antioxidant profile. J. Neurotrauma 1999, 16, 365–376.
39. Beit-Yannai, E.; Kohen, R.F.; Horowitz, M.F.; Trembovler, V.F.; Shohami, E. Changes of biological reducing activity in rat brain following closed head injury: A cyclic voltammetry study in normal and heat-acclimated rats. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1997, 17, 273–279.
40. Ruffien-Ciszak, A.; Baur, J.; Gros, P.; Questel, E.; Comtat, M. Electrochemical microsensors for cutaneous surface analysis: Application to the determination of pH and the antioxidant properties of stratum corneum. ITBM-RBM 2008, 29, 162–170.
41. Mittal, A.; Göke, F.; Flint, R.; Loveday, B.P.T.; Thompson, N.; Delahunt, B.; Phillips, A.R. The redox status of experimental hemorrhagic shock as measured by cyclic voltammetry. Shock 2010, 33, 460–466.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проектная команда: Харламова Н.В.[1], Будалова А.В.

1. Доктор медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Многочисленными исследованиями в области неонатологии показано, что течение раннего неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных осложнено развитием патологических состояний со стороны многих органов и систем, что часто ассоциировано с изменениями со стороны системы гемостаза [1; 2], и сопровождается формированием геморрагических нарушений [3; 4].

Особое значение среди геморрагических нарушений отведено геморрагическим поражениям ЦНС [5], в структуре которых преобладают ВЖК [6]. Внутричерепные кровоизлияния часто приводят к развитию широкого спектра психоневрологических расстройств, инвалидизации, а тяжелые ВЖК нередко заканчиваются летальным исходом [7; 8; 9]. Несмотря на достижения в снижении неонатальной смертности, прогнозировать неблагоприятные исходы развития нервной системы по-прежнему крайне сложно. В настоящее время актуальным остается поиск новых предикторов формирования геморрагических нарушений, в том числе и ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных, дальнейшая разработка научных подходов к методам стабилизации состояния и защите головного мозга у детей, требующих интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде.

Механизмы формирования геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных до конца не изучены, а данные многих исследований остаются спорными [10]. Система гемостаза в течение неонатального периода претерпевает количественные и качественные изменения, поэтому ее оценка с использованием возрастных референтных промежутков затруднена [11]. Большинство исследований системы гемостаза посвящены изучению коагуляционного звена гемостаза, антикоагулянтной способности системы крови и состоянию сосудистой стенки [12; 13]. В последние годы интерес исследователей все чаще направлен на изучение морфофункциональных свойств тромбоцитов и генов, контролирующих как сосудисто-тромбоцитарное, так и плазменное звенья системы гемостаза у новорожденных разного гестационного возраста [14; 15].

В настоящее время литературные данные, посвященные описанию параметров тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, немногочисленны, а описанные индексы тромбоцитов представлены только описанием количества тромбоцитов, тромбокрита, среднего объема тромбоцитов и количества больших форм тромбоцитов [16; 17]. Все больше исследований последних лет посвящено изучению различных показателей крови на автоматических гематологических анализаторах.

Исследования, посвященные изучению полиморфизма генов, контролирующих систему гемостаза, у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями

в доступных источниках, отсутствуют. Интерес исследователей в большей степени направлен на изучение связи полиморфизма генов с развитием тромботических осложнений [18].

Научная новизна:

1. Впервые выявлены морфофункциональные особенности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации, массы тела при рождении и наличия геморрагических нарушений, в том числе ВЖК.

2. Установлено прогностическое значение гранулярности тромбоцитов в формировании ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

3. Впервые у глубоко недоношенных новорожденных описаны полиморфизмы генов, контролирующих гемостаз; показано, что сочетанное присутствие в генотипе гетерозиготных вариантов генов F2 20210G/A и F13A1 103G/T повышают риск формирования геморрагических нарушений, а сочетанное присутствие в генотипе «негативных» аллелей генов F13A1 103T, FGB (-455)A, PAI-1 (-675)4G, ITGB3-b3 1565C, ITGA2-a2 807T ассоциировано с повышенным риском развития ВЖК.

Главная идея проекта состоит в изучении морфофункциональных особенностей тромбоцитов и полиморфизма генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза, у глубоко недоношенных новорожденных для прогнозирования геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде.

Задачи исследования:

1. Уточнить факторы риска развития геморрагических нарушений, в том числе ВЖК, у глубоко недоношенных новорожденных.

2. Дать морфофункциональную характеристику тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении, развития у них геморрагических нарушений.

3. Выявить особенности полиморфизма генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза (F2, F5, F7, F13A1, FGB, PAI-1, ITGA2-a2, ITGB3-b3) у глубоко недоношенных новорожденных и установить их роль в формировании геморрагических нарушений, в том числе ВЖК.

4. Разработать способы прогнозирования развития геморрагических нарушений, в том числе ВЖК, у глубоко недоношенных новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторами риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных являются: ИЦН (ОШ=3,94), ПОНРП (ОШ=3,23), развитие дистресса плода с изменением ЧСС (ОШ=2,96), проведение ИВЛ на этапе стабилизации состояния в родильном зале (ОШ=4,21), ЭНМТ при рождении (ОШ=3,25), использование дополнительного кислорода при стабилизации состояния в родильном зале (ОШ=3,03), потребность в введении экзогенного сурфактанта (ОШ=2,97), состояние крайней степени тяжести при рождении (ОШ=2,93).

Факторами риска ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных служат: наличие ХВУГП (ОШ= 2,31), отсутствие самостоятельного дыхания при рождении (ОШ=3,88), проведение ИВЛ в родильном зале (ОШ= 2,61) с более высокими значениями пикового давления на вдохе; риск развития ВЖК III-IV степени повышен при ПОНРП (ОШ=31,11), крайне тяжелом состоянии при рождении (ОШ=28,2), проведении ИВЛ в родильном зале (ОШ=15,7), ЭНМТ при рождении (ОШ=10,5), при наличии врожденной пневмонии (ОШ=8,29).

Морфологическими особенностями тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных до 28 недель гестации по сравнению с доношенными являются: более низкие значения PLT, MPC и более высокие значения Large-Plt и MPV.

У глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в сравнении с глубоко недоношенными новорожденными без геморрагических нарушений регистрируются: меньшая концентрация PLT, повышенное содержание тромбоцитов с большей MPC; глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК III–IV степени имеют более низкие значения PLT, более высокие значения MPC, PDW и Large-Plt.

Более высокие значения MPC и общего кальция сыворотки крови имеют прогностическое значение для формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

Молекулярно-генетическими предикторами повышенного риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных выступает одновременное присутствие в генотипе ребенка гетерозиготных вариантов генов F2 20210G/A и F13A1 103G/T, а ВЖК – сочетанные варианты присутствия в генотипе новорожденного «негативных» аллелей генов: F13A1 103T, FGB (-455)A, PAI-1 (-675)4G, ITGB3-b 1565C, ITGA2-a2 807T.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Леонова, Е. Ю. Особенности системы гемостаза у новорожденных детей / Е. Ю. Леонова, О. Ю. Синякин // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 2(28). – С. 76–81.
2. Monagle, P. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas / P. Monagle, V. Ignjatovic, H. Savoia // Blood reviews. – 2010. – Vol. 24, № 2. – P. 63–68.
3. Алиева, Л. Б. Современные представления о системе гемостаза у новорожденных детей / Л. Б. Алиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 5. – С. 19–25.
4. Шабалов, Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов, Н. Н. Шабалова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2000. – № 3. – С. 22–36.
5. Патоморфологические особенности поражений головного мозга в зависимости от гестационного возраста / А. Р. Киртбая, В. М. Ляпин, А. А. Епифанцева [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 1(35). – С. 16–22.
6. Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных. Основы персонализированной медицинской помощи: учебное пособие / под ред. А. С. Иова. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. – 64 с.
7. Володин, Н. Н. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи: методические рекомендации / Н. Н. Володин, С. К. Горелышев, В. Е. Попов. – М., 2014. – 40 с.
8. Заваденко, Н. Н. Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы: научно-практическое руководство / Н. Н. Заваденко, С. А. Немкова. – Москва: Специальное издательство медицинских книг, 2016. – 360 с.
9. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику / Д. О. Иванов, В. И. Орёл, Ю. С. Александрович, Д. В. Прометной // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 5–14.\
10. Особенности гемостаза у новорожденных детей / Е. И. Дорофеева, В. Г. Демихов, Е. В. Демихова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – Т. 53, № 1. – С. 44–47.

11. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных / Е. М. Кольцова, Е. Н. Балашова, М. А. Пантелеев, А. Н. Баландина // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 100–113.
12. Кузьменко, Г. Н. Оценка нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных / Г. Н. Кузьменко, В. В. Чемоданов, С.Б. Назаров // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 5. – С. 4–8.
13. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice / R. W. Colman, V. J. Marder, A. W. Clowes [et al.]. – Philadelphia, 2006. – 1827 p.
14. Баранов, Д. А. Клинические и молекулярно-генетические особенности состояния здоровья детей, рожденных от женщин с маркерами наследственно обусловленной тромбофилии: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Баранов Дмитрий Алексеевич; ГБОУ ВПО «Уральский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Екатеринбург, 2014. – 27 с.
15. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоконедоношенных детей: этиопатогенез, клиника, факторы риска и особенности перинатальной профилактики / О. В. Завьялов, И. Н. Пасечник, И. В. Игнатко [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, № 2. – С. 10–16.
16. Platelet indices in late preterm newborns /A. Wasiluk, P. Agnieszka, L. Piotr [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2017. – Vol. 30, № 14. – P. 1699–1703.
17. Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования (обзор) / Л. И. Малинова, Н. В. Фурман, П. В. Долотовская [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 813–820.
18. Белоусова, Т. В. Состояние, полиморфизм генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и ишемическими событиями / Т. В. Белоусова, А. А. Леонова, В. А. Плюшкин // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 6–12.
19. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? / A. Hochart, A. A. Nuytten, A. Pierache [et al.] // Italian journal of pediatrics. – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 113.
20. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors / D. Szpecht, M. Szymankiewicz, I. Nowak [et al.] // Childs. Nerv. Syst. – 2016. – Vol. 32. – P. 1399–1404.
21. Кузьменко, Г. Н. Состояние гемостаза у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-сндромом по данным тромбоэлластографии / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 3(46). – С. 9–10.
22. Олс, Р. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Проблемы и противоречия в неонатологии / Р. Олс, М. Едер. – Москва: Логосфера, 2013. – 408 с.
23. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital health care system / R. D. Christensen, E. Henry, S. E. Wiedmeier [et al.] // J. Perinatol. – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 348–353.
24. Reduced platelet function in preterm neonates compared with term neonates / N. T. Hovgesen, C. V. B. Hviid, A. K. Grevsen [et al.] // Res PractThrombHaemost. – 2022. – Vol. 6, № 5. – P. e12751. doi: 10.1002/rth2.12751.
25. Ignjatovic, V. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations / V. Ignjatovic, E. Mertyn, P. Monagle // Semin ThrombHemost. – 2011. – Vol. 37. – P. 723–729.

26. Баранов, Д. А. Клинические и молекулярно-генетические особенности состояния здоровья детей, рожденных от женщин с маркерами наследственно обусловленной тромбофилии: специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Баранов Дмитрий Алексеевич; ГБОУ ВПО «Уральский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Екатеринбург, 2014. – 27 с.

РАЗРАБОТКА АПИКАЛЬНО-АОРТАЛЬНОЙ КАНЮЛИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МАЛОИНВАЗИВНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проектная команда: Хван Д.С.[1], Смирнов Я.М.[2]

1. Кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург;
2. Студент 3 курса.

ВВЕДЕНИЕ

Более 30 лет трансплантация сердца является наиболее эффективным методом лечения терминальной сердечной недостаточности у детей. Отдаленные результаты подтверждают эффективность неонатальной трансплантации сердца с выживаемостью 64,4% через 20 лет и 55,8% через 25 лет [1]. Однако, как и в случае лечения пациентов старшей возрастной группы, дефицит донорских органов значительно ограничивает выполнение трансплантации сердца. Вследствие несоответствия между возможностью и потребностью в листах ожидания донорского сердца ежегодно погибают почти 15% пациентов [2]. Имплантация устройств механической поддержки кровообращения является единственным альтернативным вариантом помощи данной когорте пациентов.

Миниатюризация устройств и схем коннекции является одной из главных проблем, значительно усложняющих применение методов вспомогательного кровообращения у детей, особенно новорожденных. Малый размер канюль вызывает высокое напряжение сдвига, ответственного за развитие гемолиза. Несмотря на разработанные малогабаритные модели устройств LVAD (Jarvik VAD, PediPump и PediaFlow), их имплантация затруднена дефицитом внутригрудного пространства тела новорождённых и высоким риском сдавления как магистралей устройств, так и камер сердца при закрытии грудной клетки [3]. На сегодняшний день единственной моделью LVAD, разрешенной к использованию у младенцев и детей младшего возраста, является устройство Berlin Heart EXCOR Pediatric VAD (Berlin Heart AG, Германия). Устройство Berlin Heart EXCOR – паракорпоральная система пульсирующего потока с пневматическим приводом, способная обеспечивать как левожелудочковую, так и бивентрикулярную поддержку кровообращения. Система коннекции устройство Berlin Heart EXCOR представляет собой два силиконовых патрубка диаметром 12-14 мм, фиксируемых хирургическим ручным швом к верхушке сердца и восходящему отделу аорты [4]. Применение данного устройства зачастую требует ведения пациентов с открытой грудной клеткой, что сопряжено с высоким риском развития кровотечения (44%), тромбоэмболических (21%) и инфекционных (46%) осложнений, требует дополнительной седации, делая невозможной активизацию и грудное кормление ребенка [5]. Малоинвазивный подход к коннекции системы LVAD позволит избежать травматичного хирургического доступа к сердцу, применения искусственного кровообращения и длительной искусственной вентиляции легких, поэтому разработка новой модели апикально-аортальной канюли и способа ее имплантации является актуальной проблемой хирургического лечения терминального стадии хронической сердечной недостаточности у детей.

Несмотря на разработанные малогабаритные модели устройств вспомогательного кровообращения – LVAD (Jarvik VAD, PediPump и PediaFlow), имплантация данных устройств связана с целым рядом трудностей ввиду дефицита внутригрудного пространства тела новорожденных и грудных детей, высокого риска сдавления как магистралей устройств, так и камер сердца при закрытии грудной клетки, необходимости выполнения открытого вмешательства на сердце с применением искусственного кровообращения. Применение разработанных устройств зачастую требует ведения пациентов с открытой грудной клеткой, с высоким риском кровотечения, инфекционных осложнений, потребности в седации, что делает невозможным активизацию и естественное грудное кормление ребенка.

Цель. Разработать апикально-аортальную канюлю для проведения малоинвазивной механической поддержки кровообращения у детей.

Задачи:

1. Разработать экспериментальную модель апикально-аортальной канюли для проведения малоинвазивной механической поддержки кровообращения у детей.
2. Разработать методику имплантации малоинвазивной апикально-аортальной канюли.
3. Изготовить опытный образец разрабатываемой модели апикально-аортальной канюли.
4. Исследовать расходно-напорные характеристики апикально-аортальной канюли.
5. Исследовать гемолитические свойства малоинвазивной апикально-аортальной канюли.
6. Провести испытания опытного образца (апробация методики) в острых экспериментах на крупных лабораторных животных (mini-pig).
7. Провести исследование биосовместимости поверхности разработанной модели апикально-аортальной канюли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемая модель апикально-аортальной канюли для проведения малоинвазивной механической поддержки кровообращения позволит обеспечить безопасную коннекцию устройств вспомогательного кровообращения и сердечно-сосудистой системы детей (в том числе новорожденных), а также избежать формирования громоздких экстракардиальных трактов, предупреждая сдавление структур сердца (коронарные артерии), влияющих на сократимость; избежать компрессию трактов притока и оттока устройства LVAD, обеспечивая стабильность работы устройств; разместить магистрали притока и оттока внутри полости сердца, не занимая внутригрудного пространства с возможностью закрытия последней; отлучить ребенка от седации и искусственной вентиляции легких; обеспечить раннее естественное грудное вскармливание и реабилитацию. Разработка модели апикально-аортальной канюли для проведения малоинвазивной механической поддержки кровообращения у детей позволит значительно упростить подключение устройств, избежать использования искусственного кровообращения, адаптировать отечественные модели LVAD, за счет чего кратно увеличить доступность высокотехнологичной помощи пациентам с сердечной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Rossano J. W., Shaddy R. E. Heart failure in children: etiology and treatment //The Journal of pediatrics. – 2014. – Т. 165. – №. 2. – С. 228-233.
2. Messer S. et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors //The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2017. – Т. 36. – №. 12. – С. 1311-1318.
3. Saeed D. et al. The Cleveland Clinic PediPump: Virtual fitting studies in children using three-dimensional reconstructions of cardiac computed tomography scans //Asaio Journal. – 2008. – Т. 54. – №. 1. – С. 133-137.
4. Almond C. S. et al. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children //Circulation. – 2013. – Т. 127. – №. 16. – С. 1702-1711.
5. Ubeda Tikkanen A. et al. Rehabilitation in pediatric heart failure and heart transplant // Frontiers in Pediatrics. – 2021. – Т. 9. – С. 447.

РАЗРАБОТКА ПРИЛОЖЕНИЯ И УСТРОЙСТВА «EPISAVE»

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Хивинцева Е.В.[1], Захаров А.В.[2], Дубровин П.В.[3], Шарафутдинова И.А.[4], ШабакаеваД.Р.[5], Семенихин С.А.[6], Струганова Е.М.[7], Ефимов Д.А.[8]

1. Кандидат медицинских наук;
2. Кандидат медицинских наук, доцент;
3. Аспирант;
4. Студентка 5 курса;
5. Ординатор;
6. Студент 6 курса;
7. Студентка 3 курса;
8. Студент.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Эпилепсия – расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Это хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся повторными приступами, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов (эпилептические приступы) и сопровождающееся разнообразными клиническим и параклиническими симптомами.

Приступ эпилептический – приступ, возникающий в результате чрезмерных нейронных разрядов. В соответствии с их клинико-электроэнцефалографической характеристикой различают генерализованные эпилептические приступы, фокальные эпилептические приступы, односторонние эпилептические приступы и билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, а также неклассифицированные эпилептические приступы.

Генерализованные тонико-клонические судороги – пароксизмы, проявляющиеся билатеральным симметричным (или реже асимметричным) тоническим напряжением с переходом в двусторонние клонические сокращения соматических мышц, обычно связанные с вегетативными проявлениями и потерей сознания. При возникновении данного типа приступов с начала пароксизма вовлекаются нейрональные сети обоих полушарий.

Фокальный приступ – возникающий в нейросетевых структурах, ограниченных одним полушарием. Он может быть локализован или иметь более широкое распространение, может возникать в подкорковых структурах. Фокальный приступ может распространиться и охватить более широкие сети головного мозга, что приводит к билатеральному тонико-клоническому приступу.

Преиктальное состояние – патологическая активность мозга в периоды повышенного риска припадков; состояние за несколько минут или часов до припадка.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является одним из самым распространенных и актуальных неврологических расстройств, которое затрагивает людей различного возрастного диапазона, причем дебют чаще всего приходится на детство и пожилой возраст [1]. Эпилепсия – расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Это определение эпилепсии предусматривает развитие хотя бы одного эпилептического приступа- преходящего клинического проявления патологической избыточной или синхронной нейронной активности головного мозга [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, эпилепсия поражает более 50 миллионов человек всех возрастов во всем мире и более. Несмотря на распространенность эпилепсии, общественное понимание данного заболевания ограничено. Наложение симптоматики эпилепсии на другие неврологические расстройства и загрязнение сигналов ЭЭГ артефактами делает процедуру визуального обследования очень сложной даже для опытного нейрофизиолога. Последствия несвоевременного или неправильного диагноза могут привести к необратимым нейробиологическим, когнитивным, социальным и психологическим нарушениям. Это привело к исследованиям и разработке портативных устройств ЭЭГ, способных непрерывно отслеживать и передавать сигналы ЭЭГ по беспроводной сети на устройства, способные хранить, визуализировать и обрабатывать такие данные [3]. Автоматическое обнаружение припадков особенно актуально в отношении устройств для сверхдолгосрочного мониторинга [4].

Генерализованные тонико-клонические судороги, в том числе фокально-билатеральные тонико-клонические судороги, могут приводить к травмам и представлять собой основной фактор риска внезапной неожиданной смерти при эпилепсии, особенно у пациентов, остающихся без лечения. По разным источникам от 5 до 11% смертей происходят в результате эпилептических приступов. При опросе 344 пациентов, имевших хотя бы один приступ за год, предшествующий исследованию, выяснено, что 29% обследованных перенесли за этот период какую-либо травму, связанную с приступом [5]. Среди 340 опрошенных респондентов 30% перенесли серьезную травму, среди 125 детей – 45,6% получили травмы). Согласно проспективным исследованиям, проведенным в четырех отделениях неотложной помощи, из поступивших 250 000 человек 557 (0,38%) поступили с эпилептическим приступом, из них 13,8% – по причине травм, полученных в результате приступа [4]. Каждый год 25% пациентов с генерализованными тонико-клоническими судорогами получают по крайней мере одну серьезную травму, приводящую к инвалидности или требующую госпитализации или хирургического вмешательства, а у пациентов с пятью и более приступами в год эта травма в 3,5 раза выше [6]. У беременных с эпилепсией наблюдаются утяжеление течения гестозов, повышенный риск травматизации плода. Согласно исследованиям, проведенным на территории России, за последние десятилетия число беременностей и родов у больных эпилепсией возросло более чем в 4 раза [7]. Также существуют определенные сложности в наблюдении пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (около 30%) или пациентов с редкими эпилептическими приступами [8]. Ввиду проведения специальной военной операции был утвержден приказ Министра обороны Российской Федерации от 7 августа 2023 года № 506 с перечнем заболеваний, при наличии которых гражданин признанный ограниченно годным к военной службе, не может быть принят на военную службу по контракту в Вооруженные Силы РФ в период мобилизации, военного положения и военное время, куда входит эпилепсии с редкими эпилептическими приступами с частотой менее 5 раз

в год, что, соответственно, требует подтверждения диагноза дополнительными методами исследования [9].

Встречаются статьи, доказывающие эффективность носимых устройств для точного выявления генерализованных тонико-клонических и фокально-билатеральных тонико-клонических припадков [10]. Фокальные припадки с началом в височной доле демонстрируют пространственно-временные частотные паттерны, «сигнатуры», которые являются весьма стереотипными у отдельных людей и которые могут быть визуально и количественно проанализированы с помощью частотно-временного анализа ЭЭГ за ухом. [11,12]. Аналогичным образом, иктальная тахикардия различается у людей с эпилепсией, и это может быть использовано в качестве дополнительной информации как для ручного анализа, так и для индивидуальных алгоритмов обнаружения припадков [13]. Таким образом, существует необходимость в автоматическом обнаружении припадков с использованием носимых устройств для снижения риска травматизма и смертности, связанной с припадками, а также для объективной идентификации и количественной оценки приступов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия, являясь хроническим заболеванием, оказывает неблагоприятное воздействие на качество жизни пациентов, включая когнитивные нарушения, снижение способности к повседневной деятельности и возможную социальную стигматизацию. Кроме того, обнаружение припадков является ключевым в предупреждении о припадках, которое может предотвратить травмы и, возможно, внезапную смерть при эпилепсии [17].

Существует необходимость в автоматическом выявлении приступов с использованием портативных устройств для снижения заболеваемости и смертности.

Встречаются публикации с исследованиями, доказывающими, что проверенные носимые устройства точно обнаруживают генерализованные тонико-клонические судороги и фокально-билатеральные тонико-клонические судороги [18]. Носимые ЭЭГ, ЭКГ и акселерометрия позволяют обнаруживать корреляты судорожной активности в блоке мониторинга эпилепсии [19].

Разработка устройств и алгоритмов обнаружения припадков - это постепенный процесс, начиная с исследований, подтверждающих концепцию, проводимых в стационаре, и заканчивая многоцентровыми исследованиями по валидации в полевых условиях.

Таким образом, проект «EpiSave» обладает следующими ценностными предложениями:

1. Использование носимых устройств «EpiSave» позволит проводить суточное мониторирование эпилептических припадков, фиксировать проиктальное состояние, тем самым предупреждать пациента о приближающемся припадке, снижая риск внезапной травматизации;

2. Использование мобильного приложения «EpiSave» сгенерирует отчет, отражающий течение заболевания и эффективность терапии – это позволит наблюдать за динамикой заболевания, вовремя выявлять фармакорезистентную эпилепсию, при необходимости изменять назначения и дозировку лекарств;

3. Искусственный интеллект сможет предупреждать о случившемся приступе не только пациента, но и родственников; база данных необходимых документов и алгоритмов действий в экстренной ситуации позволит увеличить процент оказания своевременной медицинской помощи.

Необходимы будущие технические работы и крупномасштабные исследования для разработки и улучшения алгоритма обнаружения эпилептических приступов и оценки того,

могут ли важные для пациента результаты оправдать затраты и проблемы пациентов, связанные с использованием этих устройств.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Романов, А. С. Медико-социальные аспекты эпилепсии (обзор литературы) / А. С. Романов, Е. Ф. Шарахова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 3. – С. 80-103. – DOI 10.24412/2312-2935-2023-3-80-103. – EDN YVFXBO.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia – 2014.- Vol.55, No.4 P.475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
3. Kaur T, Diwakar A, Kirandeep et al. Artificial Intelligence in Epilepsy. Neurol India – 2021. Vol.69, No.3 P.560-566. doi: 10.4103/0028-3886.317233.
4. J. Duun-Henriksen, M. Baud, M.P. Richardson et al. A new era in electroencephalographic monitoring? Subscalp devices for ultra-long-term recordings Epilepsia - 2020. Vol.61, No. 9 P. 1805-1817
5. Elavarasi A, Parihar J, Kapoor S et al. Seizure-related injuries in inadequately treated epilepsy patients: A case-control study. Seizure – 2020. Vol.83 P.17-20. doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.003.
6. Kirby S, Sadler RM. Injury and death as a result of seizures. Epilepsia – 1995. Vol.36 P.25-8.
7. Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилепсия и беременность. Клиническая лекция. РМЖ.// Медицинское обозрение. – 2019. – Т3 – №11(I). – С.25-30. – URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Epilepsiya_i_beremennosty_Klinicheskaya_lekciya/#ixzz8GQsCSmGC
8. Fattorusso Antonella, Matricardi Sara, Mencaroni Elisabetta et al. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. Frontiers in Neurology. – 2021. Vol.12. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2021.674483
9. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 07.08.2023 № 506 «Об утверждении Перечня заболеваний, при наличии которых гражданин (иностранный гражданин), признанный ограниченно годным к военной службе, не может быть принят на военную службу по контракту в Вооруженные Силы Российской Федерации в период мобилизации, в период военного положения и в военное время» URL: http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202309130009
10. Beniczky S, Wiebe S, Jeppesen J, Tatum WO, Brazdil M, Wang Y, Herman ST, Ryvlin P. Automated seizure detection using wearable devices: A clinical practice guideline of the International League Against Epilepsy and the International Federation of Clinical Neurophysiology. Epilepsia. – 2021. Vol.62 No.3 P.632-646. doi: 10.1111/epi.16818.
11. S. Weisdorf, I.C. Zibrandtsen, T.W. Kjaer. Subcutaneous EEG Monitoring Reveals AED Response and Breakthrough Seizures Case Rep Neurol Med. – 2020. P. 1-6
12. I.C. Zibrandtsen, P. Kidmose, C.B. Christensen et al. Ear-EEG detects ictal and interictal abnormalities in focal and generalized epilepsy - A comparison with scalp EEG monitoring Clin Neurophysiol. – 2017. Vol.128 No.12 P.2454-2461. doi: 10.1016/j.clinph.2017.09.115.
13. De Cooman, K. Vandecasteele, C. Varon et al. Personalizing Heart Rate-Based Seizure Detection Using Supervised SVM Transfer Learning Front Neurol. – 2020. Vol.11 P. 145
14. Парфенова Е.В., Ридер Ф.К., Герсамия А.Г. и др. Эпилепсия как социальная проблема. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т 118– №9 – С.7785.

15. Adeel Ilyas, M.D., Omar A. Alamoudi, Ph.D. and all. Pro-Ictal State in Human Temporal Lobe Epilepsy. NEJM Evid– 2023. Vol.2 No.3 DOI: 10.1056/EVIDoa2200187
16. Kaiboriboon K, Bertrand ME, Osman MM. Quantitative analysis of cerebral blood flow patterns in mesial temporal lobe epilepsy using composite SISCOM. J Nucl Med. – 2005 Vol.46 No.1 P.38-43.
17. Salas-Puig X, Iniesta M, Abraira L et all. Accidental injuries in patients with generalized tonic–clonic seizures. A multicenter, observational, cross-sectional study (QUIN-GTC study). Epilepsy Behav. – 2019; Vol.92 P.135–9.
18. Beniczky S, Jeppesen J, Kjær TW et all. [Wearable devices for automated seizure detection]. Ugeskr Laeger. – 2022. Vol.184 No.26
19. Munch Nielsen J, Zibrandtsen IC, Masulli P. et all. Towards a wearable multi-modal seizure detection system in epilepsy: A pilot study. Clin Neurophysiol. – 2022 Vol.136 P.40-48. doi: 10.1016/j.clinph.2022.01.005.

ХИМИОТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ГУМАНИЗИРОВАННОГО РЕКОМБИНИРОВАННОГО МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА БЕВАЦИЗУМАБА

Организацияи: Научно-исследовательский институт Экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Хлямов С.В.[1], Елисеева Р.С.[2], Шатохина А.А.[2], Вознесенская Е.Д.[3]

1. Аспирант, младший научный сотрудник;
2. Студент лечебного факультета;
3. Студент педиатрического факультета.

РЕЗЮМЕ

Выявление и лечение связанных с химиотерапией онкологических нозологий, сердечно-сосудистой токсичности, определяемой либо как острое сердечное событие, либо как хроническое состояние, были тесно интегрированы в рутинную онкологическую помощь и стали важным компонентом при выборе лечения. Некоторые химиотерапевтические агенты, такие как антрациклины, традиционно характеризуются как кардиотоксичные, но сердечно-сосудистые побочные эффекты также связаны с широко используемыми молекулярными таргетными препаратами. В последнее десятилетие бевацизумаб, моноклональное гуманизированное антитело против фактора роста эндотелия сосудов были внедрены в лечение различных метастатических злокачественных новообразований. Несмотря на свою эффективность, бевацизумаб был связан со значительным риском сердечно-сосудистых осложнений, таких как артериальная гипертензия, ишемия сердца и застойная сердечная недостаточность. Основное внимание будет уделено токсичности бевацизумаба для сердечно-сосудистой системы с предоставлением последних данных о заболеваемости, клиническом спектре, факторах риска и ответственных механизмах.

Ключевые слова: бевацизумаб, сердечно-сосудистая токсичность, артериальная гипертензия.

ВВЕДЕНИЕ

Системное противораковое лечение может оказывать негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, либо оказывая собственно токсическое действие, либо усиливая побочные эффекты других лекарств [1]. По мере разработки новых лекарств выживаемость при раке улучшилась, а сердечно-сосудистая токсичность, вызванная различными противоопухолевыми агентами, стала оказывать большее потенциальное влияние на долгосрочные результаты в плане общей выживаемости пациентов. Развивающаяся область кардиоонкологии разрабатывает стратегии для минимизации сердечно-сосудистой токсичности и предотвращения долгосрочных побочных эффектов.

Кардиотоксичность включает в себя острые явления, такие как аритмии, ишемия миокарда, вазоспастическая и тромбоэмболическая ишемия, перикардит и/или миокардито-

подобные синдромы, и хронические состояния, такие как дисфункция левого желудочка (ДЛЖ) с или без явной застойной сердечной недостаточности (ЗСН), артериальная гипертензия (АГ) и удлинение интервала Qtc [2]. В частности, согласно Cardiac Review and Evaluation Committee, ДЛЖ характеризуется следующим:

1) снижением сердечной фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ);

2) симптомы ХСН;

3) признаки ЗСН, включая, ритм галопа с третьим тоном, тахикардию или и то, и другое;

4) снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем не менее чем на 5% до менее 55% с сопутствующими признаками или симптомами ЗСН или по меньшей мере на 10% до менее 55% без сопутствующих признаков или симптомов [3].

Противораковые препараты, вызывающие кардиотоксичность, были разделены на две категории в зависимости от обратимости повреждения миокарда [4]. Агенты типа I непосредственно вызывают гибель клеток, приводя к необратимому разрушению миоцитов и клинической ЗСН. К ним относятся традиционные противораковые препараты, такие как антрациклины, алкилирующие агенты и антимикротрубочковые агенты. С другой стороны, агенты типа II изменяют нормальную клеточную функцию, воздействуя на митохондриальную систему и уменьшая синтез белка, который является обратимым после прекращения приема препарата. Кардиотоксичность типа II была впервые описана при применении трастузумаба, хотя совсем недавно она была связана с новыми таргетными препаратами, включая ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторы тирозинкиназы [5].

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против лиганда VEGF-A, которое связывается со своей циркулирующей мишенью, изменяя кинетику связывания лиганда с эндотелиальными клетками и подавляя ангиогенез. Он был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам и/или Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и является химиотерапией первой или второй линии для лечения многих распространенных солидных опухолей, включая колоректальный рак (КРР), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак молочной железы, глиобластома, почечно-клеточный рак (ПКР), рак яичников и рак шейки матки. Хотя эффективность бевацизумаба была продемонстрирована во многих клинических исследованиях, его применение было связано со многими сердечно-сосудистыми событиями, такими как гипертензия высокой степени и тромбоэмболия [6].

Цель исследования – обобщить имеющиеся данные о сердечно-сосудистой токсичности системных противоопухолевых препаратов, уделив особое внимание выявленным побочным эффектам бевацизумаба. В эпоху персонализированной медицины знание потенциального сердечно-сосудистого риска противоопухолевых препаратов может повлиять на оптимальный выбор лечения и позволит разработать стратегии профилактики.

Сердечно-сосудистая токсичность бевацизумаба. В исследованиях, оценивающих эффективность и токсичность бевацизумаба, его применение чаще осложнялось АГ, ХСН и тромбоэмболическими осложнениями.

Артериальная гипертензия. АГ является частым нежелательным явлением, возникающим у пациентов, получающих бевацизумаб, с общей частотой 4-35%, зарегистрированной в клинических исследованиях. Эта изменчивость может быть связана с различными критериями отбора, используемыми в клинических испытаниях (например, возрастом включенных пациентов), а также с различиями в определении АГ. Механизм гипертензии, связанной с терапией бевацизумабом, до конца не ясен. Было высказано предположение, что ингибирование VEGF снижает выработку оксида азота в эндотелии, что приводит к вазоконстрикции и, следовательно, к повышению периферического сосудистого сопротивления и артериального давления (АД). Снижение уровня оксида азота способствует экспрессии ингибитора

плазминоген-активатора 1 (PAI-1), что приводит к обострению АГ. Кроме того, ингибирование VEGF связано с синдромом эмболизации холестерином, который проявляется как эмболизация содержимого атеросклеротической бляшки из проксимальной артерии большого калибра в дистальные мелкие артерии. Это приводит к множеству мелких эмболов, возникающих с течением времени, вызывая механическую закупорку артерий и гипертензию [7].

В испытаниях фазы I бевацизумаб безопасно вводился в дозе до 10 мг/кг без дозолимитирующей токсичности, но небольшое повышение АД наблюдалось при тестировании более высоких доз. В исследованиях фазы II, оценивающих эффективность и токсичность препарата, АГ (2 и 3 степени) была зарегистрирована у 9–15% пациентов. С другой стороны, в исследованиях фазы II, в которых оценивали бевацизумаб в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами или таргетной терапией, АГ 2 или 3 степени варьировала от 0% до 19%. Как и ожидалось, у пациентов, перешедших из контрольной группы в группу бевацизумаба, также наблюдалась АГ. Средний интервал от начала лечения бевацизумабом до развития АГ составил примерно 4,6-6 мес. В большинстве исследований фазы III, которые привели к одобрению бевацизумаба, АГ чаще была статистически значимой в группе, получавшей бевацизумаб [8]. В комбинации с иринотеканом при рецидивирующей глиобластоме АГ чаще встречалась в группе монотерапии бевацизумабом. В недавнем метаанализе рандомизированных контролируемых исследований добавление бевацизумаба к химиотерапии было связано со статистически значимым повышением АД. Интересно, что пациентки с ПКР и раком молочной железы, получавшие препарат в дозе 5 мг/кг еженедельно, имели более высокий риск развития АГ [9].

АГ, связанная с бевацизумабом, может развиться в любое время во время лечения, и данные свидетельствуют о наличии зависимости от дозы. Более конкретно, риск развития АГ увеличивается в три раза при низких дозах и в 7,5 раз при высоких дозах бевацизумаба. В большинстве случаев пациенты, у которых в клинических исследованиях развилась АГ, получали антигипертензивные препараты и продолжали лечение бевацизумабом. Это особенно важно, поскольку существует четкая связь между эффективностью и продолжительностью применения бевацизумаба. Однако резистентная к лекарствам АГ может привести к отмене бевацизумаба у 1,7% пациентов. Отмечались отдельные случаи гипертонического криза с энцефалопатией, а также сообщалось о субарахноидальном кровоизлиянии.

Интересно, что несколько клинических испытаний показали, что развитие связанной с бевацизумабом АГ является прогностическим маркером клинических исходов. Имеющиеся данные по различным злокачественным новообразованиям, таким как метастатический рак молочной железы, метастатический колоректальный рак, немелкоклеточный рак и рак яичников, а также злокачественная глиобластома, ясно указывают на улучшение выживаемости без прогрессирования и/или общей выживаемости у пациентов, у которых АГ развивается как побочный эффект препарата. Ответственный основной механизм еще не выяснен [10].

Точные факторы, предрасполагающие к развитию АГ, вызванной бевацизумабом, не установлены. Тем не менее, было выявлено несколько факторов риска, связанных с АГ, связанной с ингибированием VEGF, в том числе АГ в анамнезе, возраст старше 65 лет, курение и гиперхолестеринемия.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) для лечения гипертензии, связанной с бевацизумабом, используются стандартные гипертензивные препараты. Важно не прекращать лечение раньше времени, а скорее применять активные антигипертензивные препараты с целью достижения АД <140/90 мм рт. ст. Может потребоваться комбинация антигипертензивных препаратов и обязательный тщательный мониторинг АД. Ингибито-

ры ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) предлагаются в качестве терапии первой линии, поскольку было показано, что они предотвращают протеинурию (также вызванную бевацизумабом) и экспрессию PAI-1. Кроме того, исследования in vivo показали, что ингибиторы АПФ увеличивают высвобождение природного сосудорасширяющего оксида азота, преодолевая предполагаемый механизм развития АГ, связанной с бевацизумабом [11]. Однако они, по-видимому, обладают субоптимальным эффектом снижения АД при тяжелой форме АГ. В этом случае блокаторы кальциевых каналов особенно эффективны, потому что они уменьшают сокращение клеток гладких мышц в сосудах, которые гиперсокращаются из-за VEGF-индуцированного нарушения передачи сигналов оксида азота. Следует использовать только дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин или нифедипин, поскольку недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как дилтиазем или верапамил, ингибируют цитохром P450 3A4, который метаболизирует VEGF, что приводит к потенциально высоким уровням бевацизумаба в плазме. Прекращение приема бевацизумаба может быть применимо, если систолическое АД >200 мм рт. ст. или диастолическое АД >100 мм рт. ст., или в случаях гипертонического криза.

Хроническая сердечная недостаточность. Приблизительно у 2-4% пациентов, получающих бевацизумаб, развивается ЗСН. Предрасполагающие факторы включают предыдущую терапию кардиотоксическими химиотерапевтическими препаратами, такими как антрациклины и капецитабин, а также облучение средостения. Предполагается, что основным механизмом, ответственным за ЗСН, связанную с бевацизумабом, является неконтролируемая АГ, приводящая к гипертрофии ЛЖ. С другой стороны, исследования на животных показали, что нормальный рост сердца и сохраненная сократительная функция связаны с усиленным коронарным ангиогенезом; таким образом, нарушение скоординированного роста тканей и ангиогенеза в сердце, индуцированное бевацизумабом, способствует прогрессированию от адаптивной гипертрофии сердца к сердечной недостаточности (СН). Кроме того, ангиогенез играет ключевую роль в нормальной адаптивной реакции на перегрузку давлением. Исследование, в котором использовались стратегии, имитирующие механизм действия бевацизумаба, показало, что перегрузка давлением приводит к уменьшению сократительной дисфункции и в конечном итоге к декомпенсации СН [12].

Хроническая сердечная недостаточность в основном была зарегистрирована в ходе клинических исследований, посвященных оценке эффективности и токсичности бевацизумаба у пациентов с раком молочной железы. Это может быть связано с тем, что большинство пациенток с метастатическим раком молочной железы ранее лечились кардиотоксическими препаратами, такими как антрациклины. В исследовании III фазы рака молочной железы лечение антрациклинами предшествовало всем случаям кардиомиопатии и СН (2,6% пациентов). В другом исследовании сообщалось о ДЛЖ у <1% пациентов. Напротив, в исследованиях колоректального рака или рака легких, в которых оценивали бевацизумаб, не было зарегистрировано ни одного случая СН. В недавнем ретроспективном исследовании, включавшем 6937 пациентов в возрасте ≥65 лет с КРР, не было выявлено связи между бевацизумабом и ЗСН или сердечной смертью. Эти результаты свидетельствуют о том, что основным предрасполагающим фактором развития ХСН у пациентов, получающих бевацизумаб, является не пожилой возраст, а предшествующая терапия кардиотоксическими препаратами.

Онкологических больных, получающих терапию бевацизумабом и у которых развивается СН, следует лечить в соответствии с рекомендациями, предложенными Европейским обществом кардиологов (ESC), а также с применением Евразийских клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Пациенты, у которых во время терапии бевацизумабом развивается бессимптомная дисфункция ФВ ЛЖ <50%, должны быть направлены к кардиологу

и получать ингибиторы АПФ. Бевацизумаб следует отменить до улучшения и нормализации ФВ ЛЖ. Пациенты с более поздними стадиями СН должны получать комбинацию ингибиторов АПФ и бета-блокаторов, если нет противопоказаний. По мере усугубления СН требуется дополнительное лечение, такое как диуретики. Всем пациентам с СН следует провести коронарографию для исключения ишемической болезни сердца [13].

Артериальные тромбоэмболические осложнения (АТЭО). Комбинированное лечение бевацизумабом и химиотерапией связано с повышенным риском артериальной тромбоэмболии (миокардиальные и цереброваскулярные события). Ответственный основной механизм остается неясным. Хорошо известно, что характерным признаком любого АТЭО является нестабильность атеросклеротических бляшек и связанная с этим активация тромбоцитов. Бевацизумаб может снижать противовоспалительные эффекты хронического воздействия VEGF, что приводит к усилению воспаления и атеросклеротической нестабильности, а также к последующему разрыву бляшек и образованию тромбов. Кроме того, VEGF важен для пролиферации и восстановления эндотелиальных клеток. Следовательно, анти-VEGF терапия может снижать регенеративную способность эндотелиальных клеток в ответ на травму, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток и обнажению субэндотелиального коллагена. В результате воздействия субэндотелиального коллагена активируется тканевой фактор, увеличивая риск тромбоза. Наконец, анти-VEGF терапия вызывает снижение уровня оксида азота и простациклина, а также увеличение вязкости крови за счет перепроизводства эритропоэтина, каждый из которых включает предрасполагающие факторы повышенного риска тромбоэмболических осложнений.

Объединенный анализ пяти рандомизированных исследований метастатического КРР, НМРЛ и рака молочной железы, в которых приняли участие в общей сложности 1745 пациентов, продемонстрировал более высокий риск развития АТЭО (например, стенокардии, миокардиальной или церебральной ишемии/инфаркта и артериального тромбоза) у пациентов, получавших химиотерапию и бевацизумаб, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию (3,8% против 1,7% в контрольной группе; P <0,05; отношение рисков = 2) [14]. Абсолютная частота развития АТЭО составила 5,5 случаев на 100 пациенто-лет для пациентов, получающих химиотерапию в сочетании с бевацизумабом, по сравнению с 3,1 случая на 100 пациенто-лет для тех, кто получает только химиотерапию (относительный риск [ОР] = 1,8; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,94-3,33). При рассмотрении инфаркта миокарда/стенокардии частота составила 1,5% против 1% в группе бевацизумаба по сравнению с контрольной группой соответственно. Было обнаружено, что предрасполагающими факторами являются пожилой возраст (>65 лет) и АТЭО в анамнезе. Другой метаанализ, который включал 12 617 пациентов из 20 рандомизированных контролируемых исследований фазы II и III, дал аналогичные результаты, показывающие значительно повышенный риск тромбоэмболий у пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с контрольной группой (ОР = 1,44; 95% ДИ: 1,08-1,91). В частности, бевацизумаб был связан со значительно повышенным риском сердечной ишемии (ОР = 2,14; 95% ДИ: 1,12-4,08), но не инсульта (RR = 1,37; 95% ДИ: 0,67-2,79, P = 0,39). У пациентов, получавших бевацизумаб, общая частота развития тромбоэмболических осложнений всех степеней составила 3,3%, тогда как частота событий высокой степени тяжести составила 2%. В отличие от АГ, связанной с бевацизумабом, зависимость «доза-эффект» не была обнаружена для риска АТЭО, которая была одинаковой для доз 2,5 мг/кг/неделю и 5 мг/кг/неделю. Кроме того, риск варьировался в зависимости от типа злокачественного новообразования, при этом самый высокий риск всех степеней тромбоэмболии был продемонстрирован у пациентов с КРР (6,1%; 95% ДИ: 4,4-8,5); бевацизумаб значительно увеличивал этот риск (ОР=2,79; 95% ДИ: 1,42-5,49). С другой стороны, в обсервационном исследовании, в котором участвовали 6803 пожилых

пациента с колоректальным раком, у пациентов, получавших бевацизумаб, был умеренно повышенный риск тромбоэмболий; однако это обычно не приводило к клиническим последствиям, если выражать их в абсолютном выражении (четыре дополнительных случая тромбоэмболии на 1000 человеко-лет). В исследованиях фазы II, оценивающих применение бевацизумаба в комбинации с другими препаратами при раке головы и шеи, сообщалось об ишемии сердца у одного пациента в двух исследованиях; другое исследование показало относительно высокую частоту обмороков (7%). Во всех упомянутых исследованиях сообщалось, что связанные с бевацизумабом нежелательные явления возникали в любое время во время терапии [15].

Пациентов с подозрением на ишемию сердца следует вести в соответствии с рекомендациями, установленными ESC, и с применением Евразийских клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Однако одной из основных проблем у онкологических больных, получающих бевацизумаб, является использование антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии из-за повышенного риска кровотечения. Однако при одновременном применении химиотерапии, бевацизумаба и аспирина существенно не увеличивался риск кровотечения по сравнению с использованием только аспирина и химиотерапии, а профилактика АТЭО на основе аспирина рекомендуется при всех видов рака пациентам с риском, когда это не является противопоказанием [16]. Кроме того, было показано, что использование аспирина улучшает выживаемость у онкологических больных с сердечной ишемией, независимо от тромбоцитопении [17]. С другой стороны, поскольку исследования исключали пациентов, у которых в анамнезе был инсульт или инфаркт миокарда в течение 12 месяцев, риски и преимущества лечения бевацизумабом у этих пациентов не установлены. Терапию бевацизумабом следует прекратить у пациентов, у которых во время лечения развилась тяжелая тромбоэмболия. Безопасность возобновления терапии бевацизумабом после разрешения АТЭО еще не изучена.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). Роль бевацизумаба в развитии ВТЭО неоднозначна. В начальных клинических исследованиях фазы II и фазы III зарегистрированная частота ВТЭО варьировала от 3% до 19,4% по сравнению с контрольной группой [18]. В мета-анализе, проведенном Scappaticci et al., терапия бевацизумабом не влияла на риск ВТЭО, и на основании этих результатов венозная тромбоэмболия не считалась серьезным побочным эффектом бевацизумаба. Однако метаанализ, включавший 7956 пациентов из 15 рандомизированных исследований с различными солидными опухолями (рак молочной железы, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких, почечно-клеточный рак и другие виды рака), выявил значительно повышенный риск ВТЭО, связанных с при терапии бевацизумабом (ОР=1,33; 95% ДИ: 1,13-1,56; p <0,001); этот риск наблюдался при ВТЭО всех степеней и ВТЭО высокой степени [19]. Подобно тромбоэмболическим тромбозам, частота ВТЭО, связанных с бевацизумабом, не имела зависимости «доза-эффект». Более высокий риск был обнаружен при раке легкого [20]. Этот метаанализ подвергся критике, главным образом, за то, что он был основан на суммарных показателях, а не на данных отдельных пациентов, и не было поправки на разное время наблюдения [21]. Другой мета-анализ, в котором оценивалась роль бевацизумаба в развитии ВТЭО, включал 6055 пациентов из десяти рандомизированных исследований [22]. Не было обнаружено значительного увеличения риска ВТЭО, связанного с бевацизумабом, и отсутствие риска ВТЭО соответствовало всем типам опухолей. Причина разногласий между этими двумя метаанализами, вероятно, связана с различиями во включенных испытаниях и аналитических методах [23].

Подобно бевацизумаб-индуцированному артериальному тромбозу, возможным родственным механизмом связанных с бевацизумабом ВТЭО может быть эффект бевацизумаба

против VEGF. VEGF является защитным фактором для эндотелиальных клеток, регулирующим множество биологических функций, таких как выработка вазоактивных медиаторов и экспрессия компонентов тромболитического и коагуляционного путей [24]. Нарушение гомеостаза сосудов путем блокирования VEGF может привести к эндотелиальной дисфункции и последующим ВТЭО. Кроме того, бевацизумаб может усиливать высвобождение провоспалительных цитокинов, вызывая активацию системы свертывания крови [25]. Однако разница в связанном с бевацизумабом риске тромбоэмболических тромбозов и ВТЭО также подразумевает различия в патофизиологии.

Онкологических больных, у которых развилась ВТЭ, следует лечить в соответствии с Евразийскими клиническими рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Как и у неонкологических больных, лечение низкомолекулярным гепарином (НМГ) следует начинать с дозы 200 ЕД/кг один раз в день или 100 ЕД/кг два раза в день на 5-7 дней. Однако у онкологических больных было доказано, что продолжение НМГ вместо замены антагонистами витамина К является полезным. Большинство пациентов, получавших бевацизумаб, страдают от метастатического рака; для таких пациентов рекомендуется бессрочное лечение НМГ в дозе 75-80% от начальной дозы [26].

Дополнительный эффект лучевой терапии. Было высказано предположение, что комбинация препаратов, препятствующих ангиогенезу, с лучевой терапией может иметь синергетический эффект посредством нескольких механизмов [27]. Ингибиторы антиангиогенеза улучшают внутриопухолевую оксигенацию за счет нормализации внутриопухолевой сосудистой сети после лучевой терапии, что приводит к усилению перфузии крови и распределению химиопрепаратов в опухоли, кроме того, улучшенная оксигенация опухоли индуцирует образование реакционных форм кислорода, которые повреждают ДНК и взаимодействуют с клеточной мембраной, вызывая апоптоз. Кроме того, лечение препаратами, препятствующими ангиогенезу, подавляет факторы роста, такие как VEGF и EGF, которые, как было показано, опосредуют радиорезистентность [28]. В нескольких клинических испытаниях было показано, что дополнительный эффект лучевой терапии к ингибиторам ангиогенеза увеличивает токсичность. В недавнем исследовании фазы III, оценивающем использование бевацизумаба в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом для лечения недавно диагностированной глиобластомы, частота возникновения как АГ, так и тромбоэмболий была выше в группе, получавшей бевацизумаб, по сравнению с контрольной группой (39,3% против 12,7% и 5,9% против 1,6% соответственно). С другой стороны, добавление бевацизумаба к лучевой терапии в клинических исследованиях II фазы рака головы и шеи и шейки матки не усугубляло кардиотоксичность [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За прошедшие годы открытие новых активных противоопухолевых агентов резко увеличило выживаемость больных раком, хотя и увеличило частоту побочных эффектов, вызванных противораковым лечением. Сердечно-сосудистая токсичность у онкологических больных является проблемой большой важности, особенно из-за разнообразия задействованных механизмов и отсутствия конкретных руководств по лечению. Бевацизумаб, моноклональное человеческое антитело, направленное против VEGF, стал мощным инструментом при многих злокачественных новообразованиях, но он был связан с рядом сердечных событий. С другой стороны, некоторые другие молекулярные таргетные препараты, такие как трастузумаб, а также традиционные химиотерапевтические препараты, такие как антрациклины, также могут вызывать значительную кардиотоксичность. Раннее распознавание

сердечных осложнений и успешное лечение этих нарушений с целью повышения безопасности противоопухолевого лечения требует тесного сотрудничества специалистов кардиологии и онкологии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation. 2004;109(25):3122–3131.
2. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J Natl Cancer Inst. 2010;102(1): 14–25.
3. Institute NC. Cancer Therapy Evaluation Program. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4e30e992.pdf. Accessed.
4. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur Heart J. 2013;34(15):1102–1111.
5. Dent F.S. Practical cardio-oncology. 2020. CRC Press. 261 p.
6. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., Patel A., DeCara J., Mitchell J., Harrison E., Moslehi J., Witteles R., Calabro M.G., Orecchia R., de Azambuja E., Zamorano J.L., Krone R., Iakobishvili Z., Carver J., Armenian S., Ky B., Cardinale D., Cipolla C.M., Dent S., Jordan K., ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Annals of Oncology. 2020. Vol. 31. № 2. P. 171-190.
7. Dedong Cao, Yongfa Zheng, Huilin Xu, Wei Ge, Ximing Xu. Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis. Nature. 2019. № 9. P. 1-8.
8. Li M., Kroetz D.L. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding. Pharmacology & Therapeutics. 2018. Vol. 182. № 2. P. 152-160.
9. Ran Xu, Chen Xu, Chuntong Liu, Can Cui, Jing Zhu. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination therapy for treatment of patients with metastatic colorectal cancer. OncoTargets and Therapy. 2018. № 11. P. 8605-8621.
10. Alexander R Lyon, Teresa López-Fernández, Liam S Couch, Riccardo Asteggiano, Marianne C Aznar, Jutta Bergler-Klein, Giuseppe Boriani, Daniela Cardinale, Raul Cordoba, Bernard Cosyns, David J Cutter, Evandro de Azambuja, Rudolf A de Boer, Susan F Dent, Dimitrios Farmakis, Sofie A Gevaert, Diana A Gorog, Joerg Herrmann, Daniel Lenihan, Javid Moslehi, Brenda Moura, Sonja S Salinger, Richard Stephens, Thomas M Suter, Sebastian Szmit, Juan Tamargo, Paaladinesh Thavendiranathan, Carlo G Tocchetti, Peter van der Meer, Helena J H van der Pal, ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, 2022;, ehac244, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244
11. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012;30(17):2039–2045.

12. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27(28):4733–4740.
13. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010;28(13):2137–2143.
14. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014;370(8): 734–743.
15. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, et al; ORION Collaborative Group. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2011;43(4): 286–294.
16. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Трофимова О.П., Федоткина Ю.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). Евразийский Кардиологический Журнал. 2022;(1):6-79. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
17. Salama JK, Haraf DJ, Stenson KM, et al. A randomized phase II study of 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy compared with bevacizumab plus 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy for intermediate-stage and T4N0-1 head and neck cancers. Ann Oncol. 2011;22(10):2304–2309.
18. Yoo DS, Kirkpatrick JP, Craciunescu O, et al. Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(5): 1404–1414.
19. Fury MG, Lee NY, Sherman E, et al. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer. Cancer. 2012; 118(20):5008–5014.
20. Yao M, Galanopoulos N, Lavertu P, et al. Phase II study of bevacizumab in combination with docetaxel and radiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. Epub June 21, 2014.
21. Argiris A, Kotsakis AP, Hoang T, et al. Cetuximab and bevacizumab: preclinical data and phase II trial in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol. 2013;24(1):220–225.
22. Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. Lancet Oncol. 2009;10(3):247–257.
23. An MM, Zou Z, Shen H, et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(8):813–821.
24. Gampenrieder SP, Romeder F, Muß C, et al. Hypertension as a predictive marker for bevacizumab in metastatic breast cancer: results from a retrospective matched-pair analysis. Anticancer Res. 2014;34(1): 227–233.
25. De Stefano A, Carlomagno C, Pepe S, Bianco R, De Placido S. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68(5):1207–1213.
26. Österlund P, Soveri LM, Isoniemi H, Poussa T, Alanko T, Bono P. Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. Br J Cancer. 2011;104(4):599–604.

27. Mir O, Coriat R, Cabanes L, et al. An observational study of bevacizumab- induced hypertension as a clinical biomarker of antitumor activity. Oncologist. 2011;16(9):1325–1332.
28. Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with f irst-line bevacizumab. Ann Oncol. 2009;20(2):227–230.
29. Zhong J, Ali AN, Voloschin AD, et al. Bevacizumab-induced hypertension is a predictive marker for improved outcomes in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. Cancer. Epub December 29, 2014.

ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЙ ПРОДУКТ ИЗ БЕСКЛЕТОЧНОЙ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОБШИРНЫХ И ГЛУБОКИХ РАН

Организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Проектная команда: Хоминец В.В.[1], Калюжная-Земляная Л.И.[2], Волов Д.А., Чеботарев С.В.[3], Болгарчук О.О., Товпеко Д.В.[4], Кондратенко А.А.[5], Околитенко М.С.[6]

1. Доктор медицинских наук, профессор;
2. Доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник;ъ
3. Адъюнкт кафедры, майор медицинской службы
4. Младший научный сотрудник;
5. Младший научный сотрудник;
6. Курсант 4 курса 3 факультета, младший сержант.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема нехватки биоматериала для восполнения обширных повреждений

Обширные или длительно незаживающие раны существенно снижают качество жизни больных, а также увеличивают сроки и стоимость лечения [1]. Когда ограниченность пластических резервов не позволяет использовать полнослойную кожную пластику, крупные дефекты замещают с помощью свободного расщепленного перфорированного дерматомного трансплантата. Пересадка применяется для лечения поверхностных дефектов кожного покрова глубиной до кожно-жирового и фасциального слоя [2]. У пациентов с обширным и глубоким дефектом мягких тканей в сочетании с поражением кости приходится решать целый комплекс задач, направленных на борьбу с инфекционным осложнением, возмещением костного и мягкотканного дефекта [3]. Осевые мышечные лоскуты способны эффективно купировать воспалительный процесс при поражении кости [4]. Для замещения глубоких костных дефектов пластичность материала имеет решающее значение, в связи с этим мышечные и кожно-мышечные лоскуты обладают качественным преимуществом, позволяя плотно заполнить костный дефект. Осевые мышечные, кожно-мышечные и комбинированные тканевые комплексы с осевым кровоснабжением способны активно резорбировать раневой экссудат [5]. Однако даже сочетание хирургической санации с вакуумным дренированием, антибактериальной, вазоактивной, противовоспалительной терапией не гарантирует полноценную элиминацию флогогенов и затухание инфекционного процесса. Под угрозой находится и сам мышечный лоскут, закрытый расщепленным дерматомом, и окружающие ткани. Это увеличивает сроки и снижает анатомо-функциональный результат лечения.

К настоящему времени техника дерматомной пересадки кожи доведена до совершенства. Несмотря на это, возможность применения для заживления повреждений кожи аутотрансплантатов существенным образом ограничена наличием донорских сайтов. Приживление трансплантированных участков аутокожи в сравнении с лоскутом на сосудистой ножке достигается реже. Описаны также различия в приживаемости аутотрансплантатов в зависимости от локализации повреждения мягких тканей.

При первичном замещении дефектов тканей верхних конечностей васкуляризированными аутотрансплантатами их приживаемость составила 94,03% (у 63 из 69 пациентов), а приживаемость свободных лоскутов – 93,2% [6]. Хирургическое лечение пациентов с ожогами с применением аутотрансплантации совместно с вакуумной терапией показало эффективность 85%, однако объем выборки в этом исследовании был невелик [7]. В исследовании Орлинской Н.Ю. и соавторов (2018) доля площади приживления аутотрансплантата кожи в группе пациентов, которым применяли гипоксическое прекондиционирование донорской области, составила 91%, а в группе пациентов со свободной кожной пластикой традиционным способом – 56% (n = 5 в обеих группах) [8].

Зинатуллин Р.М. и соавторы (2011) установили, что минимальный процент приживления аутотрансплантатов в группе больных с термическими ожогами составлял 30%, максимальный – 100%, в среднем этот показатель был равен 92,84% [9], а согласно данным Ахмедова А.И. с соавторами (2013) – 97,11% [10]. По мнению Варганова М.В. с соавторами (2020), приживление кожного лоскута улучшают предоперационная подготовка и применение реамберина (от 68% в контроле до 80-90% соответственно) [11]. Зиновьев Е.В. и соавторы наиболее часто фиксировали высокую эффективность кожной пластики после ранней тангенциальной некрэктомии у тяжелообожженных в области верхних конечностей (у 19 из 22 пострадавших, 86,4%). В группе пациентов, хирургическое вмешательство которым было выполнено на нижних конечностях, анализируемый показатель имел меньшие значения – у 22 из 29 пациентов (75,9%) [12]. Применение латерального супрамаллеолярного лоскута для покрытия повреждений мягких тканей стопы и лодыжек показало, что успешный процент приживления дермотрансплантата регистрировался у 42 пациентов из 47, что соответствует 89,4% [13], и в 35 из 49 случаев (71,6%) наблюдалось полное заживление латерального супрамаллеолярного лоскута без осложнений [14]. Оценивая эффективность аутодермопластики при обширных травматических дефектах кожи и мягких тканей, Н.К. Тажимуратов и соавторы полное приживление аутотрансплантатов отметили после 124 из 146 (84,9%) операций, хорошее и удовлетворительное – после 14 (9,6%). Полный лизис трансплантатов наблюдали после 8 (5,5%) операций [15].

Таким образом, аутодермопластика как технология ускоренного заживления при травматических дефектах кожи и мягких тканей в большинстве случаев считается оправданным методом, но ограниченным рядом объективных условий, а поиски возможностей ускорения приживления аутотрансплантатов – чрезвычайно актуальной задачей практической медицины.

Одним из вариантов решения проблемы ускорения регенераторных процессов в ране является повышение концентрации цитокинов, транскрипционных и ростовых факторов, создание благоприятных условий для миграции мезенхимальных стволовых клеток с их последующей дифференцировкой и дополнительной паракринной активностью, стимуляцией продуцирования компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Для временного закрытия раневого дефекта и создания оптимальных условий для восстановления поврежденных мягких тканей возможно использование бесклеточных матриксов, изготовленных из биоматериалов с доказанным присутствием в них факторов регенерации и молекул клеточной адгезии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя предварительный итог апробации метода аутодермопластики в сочетании с лиофилизированным бесклеточным продуктом из пуповины человека, можно сделать следующие выводы:

– применение лиофилизированного продукта из пуповины человека повышает регенеративную способность тканей, проявляющуюся активными процессами неоваскуляризации и реэпителизации в зоне раневого дефекта;

– продукт обеспечивает защиту раны от вторичного инфицирования и поддерживает оптимальные условия для регенерации тканей, не вызывая аллергические, воспалительные реакции;

– применение продукта поддерживает формирование новой ткани, которая имеет структуру и функциональность, близкую к исходной;

– использование лиофилизированного тканеинженерного продукта из пуповины человека в качестве раневого покрытия в сочетании с расщепленным дерматомным лоскутом способствует ускорению эпителизации и снижению объема рубцового образования. Это может быть использовано для достижения эстетически приемлемого рубца.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Рубцы кожи: современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностике / Д.В. Прохоров, А.А. Щербенёва, М.В. Нгема [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 2. – С. 18–24.
2. Реконструктивно-пластические операции при лечении больных с дефектами покровных тканей / В.М. Шаповалов, Н.Г. Губочкин, В.М. Гайдуков [и др.] // Гений ортопедии. – 2014. – № 4. – С. 58–62.
3. Joint and long bone gunshot injuries / P.J. Dougherty, R. Vaidya, C.D. Silverton [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2009. – Vol. 91, № 4. – P. 980–997.
4. Белоусов А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 744 с.
5. The distally based peroneus brevis flap: the 5-step technique / L. Troisi, T. Wrigh, U. Khan [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 2018. – Vol. 80, № 3. – С. 272–276. – DOI: 10.1097/SAP.0000000000001224.
6. Абалмасов П.К. Первичное замещение дефектов тканей верхних конечностей васкуляризированными аутотрансплантатами: дис... канд. мед. наук: 14.00.27. – Москва, 2007.
7. Богданов С.Б. Совершенствование способов хирургического лечения в комбустиологии с применением вакуумной терапии / С.Б. Богданов, Д.Н. Марченко, В.Ю. Иващук // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2022. – № 2. – С. 57–62. – DOI: 10.17116/plast.hirurgia202202157.
8. Гипоксическое прекондиционирование донорской области: клинико-морфологическая оценка состояния аутодермотрансплантата кожи / Н.Ю. Орлинская, Д.В. Давыденко, М.В. Багрянцев [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2018. – №3. – С. 110–117.
9. Зинатуллин Р.М. Совершенствование лечения больных с термическими ожогами: дис... канд. мед. наук: 14.01.15. – Уфа, 2011.
10. Ахмедов А.И., Фаязов А.Д. Совершенствование хирургического лечения больных с термическими ожогами // Вестник экстренной медицины. – 2013. – № 3. – С. 60–61.
11. Опыт использования препарата Реамберин и NPWT-терапии в подготовке ран к аутодермопластике / М.В. Варганов, А.А. Микличев, К.Д. Богданов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 6. – С. 76–81. – DOI: 10.17116/hirurgia202006176.

12. Возможности объективизации иссечения при ранней тангенциальной некрэктомии у тяжелообожженных / Е.В. Зиновьев, В.В. Солошенко, Д.В. Костяков [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2022. – Т. 23. – С. 801–811.
13. Lateral supramalleolar flap for soft tissue coverage of foot and ankle defects / T.N. Nguyen, T.T. Mai, T. Cao [et. al.] // J. Plast. Surg. Hand Surg. – 2023. –№ 57, № 1–6. – P. 459–465. – DOI: 10.1080/2000656X.2022.2152826.
14. Lateral supramalleolar flap: Is it based on perforator of peroneal / anterior tibial artery; A cross-sectional study at tertiary care centre / P.M. Hashmi, A. Kamran, M. Ali [et al.] // Ann. Med. Surg. (Lond). – 2021. – Vol. 71. – P. 102916. –DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102916.
15. Эффективность аутодермопластики при обширных травматических дефектах кожи и мягких тканей / Н.К. Тажимуратов, В.Г. Семенов, Д.К. Жамашев [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 317–318.
16. Badylak, S. F. Decellularized allogeneic and xenogeneic tissue as a bioscaffold for regenerative medicine: factors that influence the host respons // Ann. Biomed. Eng. – 2014. – Vol. 42, № 7. – P. 1517–1527. – DOI: 10.1007/s10439-013-0963-7.
17. Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 93–108. – DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-93-108.
18. Морфология коллагеновых матриксов для тканевой инженерии (биосовместимость, биодеградация, тканевая реакция) / А.Б. Шехтер, А.Е. Гуллер, Л.П. Истранов [и др.] // Архив патологии. – 2015. – Т. 77, № 6. – С. 29–38. – DOI: 10.17116/patol201577629-38.
19. Морфофункциональная характеристика дермы кожи и ее изменения при старении (обзор литературы) / С.С. Целуйко, Е.А. Малюк, Л.С. Корнеева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 60. – С. 111–116. – DOI: 10.12737/20130.
20. Regenerative and antibacterial properties of acellular fish skin grafts and human amnion/chorion membrane: implications for tissue preservation in combat casualty care / S. Magnusson, B.T. Baldursson, H. Kjartansson [et al.] // Mil. Med. – 2017. – Vol. 182, № 3/4. – P. 383–388. – DOI: 10.7205/MILMED -D-16–00142.
21. To cross-link or not to cross-link? Cross-linking associated foreign body response of collagen-based devices / L.M. Delgado, Y. Bayon, A. Pandit [et al.] // Tissue Eng. Part B Rev. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 298–313. – DOI: 10.1089/ten.TEB.2014.0290.
22. Solubilized extracellular matrix bioscaffolds derived from diverse source tissues differentially influence macrophage phenotype / J.L. Dziki, D.S. Wang, C. Pineda [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2017. – Vol. 105, № 1. – P. 138–147. – DOI: 10.1002/jbm.a.35894.
23. Development of decellularized scaffolds for stem cell-driven tissue engineering / D. Rana, H. Zreiqat, N. Benkirane-Jessel [et al.] / J. Tissue Eng. Regen. Med. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 942–965. – DOI: 10.1002/term.2061.
24. Galili U. Avoiding detrimental human immune response against Mammalian extracellular matrix implants // Tissue Eng. Part B Rev. – 2015. – Vol. 21, № 2. – C. 231–241. – DOI: 10.1089/ten.TEB.2014.0392.
25. Placental tissues as biomaterials in regenerative medicine / A. Roy, M. Mantay, C. Brannan [et al.] // Biomed. Res. Int. – Vol. 2022. – P. 6751456. – DOI: 10.1155/2022/6751456.
26. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки пупочного канатика: биологические свойства и клиническое применение / И.В. Арутюнян, А.В. Макаров, А.В. Ельчанинов [и др.] // Гены и Клетки. – 2015. – № 2. – С. 30–38.

27. Collagen and glycosaminoglycans of Wharton's jelly and their alterations in EPH-gestosis / E. Bańkowski, K. Sobolewski, L. Romanowicz [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1996. – Vol 66, № 2. – P. 109–117. – DOI: 10.1016/0301-2115(96)02390-1.
28. Wharton's jelly as a reservoir of peptide growth factors / K. Sobolewski, A. Małkowski, E. Bańkowski, S. Jaworski // Placenta. – 2005. – Vol. 26, № 10. – P. 747–752. – DOI: 10.1016/j.placenta.2004.10.008.
29. Патент № 2795904 C1 Российская Федерация, МПК A61K 35/51, A61P 17/02. Способ изготовления бесклеточного матрикса из пуповины человека для создания высокорегенеративного раневого покрытия: № 2022118355: заявл. 05.07.2022: опубл. 15.05.2023 / Л.И. Калюжная-Земляная, Д.В. Товпеко, А.А. Кондратенко [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. – EDN HLCQQB.
30. Патент № 2745995 C1 Российская Федерация, МПК A61K 35/32, A61K 35/44. Способ изготовления бесклеточного гидрогеля из Вартонова студня пуповины человека для внутрисуставного применения: № 2020130589: заявл. 16.09.2020: опубл. 05.04.2021 / Л.И. Калюжная-Земляная, В.Е. Чернов, С.В. Чеботарев, Д.А. Земляной; заявитель Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. – EDN BSVYAE.
31. Биологические и функциональные свойства лиофилизированных форм тканеинженерных матриксов из пуповины человека / А.А. Кондратенко, Л.И. Калюжная, Д.В. Товпеко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 113–122. – DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-113-122.
32. Кондратенко А.А. Биологические эффекты бесклеточного тканеинженерного продукта из пуповины человека / А.А. Кондратенко, Д.В. Товпеко, Л.И. Калюжная // Патогенез. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 53–62. – DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.53-62.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Организация: ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Проектная команда: Храмцова Н.А.[1], Байсеитова К.К.[2]

1. Доктор медицинских наук, профессор;
2. Аспирант кафедры терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые (ССЗ) заболевания являются ведущей причиной смерти во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодное число смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в мире прогнозируется до 24,5 млн к 2030 году. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих проблем современной медицины. Несмотря на достижение значительных успехов в изучении патогенеза, клиники и лечения, данная патология по-прежнему остается широко распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы с неблагоприятным течением и прогнозом. За последние годы биологические маркеры стали фундаментальным инструментом для оценки, от диагностики до прогноза и лечения ОКС и ХСН. В связи с этим остается актуальной разработка новых биомаркеров, способных служить полезным инструментом ранней диагностики заболевания, оценки эффективности терапии, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов.

На сегодняшний день в широкую клиническую практику внедрен лишь один биомаркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид (BNP). Последний выделяется кардиомиоцитами желудочков и уже в кровотоке расщепляется на С-фрагмент (собственно мозговой натрийуретический гормон – BNP) и неактивный N-фрагмент (N-концевой фрагмент предшественника BNP или NT-proBNP. Определение уровня BNP и NT-ProBNPиспользуется при уточнении ХСН и оценки эффективности терапии. Однако, уровни BNP и NT-proBNP обладают достаточно большим разбросом значений и зависят от пола (у женщин содержание выше, чем у мужчин), возраста (содержание выше у пожилых), веса (при повышении веса тела уменьшается уровень гормона). Большое значение в оценке прогноза сердечной деятельности придают сократительной функции и степени ремоделирования сердца, определяемой по ЭхоКГ- критериям.

Большое внимание уделяется поиску потенциальных биомаркеров, способных прогнозировать течение и исходы ХСН, а также улучшить лечение пациентов с сердечной недостаточностью.

Несмотря на большой пул известных биомаркеров, показывающие значимость в различных состояниях, в настоящий момент их сложно ввести в повседневную клиническую практику. Одними из новых биомаркеров, которые длительное время находятся в центре внимания, являются галектин-3, стимулирующий фактор роста ST-2, пентраксин-3, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) и многие другие.

Стимулирующий фактор роста ST-2 длительное время обсуждается также как прогностический маркер у пациентов с ХСН. Впервые идентифицированный в 1989 году, ST-2 сразу же заявил о себе в качестве важного медиатора воспаления и на протяжении мно-

гих лет изучался исключительно в контексте воспалительных и аутоиммунных процессов, в дальнейшем ST-2 проявил себя, как биомаркер нейрогормональной активации у пациентов с ХСН и предвестник неблагоприятного прогноза.

В мировой науке широко обсуждается роль перспективного биомаркера пентраксина-3 в отношении прогноза течения ИБС и ХСН. У пациентов с ИБС повышенный уровень циркулирующего пентраксина-3, вероятно, является независимым предиктором смертности от всех причин, включая сердечно-сосудистые. В исследовании Cabiati M. и соавт. показана корреляция уровня пентраксина-3 (PTX3) у пациентов с ХСН с переносимостью физических нагрузок и ФК по NYHA. В рамках исследования была оценена экспрессия PTX3, NT-proBNP и СРБ в крови. Установлено, что PTX3 был значительно выше у пациентов с ХСН на разных стадиях заболевания по сравнению со здоровыми людьми. Комбинация пентраксина-3 и BNP повышала прогностическую ценность значительно выше любого биомаркера в отдельности.

Другие биомаркеры, которые находятся на пересечении кардиоренальных заболеваний (например, NGAL, пентраксин-3, копептин-1), активно изучаются и являются предметом для обсуждения с позиции прогнозирования сердечно-сосудистых исходов у коморбидных пациентов.

В последнее время обсуждается роль дефицита железа у пациентов с ХСН. Сывороточное железо играет большую роль во многих метаболических процессах. Железо необходимо для пролиферации имунных клеток, синтеза цитокинов и функционирования митохондрий в том числе и в миокарде. Дефицит железа усиливается воспалением, в частности, повышенным уровнем IL-6. Дефицит железа распространен вне зависимости от показателя ФВ, но отмечается корреляция с увеличением функционального класса ХСН, что ухудшает прогноз пациентов с ХСН. Крайне важно оценивать распространенность дефицита железа у пациентов с ХСН.

Таким образом, изучение биомаркеров прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в условиях проспективного наблюдения становится весьма значимым направлением для возможности влияния на смертность от болезней системы кровообращения.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Содержание проекта. Построение модели прогнозирования тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) с применением биомаркеров (NT-proBNP, ST-2, пентраксин-3, НГАЛ, вчСРБ, высокочувствительный тропониновый тест, показатели феррокинетики) у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. Изучить частоту и структуру сердечно-сосудистых событий у пациентов ХСН через 12 мес. после перенесенного инфаркта миокарда в зависимости от динамики изучаемых биомаркеров

Научно-практическая значимость работы определяется поиском прогностически важных маркеров развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с перенес енным инфарктом миокарда. Полученные результаты позволят формировать группы повышенного риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности после перенесенного ИМ. Внедрение результатов проведенного исследования в практику позволит прогнозировать тяжесть течения ХСН, оптимизировать лечение пациентов, улучшить прогноз у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В конечном итоге ожидаемые результаты данной работы заключаются в выявлении прогностических маркеров тяжести развития и прогрессирования ХСН после перенесенного ОИМ в долгосрочной перспективе.

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЭКСТРАКТОВ НЕФАРМАКОПЕЙНОГО ГРИБА АУРИКУЛЯРИИ ГУСТОВОЛОСИСТОЙ И РАСТЕНИЯ ПОСТЕННИЦЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Организация: Белорусский государственный медицинский университет

Проектная команда: Цвирко В.В.[1], Воравко В.А.[1], Лукашов Р.И.[2]

1. Студент 4 курса;
2. Кандидат фармацевтических наук

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Несмотря на достижения в области разработки синтетических лекарственных препаратов, в мире широко развивается фито- и фунготерапия из-за своей доступности, лучшей переносимости лекарственных средств и относительной безопасности. Но содержание биологически активных веществ (БАВ) в составе лекарственных растений (ЛР) и грибов гетерогенно, поэтому широк и спектр фармакологических эффектов, которые могут быть как лечебными, так и нежелательными. Все это подчеркивает важность стандартизации лекарственного сырья для обеспечения его качества, эффективности и безопасности.

В 1978 году ВОЗ приступила к работе по Программе традиционной медицины, активно издавая монографии о ЛР, которые становятся основой национальных монографий. В дальнейшем были опубликованы Стратегии по традиционной медицине, в которых признается важность народной и альтернативной медицины [1, 2].

Одним из перспективных природных источников веществ пищевого и медико-биологического назначения является вид рода Auricularia – Аурикулярия густоволосистая. Аурикулярия густоволосистая (лат. Auricularia polytricha) – это базидиальный гриб, произрастающий на стволах и ветвях деревьев, встречается в широколиственных лесах тропических регионов мира. Издавна культивируется в Китае и Юго-Восточной Азии. В Республике Беларусь культивируется на искусственных питательных средах Государственным научным учреждением «Институт леса Национальной академии наук Беларуси» по заказу китайских коллег в качестве пищевого гриба [3]. Однако, помимо своей пищевой ценности аурикулярия имеет ряд фармакологических свойств: противовоспалительное, антиоксидантное, противоопухолевое, нейропротекторное действие и т.п. [4, 5, 6, 7].

Другим перспективным источником БАВ растительного происхождения является трава постенницы лекарственной (лат. Parietaria officinalis L.), которая внесена в качестве ЛРС только во Французскую фармакопею и имеет длительный опыт применения в народной медицине в качестве противовоспалительного, кровоостанавливающего, мочегонного средства, обладает антибактериальной активностью. Массово произрастает в качестве сорного растения в умеренной климатической зоне, в т.ч. в Прибалтийском районе России и Республике Беларусь [8, 9].

Научная новизна: в рамках проекта разрабатываются практически значимые способы определения и стандартизации биологически активных веществ в лекарственном сырье нефармакопейных растения и гриба. Авторы разработали методики для качественного и количественного определения действующих веществ с помощью методов ВЭЖХ и ТСХ. Данные способы могут применяться для более подробного изучения описанных перспективных источников БАВ, которые являются хорошей сырьевой базой и обладают широким спектром фармакологической

активности, в том числе сильной антиоксидантной, с целью создания нормативной документации (частной фармакопейной статьи), что привело бы к расширению фармацевтического рынка ЕАЭС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом ТСХ в метанольном извлечении из травы постенницы лекарственной были разделены и идентифицированы с помощью стандартов рутин, хлорогеновая и кофейная кислоты, рассчитаны коэффициенты подвижности веществ для хроматографических систем и ЭММВ (50:30:10:10).

Методом ВЭЖХ в экстракте травы P. officinalis на 70% этиловом спирте с помощью стандартов были идентифицированы производные хлорогеновой кислоты, кофейная кислота, рутин, причем количественное содержание последнего, рассчитанное методом добавок, составило мкг на 1 мл экстракта.

Также методом ВЭЖХ путем сравнения значений площадей пиков искомых веществ были определены оптимальные концентрации водно-спиртовых смесей для экстракции кофейной, хлорогеновой кислот (40% водно-этанольная смесь) и рутина (70% водно-этанольная смесь) из травы постенницы лекарственной.

Установлено количественное содержание суммы фенольных соединений в пересчете на хлорогеновую кислоту в водном и водно-спиртовых извлечениях из ЛРС P. officinalis методом спектрофотометрии с помощью реактива Фолина-Чокальтеу – максимальное значение отмечено для экстракта на 40% этаноле – 0,176 ± 0,006 мг/мл.

Найдено количественное содержание суммы гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту в водном и водно-спиртовых извлечениях из травы P. officinalis методом спектрофотометрии с реактивом Арнова – максимальное количество обнаружено у экстракта на 40% этаноле – 0,410 ± 0,009 мг/мл.

Определена антиоксидантная активность водного и водно-этанольных извлечений из травы постенницы лекарственной методом спектрофотометрии с помощью реактива DPPH – наибольшей антиоксидантной активностью среди испытуемых извлечений обладает экстракт на 70% этаноле, его АОА примерно в 1,5 раза больше АОА раствора аскорбиновой кислоты на идентичном растворителе с концентрацией вещества 0,046 мг/мл.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Фитотерапия: современное состояние вопроса / Л.Р. Селимзянова [и др.]. // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13. – № 5. – С. 488-493.
2. Некоторые аспекты современной фитотерапии / Е.Н. Хотим, А.М. Жигальцов, А. Кумара // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 136-140.
3. Бордок, И. В. Интродукция ценного лекарственного гриба Auricularia polytricha (mont.) Sacc. в интенсивную культуру / И. В. Бордок, Л. В. Евтушенко, В. М. Лубянова. // Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века: материалы 17-й международной научной конференции / под ред. С. А. Маскевича, С. С. Позняка. – Минск: ИВЦ Минфина, 2017. – Ч. 2. – С. 19-20.
4. Song, G. Isolation of a polysaccharide with anticancer activity from Auricularia polytricha using high-speed countercurrent chromatography with an aqueous two-phase system / Guanglei Song, Qizhen Du // Journal of Chromatography A. – 2020. – No. 1217. – P. 5930-5934.

5. Auricularia polytricha polysaccharides induce cell cycle arrest and apoptosis in human lung cancer A549 cells / Jie Yua, Ruilin Sunb, Zhongquan Zhaoc, Yingyu Wang // International Journal of Biological Macromolecules. – 2014. – No. 68. – P. 67-71.
6. Neuroprotective effects of ergosterol against TNF-α-induced HT-22 hippocampal cell injury / Chanin Sillapachaiyaporn, Kuljira Mongkolpobsin, Siriporn Chuchawankul, Tewin Tencomnao, Seung Joon Baek // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2022. – Vol. 154, No. 3. – P. 89-93. 27.
7. Ergosterol of Cordyceps militaris Attenuates LPS Induced Inflammation in BV2 Microglia Cells / Chanin Sillapachaiyaporn, Siriporn Chuchawankul, Sunita Nilkhet, Nuntanat Moungkote, Tewarit Sarachana, Alison T Ung, Seung Joon Baek, Tewin Tencomnao // Food research international. – 2022. – No. 187. – P. 23-29.
8. Энциклопедия лекарственных растений / Г.В. Лавренова, В.К. Лавренов. – СПб.: Издательский дом «Нева», 2003. – Т.2. – 272 с.
9. Phamacopée Française XI éd / Commission nationale de pharmacopée, Association pour le développement de la recherche appliquée a la pharmacopée (Paris) [Электронный ресурс]. – 2019. – URL: https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise. (дата обращения: 10.09.2023).
10. Новаш, Д. С. Антиоксидантная активность водно-органических извлечений из травы эхинацеи пурпурной (Echinaceae purpureae herba) / Д. С. Новаш // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2021: сборник материалов 75-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых; под редакцией С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск: БГМУ, 2021. – С. 1136-1140.
11. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» / под общ. ред. С.И. Марченко. – Молодечно: Победа, 2016. – 1368 с.

ПЕРСПЕКТИВЫ ВАЛИДАЦИИ ТЕСТА ДНК-КОМЕТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра теоретической биохимии с курсом клинической биохимии

Проектная команда: Чиркасов И.Д.

ВВЕДЕНИЕ

Каждый день в процессе жизнедеятельности человек сталкивается с воздействием факторов различной природы, зачастую оказывающих негативное влияние разной степени тяжести на структуру и функционирование организма. В частности, подобным воздействиям подвергается геном человека. Генетический аппарат клетки является весьма неустойчивой структурой и регулярно подвергается воздействию как внутренних (ошибки репликации), так и внешних факторов генотоксичности, к которым относятся различные лекарственные препараты, ионизирующее излучение, предметы бытовой химии и т.д. [15, 16]. Часть нарушений устраняется за счет действующей в организме человека системы репарации ДНК. Однако весомая часть подобных изменений в генетическом аппарате клетки может привести к тяжелым последствиям: мутации различной этиологии или нарушения клеточного цикла, ведущие в последствие к развитию злокачественных новообразований.

В связи с этим можно сделать вывод, что исследование генотоксичности является крайне актуальным направлением в науке и медицине. За последние 20 лет был достигнут огромный прогресс в создании новых и усовершенствовании существующих методов исследования генотоксичности, в частности – идентификации структурных нарушений молекулы ДНК. Самым популярным в научной литературе среди них является метод гель-электрофореза изолированных клеток или метод ДНК-комет. Данный метод позволяет определять целостность ДНК на уровне отдельно взятой клетки.

На сегодняшний день он применяется во всем мире, в том числе, в России. Протокол исследования был утвержден в 2011 году главным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко. Тест ДНК-комет рекомендован в изучении генотоксичности потенциальных лекарственных препаратов, ионизирующего излучения, промышленных химических веществ, а также в исследованиях в таких областях как экология и радиобиология [1, 4, 13, 18].

В настоящее время в мировой литературе накоплена база данных, указывающая на значительный вклад повреждения генетического материала клеток в развитие различных патологий, например онкологические заболевания, бесплодие и пр. По данным базы данных PubMed первое упоминание метода ДНК-комет (Cometassay) состоялось в 1947 году, за последние 10 лет данный метод применялся в различного рода исследованиях и упоминается в 6525 статьях, из них 2017 исследований связаны с исследованием процессов онкогенеза, при этом количество клинических исследований составляет всего 81. За 2020 год проведено 664 исследования с применением метода ДНК-комет, из них по онкогенезу – 75, и лишь 1 клиническое исследование. Львиная доля работ связана с выявлением дефрагментации ДНК у пациентов с различными патологиями. В основном это онкологические заболевания разной степени тяжести: рак мочевого пузыря, рак органов желудочно-кишечного тракта,

опухоли тканей желез внутренней и внешней секреции [2, 9, 12, 19, 21]. Помимо опухолевых, есть и другие заболевания, сопровождающиеся процессом дефрагментации ДНК клеток крови. К таковым относятся болезни печени [8], почек, легких [14], болезни желудочно-кишечного тракта, различные инфекционные заболевания [6], псориаз [7]. Весомая доля научных статей посвящена исследованиям, в которых в качестве биоматериала выступают не только клетки крови. В сперматозоидах с помощью теста ДНК-комет выявляют степень дефрагментации ДНК для оценки репродуктивного здоровья [20]. А клетки буккального эпителия все чаще применяются при определении влияния на генетический аппарат факторов внешней среды.

Особняком стоит ряд научных трудов, связанных с преаналитическим этапом исследования. Исследований с выявлением влияния на геном клеток подбора, способа забора биоматериала не было найдено. Однако достаточно большой пласт научных трудов связан с выявлением влияния хранения образцов на генетический материал клеток. В результате обзора этих работ был сделан вывод, что хранение образцов крови при низких температурных режимах (от -20 оС до -80 оС), а уж тем более в течение длительного времени, оказывает существенное влияние на генетический материал лейкоцитов периферической крови [17].

Вышеописанный метод может быть необходим в практическом здравоохранении, в частности, в сфере клинической лабораторной диагностики, так как он поможет:

1. Определять степень тяжести заболевания;
2. Контролировать протекание болезни и общее состояние пациента;
3. Оценивать эффективность терапии;
4. Оценивать влияние многих факторов на общее состояние здоровья человека.

Преимущества теста ДНК-комет и Halo-теста:

1. Относительная быстрота постановки теста.
2. Менее трудоемкий относительно других молекулярно-генетических методов.
3. Возможность оценивать целостность генетического аппарата в отдельно взятой клетке.

Реализация данного проекта является новым подходом для диагностики ранних стадий онкологических заболеваний. Разработанные диагностические наборы могут использоваться на этапе диспансеризации населения. Раннее выявление онкологических заболеваний позволит своевременно провести лечение и реабилитацию больного, что позволит сократить число онкологических больных, у которых рак выявляется на поздней стадии при первичном обращении.

Преимущества теста ДНК-комет:

- Относительная быстрота постановки теста;
- Менее трудоемкий относительно других молекулярно-генетических методов;
- Возможность оценивать целостность генетического аппарата в отдельно взятой клетке.

Новизна исследования заключается в получении новых результатов по возможному влиянию факторов преаналитического, аналитического и постаналитического этапов исследования на целостность генома, что в дальнейшем может поспособствовать внедрению этого метода в сферу клинической лабораторной диагностики.

Таким образом, предполагаемыми результатами является оптимизация протокола исследований с использованием теста ДНК-комет, что докажет диагностическую значимость данного метода и поможет в будущем проводить процедуру его внедрения в клиническую лабораторную диагностику.

Основная **цель** данного проекта – создание диагностического теста на основе кометного анализа, конкретнее - набора реагентов для выявления фрагментации ДНК методом ДНК-комет. Область применения – клиническая лабораторная диагностика. Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Оценка сходимости и воспроизводимости теста ДНК-комет.
2. Определение референтного интервала.
3. Стандартизация преаналитического этапа исследования.
4. Определение степени дефрагментации ДНК у больных в критических состояниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных на данный момент результатов можно сделать следующие выводы:

1. Метод обладает хорошими показателями аналитической и биологической вариабельности, а также потенциально хорошей сходимостью и воспроизводимостью.
2. Возраст и половая принадлежность пациента не влияет на уровень дефрагментации ДНК.
3. Способ забора цельной крови не влияет на уровень дефрагментации ДНК.
4. Подбор вакуумных пробирок не оказывает влияния на получаемые результаты.
5. Хранить образцы цельной крови для проведения данного теста необходимо не более 3 часов при температуре 4 оС.

Для достижения поставленной цели данного проекта необходимо провести еще ряд исследований:

1. Вычисление референтного интервала.

Данную задачу планируем решить двумя способами:

- Путем подсчета 95 процентиля.
- По формуле M ± 1,96×SD, где M – среднее значение по выборке, SD – стандартное отклонение.

2. Расчет параметров RCV, TE % (общая ошибка) и B (смещение).
3. Оптимизация постаналитического этапа исследования.

Для этого необходимо провести учет результатов с применением разного программного обеспечения (CaspLab, Cometscore) и проанализировать полученные результаты.

4. Разработка стандартной операционной процедуры.

Данная задача решается путем составления полного протокола исследования с подробным описанием каждого шага в мельчайших деталях.

5. Определение уровня дефрагментации ДНК у больных в критических состояниях.

Для решения этой задачи необходимо набрать группу испытуемых, находящихся в критических состояниях с крайне выраженной эндогенной интоксикацией. Полученные результаты предполагается сравнить с контрольной группой.

Таким образом, по результатам проведенных исследований планируем доказать, что данный потенциальный диагностический тест на основе кометного анализа имеет хорошие перспективы для валидации и внедрения в сферу клинической лабораторной диагностики.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Верле О.В., Сиреканян А.Г., Елисеева Н.В., Лифанова Ю.В., Спасов А.А., Островский О.В. Влияние нового каппа-агониста (фторфенилпроизводноеимидазо[1,2-а] бензимидазола) на геном крыс // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. - 2023. - Т. 13. - № 1. - С. 42-50.
2. Гуськова Н.К., Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Тарнопольская О.В., Меньшенина А.П., Немашкалова Л.А., Чудилова А.В. Повреждение ДНК и показатели окислительного статуса в крови больных раком шейки матки с наличием и отсутствием хламидийной инфекции // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.
3. Еремина А.И., Колесникова С.А. Оптимизация преаналитического этапа метода ДНК-комет // Мат. 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» – Волгоград, 19 – 22 апреля 2017 г.
4. Жанатаев А.К, Дурнев А.Д, Оганесянц Л.А. Метод гель-электрофореза изолированных клеток (метод «ДНК-комет») в пищевой генотоксикологии. Хранение и переработка сельхозсырья. – 2007. –Т. – С. 15–20.
5. Кишкун А.А., Гильманов А.Ж., Долгих Т.И. Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований. - Москва, 2013. – С. 8 - 9
6. Михайлов А.О., Попов А.Ф., Иванова Н.С., Симакова А.И. Повреждения ДНК лимфоцитов при хронических вирусных гепатитах В, С. // Журнал инфектологии – 2017. - Т. 9, № 2. – С. 29-36.
7. Охлопков В.А., Гудинова Ж.В., Полещук Е.И., Жернакова Г.Н. Результаты исследования уровня поврежденности днкмононуклеарных клеток крови больных псориазом методом ДНК-комет // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.
8. Попов А.Ф., Михайлов А.О., Иванова Н.С., Симакова А.И. Метод ДНК-комет в диагностике фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С // Эпидемиология и инфекционные болезни – 2015. - Т. 20, № 2. - С. 29-33
9. Савина Н.В., Кужир Т.Д., Ролеви А.И. Особенности дестабилизации генома лимфоцитов периферической крови при раке мочевого пузыря // Молекулярная и прикладная генетика. – 2013. – Т. 14. С. 106 – 112
10. Тукин В.Н., Федорова М.З. Возрастные изменения биохимических показателей крови и их взаимосвязь с жесткостью мембран гемоцитов у здоровых мужчин и женщин // Научные ведомости Серия Естественные науки. - 2012. - Т.3 (122), № 18. – С. 155 – 160
11. Тюльтяева Л. А., Денисова Т. П., Липатова Т. Е., Ковалев Е. П. Динамика распространенности болезней органов пищеварения среди населения разных возрастных групп в условиях социального стресса. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т.14, №2, С. 345–348.
12. Ben-Shlomo An, Deng N., Ding E. DNA damage and growth hormone hypersecretion in pituitary somatotroph adenomas// The Journal of Clinical Investigation. – 2020. – Vol. 130, №11. - P.5738 – 5755.

13. Chandirasekar R. et. al. Assessment of genotoxic and molecular mechanisms of cancer risk in smoking and smokeless tobacco users // Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. – 2014. Vol. 767. P. 21-27.
14. Cukurova Z. et al. DNA damage effects of inhalation anesthetics in human bronchoalveolar cells // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 32.
15. De Bont R, van Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data // Mutagenesis. – 2004 - №19(3). – P. 169-185.
16. Habermann, N. et. al. No Effect of Caloric Restriction or Exercise on Radiation Repair Capacity // Med Sci Sports Exerc. – 2015. Vol. 47, №5. – P. 896–904.
17. Ladeira C., et al The comet assay for human biomonitoring: Effect of cryopreservation on DNA damage in different blood cell preparations // Mutat Res Gen Tox En. – 2019. Vol.843. - P. 11–17
18. Møller P. et al. Collection and storage of human white blood cells for analysis of DNA damage and repair activity using the comet assay in molecular epidemiology studies // Mutagenesis. - 2021. – Vol. 36. – P. 193–211
19. Sestakova Z. et al. The prognostic value of DNA damage level in peripheral blood lymphocytes of chemotherapy-naïve patients with germ cell cancer // Oncotarget. – 2015. - Vol. 7, № 46. – P.75996-76005
20. Tola E. N. et al. Effect of DNA damage of cumulus oophorus cells and lymphocytes analyzed by alkaline comet assay on oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection success among patients with polycystic ovary syndrome // J ObstetGynaecol Res. – 2019. – Vol.45, №3. – P.609-618
21. Turner et al. Treatment of acquired drug resistance in multiple myeloma by combination therapy with XPO1 and topoisomerase II inhibitors // Journal of Hematology & Oncology. – 2016. – Vol. 9, № 73. – P. 2-11

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ ЦИТОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ В КЛЕТКАХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Чуприненко Л.М.[1], Дмитриев Д.Б., Мухаммад Э.М.И., Симавонян Г.В.

1. Доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО КубГМУ, заведующий патологическим отделением Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ.

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивные нарушения являются одной из ведущих проблем современной медицины (ООН относит борьбу с бесплодием к целям развития тысячелетия [3]). Бесплодие является массовой проблемой, затрагивающей множество семей по всему миру. Так, по данным ВОЗ от 2015 года, в экономически развитых странах частота инфертильности в супружеских парах составляет в среднем 10% [2]. Последние десятилетия были приложены значительные усилия для разработки и совершенствования методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

При проведении процедуры ЭКО в стимулированном цикле выполняется пункция фолликулов яичника с извлечением из них фолликулярной жидкости с ооцитами, для последующего искусственного оплодотворения. Однако хорошо известно, что только часть фолликулов к моменту манипуляции будет содержать ооцит и проведение оплодотворения с «хорошими» по морфологическим критериям ооцитом не является гарантией качества эмбриона и наступления беременности в протоколе ЭКО. Вероятность наступления беременности и родов, несмотря на развитие данной области, остается достаточно низкой. Согласно опубликованному Российской ассоциации репродуктологии, в 2021 году после проведения ЭКО клиническая беременность развилась у 34,5% пациенток, и только 25,8% по итогу родили ребенка [1].

ЭКО можно поделить на следующие этапы: оплодотворение in vitro, выращивание эмбрионов, введение их в матку. И на каждом из этих этапов могут возникнуть проблемы: неудачное оплодотворение, неудачное развитие плода, может не произойти имплантация эмбриона, да и наступление беременности не гарантирует удачного ее окончания [5]. Процедура ЭКО крайне дорогая, поэтому существует как минимум экономическая выгода в том, чтобы снижать количество неудачных ее попыток. Для этого в течение долгих лет ведутся исследования на тему того, как предсказать вероятность успешного результата процедуры, то есть идет поиск так называемых предикторов.

Долгое время большинство исследований, связанных с оценкой вероятности успешного проведения ЭКО, были посвящены состоянию организма пациентки, то есть таким параметрам, как ИМТ, гормональный фон, продолжительность бесплодия [4, 5]. Эти параметры действительно влияют на исход процесса, однако их нельзя использовать для оптимизации процессов работы in vitro, скорее, для подготовки пациентки к беременности.

Поэтому другим, более актуальным параметром является так называемое качество эмбрионов, и его «предшественником» является качественная яйцеклетка. Таким образом, качество яйцеклетки остается одним из основных ограничений успешности ЭКО. Ее качество можно ретроспективно оценить по исходу каждого этапа работы. Именно поэтому современные исследования направлены на поиск предикторов качества яйцеклетки и эмбриона, чтобы еще до проведения имплантации или оплодотворения можно было предсказать вероятность успеха.

Предикторы можно оценивать либо на стадии эмбриона, чтобы выбрать, кого из них подсаживать в матку, либо на стадии яйцеклетки, чтобы выбрать, какие яйцеклетки оплодотворять. На данный момент более успешна оценка по эмбриону [7], однако для этого требуется оплодотворить больше яйцеклеток. Именно в этом преимущество оценки предикторов на стадии яйцеклетки – оно производится до оплодотворения, что приводит к сокращению затрат на выращивание нежизнеспособных эмбрионов. А при комбинации отбора на обеих стадиях можно добиться сильного улучшения результатов ЭКО.

То есть, при наличии достоверных предикторов, можно после извлечения ооцитов из фолликулов произвести оценку их качества и выбор для этапа оплодотворения.

Предикторами качества яйцеклетки могут выступать биохимические параметры фолликулярной жидкости, морфологические признаки ооцита и его клеточного микроокружения. Ведутся исследования по поиску связи между качеством яйцеклетки и такими параметрами, как морфология мейотического веретена, полярного тельца, вакуолей ооцита, его форма и размер. Однако на 2010 год не было ни одного предиктора из этой группы, который имел бы множество исследований с однозначной оценкой его связи с исходом ЭКО [6]. Сейчас появились более-менее достоверные морфологические предикторы, однако до сих пор изучение морфологии яйцеклетки и фолликулов яичника сильно уступает по прогностической ценности отбору образцов на стадии эмбрионов [7], что несомненно дороже.

Несколько в антипод вышеперечисленным ведутся исследования в направлении изучения молекулярных предикторов и состава окружения ооцита, в том числе фолликулярной жидкости. Согласно мета-анализу, они показывают большую прогностическую ценность, чем морфологические признаки [8].

В настоящее время, все активнее ведутся исследования, связанные с изучением внутрифолликулярной среды, прежде всего фолликулярной жидкости и кумулюсных клеток.

Поиск предикторов в фолликулярной жидкости удобен и перспективен по той причине, что образец фолликулярной жидкости достаточно прост в получении, и его получение неинвазивно по отношению к яйцеклетке. Большинство исследований, связанных с поиском биомаркеров в фолликулярной жидкости, связаны с изучением ее биохимического состава. Например, неплохие результаты показывает изучение содержания Г-КСФ в ней [9].

Наше же исследование направлено на изучение клеточного состава фолликулярной жидкости. В ней встречаются клетки миелоцитарного происхождения, которые могут оказывать влияние на качество яйцеклетки. Ранее подобные исследования не проводились ни в России, ни за рубежом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами проведено пилотное исследование с небольшой выборкой пациенток (10 человек). Отработана методика постановки реакции и дизайн исследования. Для получения достоверных результатов мы будем продолжать набор пациенток с оценкой отдаленных результатов в виде успешной имплантации, развития беременности и родов, что потребует больше времени.

Мы предполагаем, что существует прямая зависимость между активностью миелопероксидазы в клетках фолликулярной жидкости и вероятностью содержания в ней поврежденной яйцеклетки низкого качества.

Если наша гипотеза будет подтверждена, это будет означать, что активность миелопероксидазы нейтрофильных лейкоцитов может стать новым биомаркером, который предсказывает качество яйцеклетки, помогая повысить эффективность ЭКО. У подобного метода оценки много преимуществ. Во-первых, как говорилось выше, фолликулярная жидкость является отходом при выполнении процедур ВРТ и ее использование не только никак не влияет на протокол, но и неинвазивно по отношению к ооциту и самой женщине. Во-вторых, используемые реагенты дешевые, а методика исследования достаточно проста и результат исследования возможно получить в течение одних суток. Эти факторы говорят о том, что изучаемый метод может стать скрининговым и экономически целесообразным при успешных результатах исследования. При наличии скрининга на качество яйцеклетки, значительно повысится эффективность процедур ВРТ, так как будут снижены затраты на оплодотворение заведомо поврежденных ооцитов, а также будут повышены шансы на удачное завершение ЭКО.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Регистр ВРТ. Отчет за 2021 год / [Электронный ресурс] // Национальный регистр ВРТ : [сайт]. – URL: https://www.rahr.ru/registr_otchet.php (дата обращения: 31.10.2023).
2. Шмидт, А. А., Замятин, С. А. Эпидемиология бесплодия в России и за рубежом [Текст] / А. А. Шмидт, С. А. Замятин // Клиническая патофизиология. – 2019. – № 1. – С. 9-12.
3. Millennium Development Goals / [Электронный ресурс] // World Health Organization: [сайт]. – URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-(mdgs) (дата обращения: 31.10.2023).
4. L.L. van Loendersloot, M. van Wely Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis [Текст] / L.L. van Loendersloot, M. van Wely // Human Reproduction Update. – 2010. – № 6. – С. 577-589.
5. Radin Dabbagh Rezaeiye, Arian Mehrara Impact of Various Parameters as Predictors of The Success Rate of In Vitro Fertilization [Текст] / Radin Dabbagh Rezaeiye, Arian Mehrara // Int J Fertil Steril. – 2022. – № 16. – С. 76-84.
6. Laura Rienzi, Gábor Vajta, Filippo Ubaldi Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature [Текст] / Laura Rienzi, Gábor Vajta, Filippo Ubaldi // Human Reproduction Update. – 2010. – № 17. – С. 34-45.
7. Saffet Ozturk Selection of competent oocytes by morphological criteria for assisted reproductive technologies [Текст] / Saffet Ozturk // Molecular Reproduction and Development. – 2020. – № 87. – С. 1021-1036.
8. Qiang Wang and Qing-Yuan Sun Evaluation of oocyte quality: morphological, cellular and molecular predictors [Текст] / Qiang Wang and Qing-Yuan Sun // Reproduction, Fertility and Development. – 2006. – № 19. – С. 1-12.
9. H Tournaye, T D'Hooghe Clinical performance of a specific granulocyte colony stimulating factor ELISA to determine its concentration in follicular fluid as a predictor of implantation success during in vitro fertilization [Текст] / H Tournaye, T D'Hooghe // Gynecol Endocrinol. – 2020. – № 36. – С. 44-48.
10. F. Dallegri & L. Ottonello Tissue injury in neutrophilic inflammation [Текст] / F. Dallegri & L. Ottonello // Inflammation Research. – 1997. – № 46. – С. 382-391.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОХЕМОАТТРАКТАНТОВ В НЕИНВАЗИВНОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ СОСУДИСТО-НЕРВНЫХ ПУЧКОВ ПРИ НЕВРОТМЕЗИСЕ

Организация: Санкт-Петербургский Государственный Университет

Проектная команда: Чурилов Л.П.[1], Куликов Г.С.[2], Нуриева Э.Ф.[3]

1. Кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологии СПбГУ, доцент;
2. Студент 5 курс;
3. Студентка 5 курс.

ВВЕДЕНИЕ

Работа выполнена в рамках реализации программы мегагрантов Правительства РФ по Соглашению от 30.06.2022 № 075-15-2022-1110 и содержит результаты научных исследований Лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза СПбГУ.

Травматическое поражение нерва с его разрывом – невротмезис – одна из наиболее распространенных клинических ситуаций современной неврологии, так от 3 до 14% всех травматических поражений конечности сопряжены с данной формой патологии [1], при этом зачастую страдает не нерв изолированно, а весь сосудисто-нервный пучок (СНП). Нерв представляет собой конгломерацию отдельных фрагментов нейронов (аксон/дендрит), являющихся частями своих же отдельных нейрорефлекторных дуг; поэтому при его разрыве происходит фульминантная гибель дистальной его части при сохранных глиальных элементах, питаемых мелкими сосудами.

На сегодняшний день стандартом лечения такой формы патологии является хирургическая операция с наложением эпиневрального или периневрального шва [2] с последующим сшиванием питающих нерв сосудов (vasa nervorum). Суть этой методики заключается в сопоставлении концов разобщенного нервного волокна. При этом идет врастание проксимальной части нерва в его же дистальную часть, но сами дистальные и проксимальные части нейрона не объединяются, а происходит повторное прорастание аксона или дендрита поверх старого аналога. Вслед за этим происходит и рост капилляров, питающих аксональный конус и новые глиальные элементы. Скорость подобного роста составляет около 1 мм в сутки [3, 4].

Упорядоченный ход нервного волокна и сопряженных с ним сосудов внутри СНП как при его повторном прорастании, так и в ходе эмбриогенеза существенен и для регенерации нерва и для кровотока в этих сосудах и обеспечивается определенными аутакоидами местного, зонального и фокального действия – хемоаттрактантами. При эмбриогенезе их вырабатывает непосредственно сам орган-мишень подключения [5], а при поражении нерва – дистальная его погибшая часть. Если в ходе эмбрионального развития прорастание нерва с сосудами идет параллельно с развитием мишени подключения [6], то при травмах зачастую имеется диастаз между проксимальной частью нерва и источником нейрохемоаттрактанта, поэтому при сохранной потребности роста нерва с формированием нового аксонального конуса, ход новых нервных волокон будет неупорядоченным, что ведет к формированию булавовидных утолщений (так называемых «невром») [7] или к врастанию нерва [8], что уже, в свою очередь, ведет к развитию невралгий [9] и проникновению нерва в окружающие ткани с образованием рубца.

Хирургические методы коррекции невротмезиса несут определенные недостатки:

Отсутствие сопоставления отдельных нервных волокон внутри нерва при эпиневральном шве и невозможность полного сопоставления волокон при периневральном шве [10]. При неправильном сопоставлении нервных волокон происходит их неправильное подключение с расстройством чувствительной и двигательной функции в зоне иннервации [11].

Ограничение во времени эффективности операции по сопоставлению нерва в связи с истощением запасов хемоаттрактантов в проксимальной части нерва [12].

Низкая эффективность методики эпиневральнго шва и высокая сложность периневрального шва, осуществляемого только в специализированных стационарах.

Невозможность сшивания нерва без заимствования донорского фрагмента нерва при наличии большого диастаза или при его формировании после выведения невромы.

Цель исследования. Разработка и создание новой неинвазивной методики лечения невротмезиса за счет нейрохемоаттрактантов. Суть методики заключается в инъекционном создании пути для нервного волокна и питающих его элементов методом микрокаппинга, не требующего субстрата в виде проксимального участка поврежденного нерва. При этом чувствительные и двигательные нервные волокна имеют различные нейрохемоаттрактанты [13], поэтому появляется возможность разобщения и таргетного подключения различных элементов нервов смешанной чувствительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка нового метода лечения невротмезиса позволит наравне с хирургическими методиками, доступными только в специализированных стационарах высшей квалификации, оказывать аналогичное неврологическое лечение в рамках стандартного отделения. Кроме того, данная методика является малоинвазивной, что позволит исключить ряд хирургических осложнений, а также, за счет иного принципа осуществления терапевтического эффекта, применение нейрохемоаттрактантов в неинвазивном лечении невротмезиса сможет расширить терапевтическое окно и увеличить точность переподключения нервных волокон. Вышеописанные преимущества и особенности предложенной методики способны значительно увеличить объем оказания подобной помощи, за счет возможности эффективной терапии пациентов с низкой результативностью хирургического вмешательства. Улучшится и качество оказания помощи, за счет возможности таргетного разобщения различных типов волокон внутри нерва при оказываемом неврологическом лечении.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Булатов А.Р. Клинико-инструментальные характеристики и метаболическая терапия травматических невропатий конечностей. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, 2020. 25 с.
2. Древаль О.Н, Кузнецов А.В., Джинджихадзе Р.С., Пучков В.Л., Берсенев В.П.. Клинические рекомендации по диагностике и хирургическому лечению повреждений и заболеваний периферической нервной системы. Ассоциация нейрохирургов России. Москва, 2015.
3. Лехечка М., Лааксо А., Кивелёв Ю. В., Хернесниеми Ю.. Приемы и советы от профессора Хернесниеми. Микронейрохирургия Хельсинки: [Пер.с англ. и ред. Ю. В. Кивелёва]. – СПб : ООО «Б. Браун Медикал», 2012 – 344 с.
4. Карагяур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К., Стамбольский Д.В., Калинина Н.И., Парфёнова Е.В.. Современные подходы к регенерации периферических нервов

после травмы: перспективы генной и клеточной терапии. Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия, 2017
5. Дондуа А.К. Биология развития. В 2-х т. СПб.: Издательство С.-Петербургского университета., 2005.
6. Фейсал А.А., Селен Л. П., Вольперт Д. М.: Шум в нервной системе. Британский научный журнал. 2008, 9 (4): 292-303 с.
7. Douglas R. Gnepp Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck, Elsevier Health Sciences, 2009
8. Маргасов А.В. Актуальные проблемы травмы периферических нервов. РМЖ. 2018;12(I):21-24 с.
9. Бородулина И. В., Рачин А. П.. Посттравматический болевой синдром, обусловленный повреждением периферических нервов: особенности патогенеза, клиники и лечения. Амбулаторная хирургия 2017; 1–2: 65–66 с.
10. Ибрагимов Р.К., Тимербулатов М.В., Казбулатов С.С., Ибрагимов Д.Р., Мухаметьянов А.М. Эпиперинервальный шов при дистальной реплантации верхней конечности. Медицинский вестник Башкортостана. Том 11, № 2 (62), 2016
11. Тутуров, А.О. Роль хирургии периферических нервов в реиннервации тканей. Нейрохирург Чин Jl 5, 5 (2019). https://doi.org/10.1186/s41016-019-0151-1
12. Е.И. Гарелик, М.Ш. Агаханов, М.А. Махачева, Д.Н. Туружбаева, А.С. Чакрян, В.Г. Чичкин Операции на периферических нервах с применением микрохирургической техники: Учебное пособие. г.Москва ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2020. – 90 с.
13. Дейвис Джейми Онтогенез. От клетки до человека. Издательство: Питер, 2017 г
14. Н. К. Костенко, Г. А. Юнси, С. А. Василенко, У.Э. Абдурахимов. Значение WNT- сигнализации в эмбри- и онтогенезе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018, т. 8, № 2 26-31 с.
15. Fuccillo M., Joyn A.L. Gord Fishell Morphogen to mitogen: the multiple roles of hedgehog signalling in vertebrate neural development. Nature Reviews Neuroscience V.7, № 10. 2006 P.772-783
16. Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В. Об эмбриогенезе венозной системы нижних конечностей человека. Флебология. 2010;4(1):410.
17. Хан М.А, Вахова Е.Л, Александров А.В., Турова Е.А, Гусакова Е.В., Смирнов А.А. Современные технологии медицинской реабилитации детей с посттравматическими нейропатиями верхних конечностей Вестник восстановительной медицины Том 20, №4 2021
18. Снытников К. Ю., Халяпин Д. В., Бельчинский В. В.. Лечение больных при повреждении нервов Молодой ученый. – 2016. – № 5 (109). – С. 234-237.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Организация: Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Шабалдин Н.А.[1], Синицкая А.В.[2]

1. Кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии;
2. Кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории геномной медицины.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение костного гомеостаза является одним из наиболее остростоящих вопросом в травматологии и ортопедии, при чем как во взрослом, так и в детском возрасте. Ряд нозологических форм, таких как асептический некроз головки бедренной кости, остеохондропатии, длительно протекающий ювенильный идиопатический артрит области тазобедренного сустава сопровождаются прогрессирующими хондродеструктивными, остеодеструктивными процессами. Частота встречаемости заболеваний тазобедренного сустава у детей составляет от 1,6 до 28,5 на 1000 детского населения [1]. Высокая распространенность и тяжесть течения определяет социальную и медицинскую значимость данной проблемы. Прогрессирующая деструкция костной ткани может привести к нарушению конгруэнтности области тазобедренного сустава, формированию деструктивного коксартроза уже в детском возрасте, со значительным снижением качества жизни, вплоть до инвалидизации пациента. Стоит отметить, что в структуре причин детской инвалидности в следствие патологии опорно-двигательной системы заболевания тазобедренного сустава занимают первое место [2].

Костная ткань обладает высокой метаболической функцией и подвержена постоянному процессу ремоделирования, заключающегося в резорбции устаревших участков и образованию новых [3]. Постоянство процессов обновления кости обеспечивается вследствие активности большого количества внутриклеточных, межклеточных сигнальных путей, процессов фосфорилирования, кальций-фосфорного обмена и других элементов. Цикл ремоделирования осуществляется за счет взаимодействия основных клеток кости: остеобластов, остеокластов, остеоцитов. Ряд нозологических форм вызывают смещение баланса динамического поддержания постоянства костной структуры. Одним из таких заболеваний является асептический некроз головки бедренной кости.

Процесс развития остеодеструкции при течении асептического некроза головки бедренной кости крайне гетерогенный. Исследования особенностей молекулярно-клеточной регуляции сигнальных путей остеогенеза отобразили закономерности развития асептического некроза, при этом активация основных патологических паттернов зависит от стадии заболевания.

Этиологической причиной манифестации асептического некроза является формирование зоны гипоперфузии головки бедренной кости. В условиях гипоксии усиливается транскрипция гипоксией индуцированного фактора 1α (HIF-1α), направленная на усиление ангиогенеза и эритропоэза. В тоже время сверхэкспрессия HIF-1α может выступать в качестве медиатора воспаления, и запускать каскад выработки провоспалительных цитокинов, таких

как IL-6, TNFα, IL1β [4]. Ряд научно-исследовательских работ с применением модельных экспериментов выделяют медиаторы воспаления в качестве основных активаторов прогениторных клеток остеокластогенеза и развития остеолизиса в патогенезе аваскулярных некрозов. Данные регуляторные молекулы могут выступать в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Процессы дифференцировки и активизации остекластов и остеобластов контролируются несколькими наиболее изученными сигнальными путями: канонический wnt – β катенин, лиганд рецепторный RANK-RANKL-OPG, активность которых регулируется разнообразными медиаторами (костные морфогенные белки, цитокины и ряд других медиаторов) [5]. Усиление остеокластогенеза через различные молекулярно-клеточные механизмы рассматривается как один из значимых факторов в развитии остеодеструктивных процессов. При этом механизмы молекулярно-клеточной регуляции, обуславливающие высокую активность остеокластов, остаются до конца не изучены. Одним из наиболее важных звеньев регуляции костного гомеостаза является цитокиновая система, влияющая на процессы дифференцировки и активации остеокластов посредством сигнального пути RANK-RANKL-OPG, который является основным сигнальным путем, влияющим на дифференцировку зрелых остеокластов [6]. Экспрессия рецепторного активатора ядерного фактора kβ (RANK) происходит на преостеокластах, а его лиганда (RANKL) на преостеобластах. Известно, что связывание RANK с RANKL ведет через серию внутриклеточных сигнальных путей к транскрипции ядерного фактора kβ (NF- kβ) в ядро клетки с последующим индуцированием дифференцировки и активации зрелых остеокластов. Остеопротегерин (OPG) связывает свободный и мембраноассоциированный RANKL, тем самым препятствует его взаимодействию с RANK, ингибирует процессы созревания остеокластов из прогениторных клеток. Считается, что основными клетками экспрессирующими остеопротегерин являются остеобласты и стромальные клетки костного мозга. Установлено, что биологическое действие провоспалительных цитокинов, секретируемых Т-хэлперами, таких как интерлейкин 1 бэта (IL-1β), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкина 6 (IL-6) стимулирует экспрессию RANKL на Т-лимфоцитах, что приводит к усилению остеокластогенеза [7].

Регуляция активности остеокластов, и следственно воздействие на костный гомеостаз, возможна посредством коррекции активности проостеокластогенных медиаторов, таких как провоспалительные цитокины. Тем не менее, механизмы, приводящие к избыточной экспрессии провоспалительных цитокинов, недостаточности биологического действия противовоспалительных цитокинов остаются малоизученными. Понимание особенностей цитокиновой и клеточной регуляции процессов остеорезорбции и остеорепарации при манифестации остеодеструкции открывает возможности к разработке новых стратегий лечения.

Ряд исследований связывают развития остеодеструктивных процессов при асептическом воспаление суставов с преобладанием биологического действия провоспалительных цитокинов синовиальной жидкости пораженного сустава, в частности с увеличением уровня IL-6, TNF-A и IL-1b [8]. Соответственно, антирезорбтивная терапия, направленная наснижение дифференцировки и активации остеокластов возможна посредством коррекции активности провоспалительных цитокинов. При этом активно изучаются механизмы, приводящие к преобладанию экспрессии провоспалительных цитокинов. Исследование N.S. Adapala et al., выполненное в модельном эксперименте асептического некроза головки бедренной кости на поросятах, отобразило стимуляцию воспалительных реакций макрофагов, посредством активации Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4) [9]. Индукция асептического некроза в эксперименте привела к увеличению концентрации CD14 позитивных макрофагов и увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-1b, TNF-a, IL-6. Учитывая, что Toll-подобные рецепторы опосредуют воспалительную реакцию макрофагов,

было проведено исследование экспрессии их генов, которая отобразила увеличение TLR4, при не измененных TLR2 и TLR9. In vitro макрофаги костной ткани, обработанные некротической тканью, усиливали пролиферацию, миграцию и экспрессию провоспалительных цитокинов, при этом ингибирование TLR-4 способствовала снижению их уровня. Таким образом авторы исследования приходят к выводу о значительной роли TLR-4 в патогенезе асептического некроза головки бедренной кости.

Так же, основываясь на каскадности действия цитокинов, изучаются другие молекулярные паттерны воспаления. Исследование N. Kamiya и H.K.W. Kim в модельном эксперименте асептического некроза головки бедренной кости на мышах показало увеличение концентрации провоспалительного цитокина HMGB1 (группа High Mobility Group), ассоциированного с развитием ревматоидного артрита и остеоартрита, и его высокую корреляцию с уровнем IL-6 [10]. In vitro сверхэкспрессия белка HMGB1 синергически увеличивала уровень IL-6 в супернатантах хондроцитов человека, подвергшихся гипоксическому и окислительному стрессам. Подавление РНКHMGB1 снижала экспрессию IL-1b, но не IL-6. При этом уровень IL-1b и TNF-a значительно коррелируют с уровнем IL-6. Авторы исследования, суммируя полученные результаты, приходят к выводу о синергетическом участие провоспалительных цитокинов HMGB1, IL-1b, TNF-a, IL-6 в патогенезе асептического невроза.

Анализ транскриптома при асептическом некрозе головки бедренной кости, индуцированном у поросят, показал усиление регуляции 383 генов через 24 часа, 122 генов через 2 недели и 124 генов через 4 недели по сравнению с группой контроля [11]. При этом в первые сутки активировались гены сигнальных путей HIF-1, PI3K-Akt и MAPK, участвующих в регуляции ангиогенеза, окислительно-восстановительных реакциях, выживания клеток. Таким образом, в первые 24 часа после хирургической индукции асептического некроза, в фазу острого ишемически-гипоксического повреждения, в суставном хряще усиливалась регуляция генов, участвующих в деминерализации белка, окислительной активности, выработке факторов роста, участвующих в ангиогенезе и формировании костного матрикса. Через 2 недели сохраняли активность гены сигнального пути PI3K-Akt, регулирующих воспалительные реакции, ангиогенез. Так сохранялась активность генов, направленных на ангиогенез, однако роль генов, кодирующих белки - медиаторы воспаления и компонентов соответствующего сигнального пути стала очевидной только через 2 недели после индукции асептического некроза. Через 1 месяц после индукции аваскулярного некроза наиболее обогащены были гены, кодирующие провоспалительные цитокины и сигнальные пути хемокинов. Так же как через 24 часа и 2 недели, через 4 недели сохранялась реакция на ишемическое повреждение, усиление ангиогенеза и формирование костного матрикса, но преобладала воспалительная роль в суставном хряще, включая значительное увеличение активности генов цитокинов и хемокинов. Кроме того, в ходе исследования выявлено несколько генов, которые активировались несколько раз с момента манифестации асептического некроза, так называемых индексные гены, играющие значительную роль в тех или иных биологических процессах. Генами этих регуляторных сетей оказались: HIF-1A, VEGFA (Vascular endothelial growth factor A), IL-6, IL6R, IL-8, CCL2 (C-C motif ligand 2), FGF2 (Fibroblast Growth Factor 2), TGFB2 (transforming growth factor beta 2), MMP1 (Matrix metalloproteinase-1), MMP3, ITGA5 (integrin subunit alpha 5), FN (fibronectin) и Col6A1 (Collagen, type VI, alpha 1). Так, проведенное исследование отобразило многогранность патологических процессов при развитие асептического некроза, в котором ключевым компонентом является воспаление на фоне ишемического стресса.

Разработка таргетного лечения болезней, вызывающих нарушения костного метаболизма, представляет собой значительные трудности по причине генетической гетерогенности и сложности процессов саморегуляции костного гомеостаза. С другой стороны, наличие

большого количества потенциальных терапевтических мишеней на молекулярно-клеточном уровне дает большую возможность для внедрения новых лечебных стратегий асептического некроза. На сегодняшний момент существует большое количество работ, посвященных изучению анаболитического, антирезорбтивного эффекта генно-инженерных препаратов в моделях асептического некроза на лабораторных животных.

Подтверждение значимости резорбтивного компонента, опосредованного особенностями функционирования сигнального пути RANK-RANKL-OPG, побудило исследовать возможную антирезобтивную терапию, направленную на подавление усиленного остеокластогенеза. Одним из вариантов является применение моноклонального ингибитора RANKL, препарата деносумаб. Представленный препарат имеет схожее биологическое действие с остеопротегерином, связывает RANKL, тем самым препятствует дифференцировки и активации остеокластов. Деносумаб активно используется в клинической практике при лечении постменопаузального остеопороза, остеопороза, вызванного приемом глюкокортикоидов, других метаболических заболеваниях костей, вызванных нарушением регуляции пути RANK/RANKL/OPG. Так же существуют исследования, посвященные оценки эффективности применения деносумаба при других заболеваниях, в основе которых лежит дисбаланс в регуляции RANK/RANKL, при этом деносумаб назначался пациентам с противопоказаниями или невосприимчивостью к терапии бифосфонатами при таких заболеваниях как несовершенный остеогенез, фиброзная дисплазия, аневризмальные костные кисты [12]. Мета-анализ исследований показал обоснованность назначения деносумаба в случаях невозможности применения бифосфонатов на фоне почечной недостаточности, индивидуальной невосприимчивости терапии. Терапия деносумабом способствовала сохранению костной ткани, при этом серьезных побочных эффектов по данным анализированных исследований выявлено не было. Тем не менее следует учитывать, что большинство работ выполнено на малых выборках. При назначении терапии деносумабом в качестве антирезорбтивной следует проводить мониторинг уровня кальция и витамина D в крови.

Еще одним терапевтическим методом, способным ингибировать остеокластогенез посредством сигнального пути RANK-RANKL-OPG является воздействие на систему цитокинов. Высокая биологическая активность провоспалительных цитокинов усиливает костную деструкцию на ранних стадиях БЛКП. Антирезорбтивная терапия, направленная на снижение дифференцировки и активации остеокластов возможна посредством блокирования провоспалительных цитокинов. Учитывая доказанную роль в патогенезе асептического некроза IL-6 наиболее активно изучается терапевтическое воздействие моноклонального рецепторного блокатора данного цитокина [13]. Так многочисленные исследования препарата тоцилизумаб в модельных экспериментах ишемического остеонекроза головки бедренной кости на малых и больших лабораторных животных отображают статистически значимое снижение остеолизиса, большее сохранение костных балок, формы головки бедренной кости [14]. Проведенные иммунологические, иммуно-гистохимические, гистологические, рентгенологические исследования подтверждают значимое ингибирование остеодеструкции, более активные остеорепоративные процессы по сравнению с животными, не получавшими лечение. Тем не менее наиболее целесообразно использовать препараты моноклонального рецепторного блокирования IL-6 только на ранних стадиях развития асептического некроза, которые характеризуются асептическим воспалением, кроме того, эффективность во многом зависит от схемы применения и требует дальнейшего изучения. Таким образом, существует большое количество исследовательских работ, подтверждающих значительную роль генетических, молекулярных и клеточных механизмов в развитии остеодеструкции. При этом одну из решающих ролей играет формирование асептического воспаления.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Проект посвящен решению проблемы нарушения костного гомеостаза и разработки экспериментальных подходов его коррекции. Исследование выполнено за счет финансирования гранта «Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук». В рамках проекта выполнены несколько модельных экспериментов на крысах линии Вистар за период 2022-2023 годов. Основной целью 2022 года исследования являлось изучение молекулярных и генетических особенностей индукции, функционирования межклеточных сигнальных путей при развитии асептического остеонекроза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция нарушений сигналинга регуляции костного гомеостаза при развитии аваскулярного некроза головки бедренной кости занимает ведущую роль в разработке таргетной терапии, направленной на угнетение остеорезорбции и усиление остеорепарации. Разработка биоинженерных стратегий терапии костной деструкции, включает в себя применение генно-инженерных препаратов, направленных на нормализацию функционирования сигнальных путей остеогенеза, путем ингибирования тех или иных патологических молекулярных паттернов. Применение генно-инженерных препаратов ингибиторов биологического действия провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α способствовало снижению активности процессов остеодеструкции, усилению остеорепарации при развитии асептического некроза головки бедренной кости. Наиболее эффективно угнетал активность экспрессии генов провоспалительных цитокинов, остеокластогенеза препарат моноклонального блокатора IL-6. Дальнейшее изучение влияния, безопасности применения генно-инженерных препаратов для коррекции нарушений костного гомеостаза позволит значительно увеличить эффективность лечения костно-деструктивной патологии, в ряде случаев избежать хирургического лечения, инвалидности.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Рубашкин С.А., Сертакова А.В., Дохов М.М., Тимаев М.Х. Дегенеративные заболевания тазобедренных суставов у детей // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраст. – 2018. - Т. 6. №. 3. – С. 78-86. doi: 10.17816/PTORS6378-86
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В. (2017). Проблемы детской инвалидности в современной России // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72. - №. 4. С. 305-312. doi: 10.15690/vramn823
3. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. (2014) Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение I // Нефрология. – 2014. – Т. 18. №. 6. С. 9-25.
4. Yellowley CE, Genetos DC Hypoxia signaling in the skeleton: implications for bone health. Current osteoporosis reports. 2019. 17: 26-35. https://doi.org/10.1007/s11914-019-00500-6
5. Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.М. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8. - №. 2. - С. 100-110. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110

6. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система rank/rankl/opg и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты) // Успехи молекулярной онкологии. – 2015. - №. 3. – С. 51-59. doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59
7. Коршунова Е.Ю., Дмитриева Л.А., Лебедев В.Ф. Цитокиновая регуляция метаболизма костной ткани // Политравма. – 2012. - №. 3. – С. 82-86.
8. Kamiya N, Yamaguchi R, Adapala NS, Chen E, Neal D, Obrien J, Thoveson A, Gudmundsson P, Brabham C, Aruwajoye O, Drissi H, Kim HKW. Legg-Calvé-Perthes disease produces chronic hip synovitis and elevation of interleukin-6 in the synovial fluid. Journal of Bone and Mineral Research. 2015; 30(6): 1009–1013. https://doi.org/10.1002/jbmr.2435
9. Adapala NS, Yamaguchi R, Phipps M, Aruwajoye O, Kim HKW. Necrotic Bone Stimulates Proinflammatory Responses in Macrophages through the Activation of Toll-Like Receptor 4. The American Journal of Pathology. 2016; 186(11): 2987-2999. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.06.024
10. Kamiya N, Kim HKW. Elevation of Proinflammatory Cytokine HMGB1 in the Synovial Fluid of Patients With Legg-Calvé-Perthes Disease and Correlation With IL-6. JBMR Plus. 2021; 5(2): e10429. https://doi.org/10.1002/jbm4.10429
11. Adapala NS, Kim HKW. Comprehensive Genome-Wide Transcriptomic Analysis of Immature Articular Cartilage following Ischemic Osteonecrosis of the Femoral Head in Piglets. Plos One. 2016; 11(4): e0153174. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153174
12. Polyzosa SA, Makras P, Tournis S, Anastasilakis AD. Off-label uses of denosumab in metabolic bone diseases. Bone. 2019;129: 115048. https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115048
13. Ren Y, Deng Z, Gokani V, Kutschke M, Mitchell TW, Aruwajoye O, Adapala NS, Kamiya N, Abu-Amer Y, Kim HKW. Anti□Interleukin□6 Therapy Decreases Hip Synovitis and Bone Resorption and Increases Bone Formation Following Ischemic Osteonecrosis of the Femoral Head. Journal of Bone and Mineral Research. 2021; 36(2): 357-368. https://doi.org/10.1002/jbmr.4191
14. Kuroyanagia G, Adapala NS, Yamaguchi R, Kamiya N, Deng Z, Aruwajoye O, Kutschke M, Chen E, Jo C, Ren Y, Kim HKW. Interleukin-6 deletion stimulates revascularization and new bone formation following ischemic osteonecrosis in a murine model. Bone. 2018; 116: 221-231. https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.08.011
15. Шабалдин Н.А., Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Зинчук С.Ф., Кудрявцева Ю.А., Богданов Л.А. Способ моделирования асептического некроза головки бедренной кости у лабораторных крыс. Патент на изобретение 2773606 С1, 06.06.2022. Заявка № 2021125206 от 25.08.2021.

РАЗРАБОТКА ФИЗИЧЕСКИХ ОСНОВ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ИМПУЛЬСНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБРАБОТКИ УГЛЕРОДНЫХ НАНОМАТЕРИАЛОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКИХ СРЕДАХ

Организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО»

Проектная команда: Шамова А. А.[1]

1. Кандидат физико-математических наук, младший научный сотрудник Института лазерных технологий

1. ВВЕДЕНИЕ

Развитие нанотехнологий привело к появлению большого разнообразия углеродных наноматериалов, внедрение которых в клиническую практику способно коренным образом изменить основы диагностики и лечения различных заболеваний. Одними из наиболее востребованных являются наночастицы технического углерода, что обусловлено такими их свойствами, как легко модифицируемая поверхность, простота идентификации в клетках, интенсивное поглощение излучения в широком диапазоне спектра. Углеродные наночастицы используются для создания косметических и медицинских татуировок [1, 2], лимфатического картирования [3], маркировки сосудов [4]. Активно исследуется возможность их применения для доставки биомолекул к внутриклеточным мишеням [5-7], антибактериальной фототермической терапии [8] и малоинвазивной терапии опухолей [9]. Известно, что из-за малого размера углеродные наночастицы могут не распознаваться защитными системами организма, мигрировать от первоначального места локализации к различным органам и накаливаться в них, образуя такие структуры, как агрегаты и агломераты, что способно негативно сказаться на здоровье [7, 10-12]. Поэтому актуальным является поиск эффективных способов фрагментации агломератов наночастиц с последующим удалением из организма [13, 14].

Для осуществления перехода к высокотехнологичному здравоохранению требуется разработка методов управляемой обработки углеродных наночастиц и их агломератов в биотканях, позволяющих достигать необходимый медико-биологический результат с минимальными повреждениями тканей, расположенных вблизи обрабатываемой зоны. В этом случае наиболее перспективными являются лазерные методы [5-7, 13, 14], что обусловлено такими их преимуществами, как простота программирования процессов обработки, локальность воздействия, широкий спектр механизмов воздействия, возможность проведения бескровных операций, отсутствие механического контакта в процессе обработки биотканей, высокие скорости обработки и т.д.

Результат лазерного воздействия на углеродные частицы зависит как от свойств частиц и окружающей их среды, так и от параметров лазерного излучения. Для повышения эффективности лазерных медицинских процедур требуется обеспечение локализации в частицах энергии излучения без значительного термического повреждения окружающих здоровых тканей. В связи с этим выбираемая длина волны лазерного излучения должна обеспечивать наилучшее его поглощение частицами и возможность обработки глубоко расположенных пигментированных слоев ткани, а длительность лазерных импульсов должна быть суще-

ственно меньше либо близка к времени тепловой релаксации частиц. Поэтому в современной медицине возрастает популярность нано-, пико- и фемтосекундных лазерных систем ближнего инфракрасного диапазона [5-7, 13-15]. Так, в клиниках проводится фрагментация и удаление микро- и наночастиц пигмента (татуировок), в том числе углеродного, лазерными системами, генерирующими нано- и пикосекундные импульсы, с использованием режимов одноимпульсного облучения. Однако такие проблемы, как значительная длительность курса процедур и частое возникновение сложных клинических случаев, до сих пор не решены [15], что стимулирует поиск оптимальных режимов лазерной обработки. С ростом плотности мощности и снижением длительности лазерных импульсов существенно изменяется характер взаимодействия излучения с веществом [16]. В отличие от преимущественно теплового режима воздействия наносекундных лазерных импульсов, облучение фемтосекундными импульсами позволяет инициировать в материалах целый ряд физических эффектов, преимущественно электронных, изучение которых представляет как научный, так и практический интерес.

Для повышения скорости обработки и безопасности медицинских процедур целесообразно использовать режимы многоимпульсного облучения, которые по сравнению с одноимпульсным облучением позволяют существенно снизить значения плотности энергии излучения. Лазерное излучение стимулирует развитие широкого спектра процессов в биотканях, особенно при наличии в них светопоглощающих наночастиц и их агломератов. Поскольку в биоткани углеродные частицы окружены интерстициальной жидкостью, то помимо их фрагментации под действием лазерного излучения могут развиваться процессы оптической кавитации и дефрагментации (т.е. увеличения размера частиц), а также протекать химические реакции с углеродом [5, 7, 17]. При этом размер частиц может увеличиваться за счёт коагуляции отдельных наночастиц в результате действия сил молекулярного притяжения [18]. В условиях многоимпульсного лазерного воздействия и наличия в тканях светопоглощающих наночастиц и их агломератов могут развиваться взаимосвязанные накопительные оптические, тепловые, структурные и гидродинамические процессы, которые при отсутствии должного контроля за параметрами излучения способны приводить к необратимым повреждениям клеточных структур [14]. Несмотря на то, что к настоящему времени проведено немало экспериментально-теоретических исследований процессов взаимодействия лазерного излучения с такими сложными морфологическими структурами, как агломераты углеродных наночастиц, единое мнение о механизмах их фрагментации и передачи энергии в окружающую среду отсутствует [5, 7, 14, 19, 20].

При многоимпульсной лазерной обработке требуемый результат достигается в узком диапазоне параметров лазерного излучения, выход за пределы которого способен привести к нежелательным побочным эффектам. При этом важными параметрами являются частота следования лазерных импульсов и их число. Диапазоны, в которых они могут изменяться при проведении процедур, зависят от прикладного назначения углеродных наночастиц. В случае внутриклеточной доставки лекарств парогазовые пузырьки, образующиеся вокруг углеродных наночастиц, играют важную роль в увеличении проницаемости плазматической мембраны клетки [5, 7]. Поэтому чем больше размер пузырьков, тем сильнее проявляется фотоакустический эффект, а дефрагментация частиц может приводить к снижению порога кавитации [21]. При лазерном удалении татуировок пузырьки приводят к росту светорассеяния в дерме, что при воздействии следующих за первым лазерных импульсов ухудшает доставку излучения к глубоко расположенным частицам и увеличивает продолжительность лечения [14], а дефрагментация частиц замедляет процесс их удаления. В настоящее время отсутствуют общепринятые алгоритмы подбора оптимальных режимов облучения, что не позволяет выработать эффективные стратегии лечения.

При поиске оптимальных режимов лазерного облучения важным этапом является теоретическое моделирование. Физико-математические модели позволяют предоставить важную информацию о возможных исходах и рисках до проведения лазерных медицинских процедур. Сложность теоретического описания биоткани при наличии в ней светопоглощающих наночастиц и их агломератов связана не только с её сильно неоднородной структурой, но и с необходимостью учёта процессов теплопроводности, клеточного метаболизма, перфузии крови, лазерно-индуцированного изменения оптических и теплофизических свойств, а также возникающих в условиях многоимпульсного лазерного воздействия обратных связей. В настоящее время отсутствуют физико-математические модели, учитывающие роль совокупности накопительных процессов, развивающихся при воздействии серии нано-, пико- и фемтосекундных лазерных импульсов на углеродные наночастицы и их агломераты, окружённые биологической жидкой средой, что существенно затрудняет подбор лазерных режимов при проведении процедур и ограничивает применение лазеров в медицине.

Таким образом, в настоящее время взаимосвязь параметров лазерного излучения и динамики накопительных оптических, тепловых, структурных и гидродинамических процессов, инициируемых в биологических жидких средах при многоимпульсном нано-, пико- и фемтосекундном лазерном воздействии в условиях наличия углеродных наночастиц и их агломератов, не установлена, что не позволяет достичь оптимального эффекта в медицинской практике при отсутствии рисков развития нежелательных реакций и стимулирует проведение дальнейших исследований. Поэтому новые теоретические и экспериментальные исследования в данной области важны как для повышения эффективности и безопасности лазерных медицинских процедур, так и для углубления понимания фундаментальных проблем взаимодействия излучения с веществом.

Научная проблема, на решение которой направлен настоящий проект, заключается в поиске взаимосвязей параметров лазерного излучения (длительности, энергии, частоты следования импульсов и пр.) с параметрами лазерно-индуцированных накопительных оптических, тепловых, структурных и гидродинамических процессов в жидких средах, содержащих углеродные наночастицы и их агломераты, что является необходимым для создания физических основ новой высокоэффективной технологии импульсной лазерной обработки углеродных наноматериалов медицинского назначения в биологических жидких средах.

2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

Целью настоящего проекта является разработка физических основ высокоэффективной технологии импульсной лазерной обработки углеродных наноматериалов медицинского назначения в биологических жидких средах.

В основе технологии лежит использование серии лазерных импульсов ближнего инфракрасного диапазона с длительностью много меньше либо близкой к времени тепловой релаксации углеродных частиц и высокой частотой следования (вплоть до мегагерцовой), что позволит увеличить скорость обработки и повысить безопасность лазерных медицинских процедур.

Задачи:

1. Разработка комплексной физико-математической модели взаимодействия серии нано-, пико- и фемтосекундных лазерных импульсов с углеродными микро/наночастицами в жидких средах с учётом накопительных оптических, тепловых, структурных и гидродинамических процессов.
2. Проведение комплекса in vitro исследований, направленных на уточнение комплексной физико-математической модели и параметров лазерной системы, реализующей

оптимальные параметры излучения для обработки углеродных наноматериалов медицинского назначения в биологических жидких средах. Определение взаимосвязи между параметрами углеродных частиц, образующихся вокруг них пузырьков, свойствами жидкой среды и режимами лазерного облучения, а также оценка влияния совокупности этих параметров на окончательный медико-биологический результат.

3. Разработка алгоритма подбора оптимальных режимов обработки углеродных наноматериалов медицинского назначения в биологических жидких средах серией нано-, пико- и фемтосекундных лазерных импульсов.

3. НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПРОЕКТА

Научная новизна проекта заключается в том, что впервые будут изучены взаимосвязи параметров лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона (длительности, энергии, частоты следования импульсов и пр.) с параметрами лазерно-индуцированных накопительных оптических, тепловых, структурных и гидродинамических процессов в жидких средах при наличии в них углеродных наночастиц и их агломератов. Впервые будет разработана комплексная физико-математическая модель взаимодействия серии лазерных импульсов с длительностью, изменяющейся от нано- до фемтосекундного диапазона, и высокой частотой следования (вплоть до мегагерцовой) с углеродными микро/наночастицами в жидких средах, учитывающая сложную взаимосвязь накопительных оптических, тепловых, структурных и гидродинамических процессов. Впервые будет разработан алгоритм подбора оптимальных режимов обработки углеродных наноматериалов медицинского назначения в биологических жидких средах серией нано-, пико- и фемтосекундных лазерных импульсов.

4. НАУЧНЫЙ ЗАДЕЛ ПО ПРОЕКТУ

У автора проекта имеется существенный научный задел по заявленной теме в виде результатов теоретических и экспериментальных исследований, опубликованных в рец ензируемых мировых научных изданиях, а также представленных на многочисленных профильных конференциях, в том числе международных.

Автором проекта проведён комплекс теоретических и экспериментальных исследований, позволивших выявить ряд закономерностей в развитии процессов накопления тепла в биотканях, карбонизации костной ткани, лазерной фрагментации агломератов углеродных наночастиц при воздействии серии нано-, пико- и фемтосекундных лазерных импульсов. Разработан оригинальный подход для проведения аналитической оценки накопленной температуры на поверхности костной ткани при облучении серией нано-, пико- и фемтосекундных лазерных импульсов, результаты которого подкреплены экспериментальными данными по нано- и фемтосекундному лазерному облучению фантомного образца – сухой кости [22, 23]. Установлена взаимосвязь между накопительным нагревом и размером карбонизированной (углеродной) области вокруг лазерного реза при воздействии серии нано- и фемтосекундных импульсов с длиной волны ~ 1 мкм и килогерцовой частотой следования [23, 24]. Для определения закономерностей фрагментации углеродных частиц было проведено облучение фантомов кожи – хлопковой ткани и фрагментов кожи свиньи ex vivo, окрашенных чёрной тату-краской, пико- и фемтосекундными импульсами. Установлены пороги фрагментации частиц без повреждения образцов, зависящие от наличия жидкости [25]. Для выяснения роли жидкости были проведены эксперименты по облучению наносекундными лазерными импульсами с килогерцовой частотой следования углеродных частиц в дистил-

лированной воде и 86-процентном водном растворе глицерина. Разработана аналитическая модель образования микропузырька вокруг светопоглощающей микрочастицы в жидкости при облучении лазерным импульсом, устанавливающая связь между размерами микрочастицы и микропузырька, а также параметрами лазерного излучения и свойствами жидкости [26].

Полученные результаты подтверждают перспективность выбранного направления исследований.

5. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И МАТЕРИАЛЫ

В экспериментальных исследованиях используются лазерные установки ближнего инфракрасного диапазона: лазерная система на базе наносекундного иттербиевого волоконного лазера Минимаркер-2 (ООО «Лазерный Центр», Россия) с длиной волны излучения ~ 1.06 мкм, средней мощностью излучения до 20 Вт, длительностью импульсов 4-200 нс и частотой следования импульсов до 100 кГц; пикосекундный лазер PL2143 (EKSPLA, Литва) с длиной волны излучения 1.064 мкм, энергией импульсов до 30 мДж, длительностью импульсов 30 пс, частотой следования импульсов 10 Гц; лазерная система, состоящая из титан-сапфирового фемтосекундного лазера TiF-100-F4 и регенеративного усилителя RAP1500 (ООО «Авеста-Проект», Россия), с центральной длиной волны 800 нм, длительностью импульсов ~ 100 фс, частотой следования импульсов 10 Гц, а также фемтосекундный волоконный лазер ANTAUS-20W-20u/1M (ООО «Авеста-Проект», Россия) с длиной волны излучения ~ 1.03 мкм, средней выходной мощностью не менее 20 Вт, длительностью импульсов (FWHM) менее 250 фс, перестраиваемой частотой следования импульсов 200 кГц – 1 МГц. Измерение мощности и энергии лазерного излучения проводится с помощью микропроцессорного измерителя Gentec-EO SOLO2 (Gentec Electro-Optics, Inc., Канада).

Для изучения процессов фрагментации/дефрагментации агломератов углеродных наночастиц, оптической кавитации и различных накопительных процессов, развивающихся при лазерном облучении биотканей, в экспериментах in vitro используются фантомы, имеющие аналогичные характеристики теплопроводности, теплоемкости и скорости передачи тепла [27]. Одним из фантомов биоткани является слой свиной кожи ex vivo, взятый с брюшной части. Кожа перед началом эксперимента хранится в физиологическом растворе. Волосяной покров и подкожный слой клетчатки удаляются перед экспериментом. На сетчатый слой дермы наносится широко используемая для создания татуировок чёрная краска True Black (World Famous Tattoo Ink, США), основу пигмента (Pigment Black 6, C.I. 77266) которой составляет технический углерод [28]. Также изготавливаются прозрачные фантомы на основе дистиллированной воды, глицерина либо 86-процентного водного раствора глицерина, содержащие углеродные микрочастицы. Фантомные образцы представляют собой подложки из предметных стекол, прозрачных в ближнем инфракрасном диапазоне, на которые наносятся капли суспензий углеродных микрочастиц. Поверхность стёкол предварительно обезжиривается спиртом. Углеродные суспензии изготавливаются путем добавления в жидкость краски True Black с помощью одноканального механического дозатора Proline (Sartorius Biohit Liquid Handling Oy, Финляндия) и перемешивания с использованием магнитной мешалки ПЭ-6110 (ООО «ЭКРОСХИМ», Россия) в течение нескольких минут.

Анализ фантомов и лазерно-индуцированных в них процессов проводится с помощью общепринятых методов оптической микроскопии и спектрофотометрии, а также средств видеофиксации. Для обработки и анализа изображений образцов, получаемых с помощью цифрового оптического микроскопа Axio Imager A1m (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) до и после облучения (в зависимости от параметров лазерных импульсов (длитель-

ности, энергии, частоты следования, числа), концентрации частиц и состава окружающей среды), применяется специализированное программное обеспечение (ZEN lite (Carl Zeiss, Германия), ImageJ (National Institute of Health, США), Adobe Photoshop (Adobe Inc., США)). Для спектральных измерений используется спектрофотометр СФ-56 (ОКБ Спектр, Россия). Видеофиксация процессов выполняется с помощью цветной высокоскоростной видеокамеры AOS X-Motion (AOS Technologies AG, Швейцария). Статистическая обработка экспериментальных данных, заключающаяся в определении средних значений и стандартного отклонения измеряемых величин, выполняется в программном пакете Origin (OriginLab Corporation, США).

Теоретические исследования накопительных оптических, тепловых, структурных и гидродинамических процессов, инициируемых нано-, пико- и фемтосекундными лазерными импульсами в жидких средах, содержащих агломераты углеродных наночастиц, проводятся с привлечением численно-аналитических методов моделирования. Моделирование процессов поглощения и рассеяния лазерного излучения светопоглощающей частицей в жидкой среде проводится с использованием теории рассеяния Ми. Анализ процесса формирования пузырька вокруг светопоглощающей частицы в жидкой среде при воздействии лазерных импульсов выполняется с помощью теоретической модели, представленной в работе автора проекта [26]. Для получения температурных распределений решается уравнение теплопроводности. При оценке динамики остывания светопоглощающей частицы сферической формы и накопления тепла учитывается отличие теплофизических свойств частицы и окружающей среды.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в мировой литературе отсутствует информация о том, что в лазерном лечении различных заболеваний с применением углеродных наноматериалов достигнут оптимальный результат при отсутствии рисков развития нежелательных побочных эффектов. Современной тенденцией повышения эффективности и безопасности подобных лазерных медицинских процедур является использование режимов многоимпульсного облучения нано-, пико- и фемтосекундными лазерными импульсами ближнего инфракрасного диапазона. Хотя накоплено огромное количество экспериментально-теоретических данных, целостная картина процессов взаимодействия нано-, пико- и фемтосекундных лазерных импульсов с углеродными наноматериалами в биологических жидких средах не сложилась из-за их сложного междисциплинарного и мультимасштабного характера. Отсутствие достоверных и адекватных физико-математических моделей, учитывающих сложную взаимосвязь накопительных процессов, развивающихся при многоимпульсном нано-, пико- и фемтосекундном лазерном воздействии, затрудняет подбор оптимальных режимов облучения при проведении процедур и ограничивает применение лазерных систем в медицинской практике. Поэтому исследования в данной области представляют как фундаментальный интерес, позволяя глубже понять механизмы взаимодействия импульсного лазерного излучения с углеродными наноматериалами, так и практический, способствуя созданию эффективных стратегий лечения.

Запланированное в рамках проекта комплексное экспериментальное и теоретическое изучение взаимосвязи накопительных оптических, тепловых, структурных и гидродинамических процессов, развивающихся в жидких средах, содержащих углеродные наночастицы и их агломераты, при воздействии серии лазерных импульсов с длительностью и частотой следования, изменяющихся в широких диапазонах, позволит создать физические основы

высокоэффективной технологии импульсной лазерной обработки углеродных наноматериалов медицинского назначения в биологических жидких средах.

Практическая значимость проекта состоит в расширении области безопасного применения нано-, пико- и фемтосекундных лазерных систем в медицине. Выполнение проекта позволит сделать процесс лазерной обработки углеродных наноматериалов медицинского назначения в биологических жидких средах управляемым, повысить скорость обработки и снизить вероятность либо полностью исключить возникновение нежелательных эффектов при проведении лазерных медицинских процедур. Результаты могут быть полезны для развития таких областей медицины, как онкология (при разработке лазерных систем для внутриклеточной доставки лекарств и термотерапии опухолей), дерматология и косметология (для оптимизации лазерных технологий удаления татуировок и пигментных новообразований кожи и расширения их функционала), а также для разработки нелинейных оптических ограничителей на основе суспензий углеродных частиц для защиты глаз от лазерного повреждения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Tattoo inks in general usage contain nanoparticles / T. Høgsberg, K. Löschner, D. Löf, J. Serup // British Journal of Dermatology. – 2011. – Vol. 165. – №. 6. – P. 1210-1218.
2. Bioorthogonal radiopaque hydrogel for endoscopic delivery and universal tissue marking / S. Hong, J. Carlson, H. Lee, R. Weissleder // Advanced Healthcare Materials. – 2016. – Vol. 5. – № 4. – P. 421-426.
3. Clinical application of carbon nanoparticles in lymphatic mapping during colorectal cancer surgeries: A systematic review and meta-analysis / J. Li, X. Deng, L. Wang [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2020. – Vol. 52. - № 12. – P. 1445-1454.
4. Intravascular perfusion of carbon black ink allows reliable visualization of cerebral vessels / M.R. Hasan, J. Herz, D.M. Hermann, T.R. Doeppner // JoVE (Journal of Visualized Experiments). – 2013. – №. 71. – P. e4374.
5. Energy transfer mechanisms during molecular delivery to cells by laser-activated carbon nanoparticles / A. Sengupta, M.D. Gray, S.C. Kelly [et al.] // Biophysical Journal. – 2017. – Vol. 112. – № 6. – P. 1258-1269.
6. Optimization of intracellular macromolecule delivery by nanoparticle-mediated photoporation / S. Kumar, A. Li, N.N. Thadhani, M.R. Prausnitz // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2021. – Vol. 37. – P. 102431.
7. Chakravarty, P. Photoacoustic drug delivery using carbon nanoparticles activated by femtosecond and nanosecond laser pulses: Diss. ... Ph.D. in Chemical & Biomolecular Engineering / Prerona Chakravarty – Atlanta: Georgia Institute of Technology, 2009. – 155 p.
8. Single-atom doping in carbon black nanomaterials for photothermal antibacterial applications / Y. Yang, J. Sun, J. Wen [et al.] // Cell Reports Physical Science. – 2021. – Vol. 2. – №. 8. – P. 100535.
9. Hyperthermia treatment advances for brain tumors / G.P. Skandalakis, D.R. Rivera, C.D. Rizea [et al.] // International Journal of Hyperthermia. – 2020. – Vol. 37. – №. 2. – P. 3-19.
10. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Carbon Black, Titanium dioxide and Talc / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010. – 466 p.
11. From the lung to the knee joint: toxicity evaluation of carbon black nanoparticles on macrophages and chondrocytes / J. Ma, A. Guo, S. Wang [et al.] // Journal of Hazardous Materials. – 2018. – Vol. 353. – P. 329-339.

12. Hutton Carlsen, K. Tattoo pigment agglomerates measured in skin biopsies by computerised light microscopy: study of 161 patients with adverse reactions in black and red tattoos / K. Hutton Carlsen, G. Larsen, J. Serup // Skin Research and Technology. – 2020. – Vol. 26. – №. 2. – P. 284-291.
13. Comparative study of 1064 nm nanosecond, 1064 nm picosecond, 755 nm, and 595 nm lasers for tattoo removal: An essential role by macrophage / X.J. Du, H.M. Zhou, Z. Wang [et al.] // Lasers in Surgery and Medicine. – 2022. – Vol. 54. – №. 5. – P. 737-746.
14. Laser bleaching of tattoos: a new approach / A.G. Shubnyy, V.S. Zhigarkov, V.I. Yusupov, A.P. Sviridov // Quantum Electronics. – 2021. – Vol. 51. – № 1. – P. 8-16.
15. Калашникова, Н.Г. Лазерное удаление татуировок. Методы, проблемы, тенденции / Н.Г. Калашникова // Аппаратная косметология. – 2017. – № 2. – С. 12-26.
16. Vogel, A. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues / A. Vogel, V. Venugopalan // Chemical Reviews. – 2003. – Vol. 103. – №. 2. – P. 577-644.
17. Laser-initiated chemical reactions in carbon suspensions / T.E. McGrath, G.J. Diebold, D.M. Bartels, R.A. Crowell // The Journal of Physical Chemistry A. – 2002. – Vol. 106. – №. 43. – P. 10072-10078.
18. Mukherjee, S. Stability of heat transfer nanofluids – a review / S. Mukherjee, P.C. Mishra, P. Chaudhuri // ChemBioEng Reviews. – 2018. – Vol. 5. – №. 5. – P. 312-333.
19. Finite element analysis of thermal and acoustic processes during laser tattoo removal / A. Humphries, T.S. Lister, P.A. Wright, M.P. Hughes // Lasers in Surgery and Medicine. – 2013. – Vol. 45. – № 2. – P.108-115.
20. Mansour, K. Nonlinear optical properties of carbon-black suspensions (ink) / K. Mansour, M.J. Soileau, E.W. Van Stryland // JOSA B. – 1992. – Vol. 9. – №. 7. – P. 1100-1109.
21. Zharov, V.P. Microbubbles-overlapping mode for laser killing of cancer cells with absorbing nanoparticle clusters / V.P. Zharov, R.R. Letfullin, E.N. Galitovskaya // Journal of Physics D: Applied Physics. – 2005. – Vol. 38. – №. 15. – P. 2571-2581.
22. Polyakov, D. Analytical 3D modeling of accumulative heating under multipulse laser irradiation of inorganic materials and biological tissues / D. Polyakov, G. Shandybina, A. Shamova // Thermal Science and Engineering Progress. – 2022. – Vol. 31. – P. 101284.
23. Nano- and femtosecond high-repetition-rate multipulse laser irradiation of dehydrated bone tissue: role of accumulated heat and model of cooling / A.V. Belikov, A.A. Shamova, G.D. Shandybina, E.B. Yakovlev // Quantum Electronics. – 2018. – Vol. 48. – № 8. – P. 755-760.
24. Yakovlev, E. Modelling of the heat accumulation process during short and ultrashort pulsed laser irradiation of bone tissue / E. Yakovlev, G. Shandybina, A. Shamova // Biomedical Optics Express. – 2019. – Vol. 10. – № 6. – P. 3030-3040.
25. Experimental modelling of the physical process of laser tattoo removal / A.V. Belikov, A.A. Shamova, G.D. Shandybina, E.B. Yakovlev // Quantum Electronics. – 2019. – Vol. 49. – № 1. – P. 52-58.
26. Analysis of gas bubble formation on light-absorbing microinclusion in liquid during laser irradiation: experimental and theoretical investigation / G. Shandybina, A. Shamova, A. Belikov, D. Polyakov // Optical Engineering. – 2021. – Vol. 60. – № 1. – P. 016103.
27. Duck, F.A. Physical properties of tissues: a comprehensive reference book / F.A. Duck. – London: Academic Press, 2013. – 336 p.
28. World Famous Tattoo Ink, Material safety data sheet: True black, Islandia, New York [Электронный ресурс] – 2016. – 5 p. – Режим доступа: https://chemmanagement.ehs.com/9/14fdc41f-8b94-4909-ad70-89eba17e0c18/ebinder/143277033 – 16.06.2023.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ В МЫШИНОЙ МОДЕЛИ GM-1 ГАНГЛИОЗИДОЗА

Организация: Российский государственный социальный университет

Проектная команда: Шапошникова О.А.

ВВЕДЕНИЕ

Лизосомальные нарушения накопления (LSD) представляют собой группу врожденных метаболических заболеваний, вызванных мутациями в генах, которые кодируют белки, участвующие в различных лизосомальных функциях, в большинстве случаев кислые гидролазы. Одним из таких заболеваний являются ганглиозидозы. Ганглиозидозы представляют собой группу наследственно обусловленных заболеваний обмена ганглиозидов. Эти гликосфинголипиды состоят из гидрофобного церамида (Н-ацетилсфингозина) и гидрофильной олигосахаридной цепи, содержащей одну или более молекул Н-ацетилневраминовой кислоты. В мозговом веществе выявлены 10 различных ганглиозидов. Ганглиозиды сосредоточены в плазменной мембране нервных клеток, в основном в участках, из которых выходят невриты и дендриты. Их функции еще не до конца изучены, известно, что они принимают участие в межклеточных взаимоотношениях и дифференциации клеток. Часть из них играют роль молекул, связывающих гормоны и токсины.

На сегодня ученым известны три биохимических и клинических варианта инфантильного ганглиозидоза: вариант В (болезнь- Тея-Сакса), вариант О (болезнь Сандхоффа) и вариант АВ. В данном обзоре мы рассмотрим вариант GM-1. Тип наследования – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом β-галактозидазы (GLB1), лизосомальной гидролазы, которая удаляет концевые β-галактозильные остатки из ганглиозидов, гликопротеинов и гликозаминогликанов GM1. Отсутствие функции β-галактозидазы приводит к накоплению ганглиозида GM1 и родственных гликоконъюгатов во внутренних органах, и особенно в центральной нервной системе.

Заболеваемость ганглиозидозом GM1 оценивается в 1 случай на 100 000-200 000 живорождений, хотя распространенность широко различается в мире. Целью данной работы является поднятие проблемы необходимости исследования орфанных заболеваний, систематический анализ данных, представленных в современных публикациях, описывающих методы лечения нейродегенеративного заболевания ганглиозидоз.

Материалы и методы. Был произведен ретроспективный анализ литературы по данной теме за последние 5 лет с использованием поисковых систем PubMed, Scopus, Google Scholar. Рассмотрены клинические исследования японских врачей, исследования которых показывают многообещающие результаты в перспективе.

На данный момент не существует эффективных лекарств для лечения ганглиозидоза GM-1, которые в основном предназначены для паллиативного лечения, все исследования находятся на стадии разработки.

Аутосомно-рецессивный механизм наследования GM1 ганглиозидоза. Заболевание характеризуется недостаточностью β-галактозидазы – фермента лизосом (рисунок 1), участвующих в катаболизме производных жирных кислот и гликозаминогликанов – ганглиозида GM1, гликопротеинов и кератансульфата.

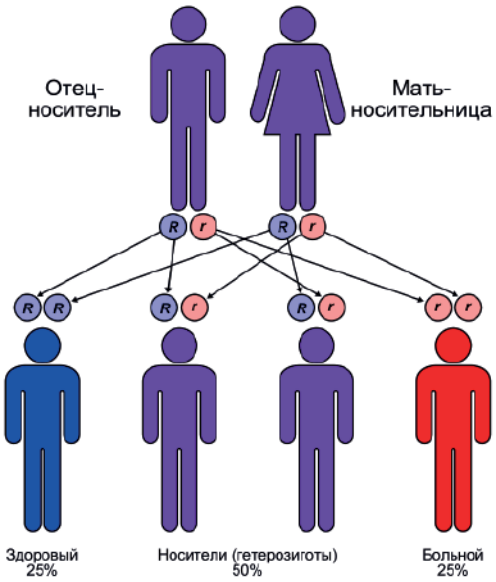


Рисунок 1 — Схематическое изображение аутосомно-рецессивного механизма наследования GM1 ганглиозидоза.

Бета-галактозидаза является жизненно важным гидролитическим ферментом, обнаруженным в лизосомах, который расщепляет липиды и гликопротеины. В случае генетически обусловленного дефицита или дефекта, когда β-галактозидаза не функционирует должным образом, накапливающиеся в нервной ткани липиды и кератансульфат вызывают проявление характерных клинических симптомов. Большинство вариантов GM1 ганглиозидоза развивается в начале жизни (когда бурно развивается мозг) и сопровождается нейродегенерацией. За исключением редких форм с поздним началом, GM1 ганглиозидозы являются фатальными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент не существует эффективных лекарств для лечения ганглиозидоза, которые в основном предназначены для паллиативного лечения, все исследования находятся на стадии разработки.

Для лечения этих расстройств была разработана генная модель терапии мышиного ганглиозидоза, дана высокая оценка терапевтической эффективности генной терапии ex vivo, нацеленной на гемопоэтические стволовые клетки с использованием лентивирусного вектора для повышения активности ферментов, уменьшения накопления субстрата и улучшения астроцитоза и двигательной функции.

Предоставленные данные японских ученых говорят о том, что ex vivo генная терапия с использованием лентивирусных векторов является многообещающим подходом к лечению дефицита головного мозга при ганглиозидозе.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Tsunogai T. et al. Hematopoietic stem cell gene therapy ameliorates CNS involvement in murine model of GM1-gangliosidosis // Molecular Therapy-Methods & Clinical Development. – 2022. – Т. 25. – С. 448-460.
2. Sala D. et al. Therapeutic advantages of combined gene/cell therapy strategies in a murine model of GM2 gangliosidosis // Molecular Therapy-Methods & Clinical Development. – 2022. – Т. 25. – С. 170-189.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВОДНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ТРАВЫ ДЖИНУРЫ ПРОКУМБЕНС

Организация: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Проектная команда: Шевченко А.И.[1], Долгова А.С.[2]

1. Кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации;
2. Ординатор кафедры фармации.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день главной проблемой отечественного здравоохранения является высокая распространенность и быстрые темпы роста заболеваемости сахарным диабетом, который приводит к необратимым тяжелым последствиям для организма больного, его ранней инвалидизации и высокой смертности [2]. По статистике Международной федерацией диабета (IDF), количество пациентов с СД в мире достигло 463 млн чел, что, к сожалению, подтверждает ранее представленные негативные прогнозы, согласно которым к 2045 году ожидается увеличение количества больных с СД примерно до 700 млн человек в год. Не исключением в этом отношении является и наш регион. По данным Министерства здравоохранения Краснодарского края, на 1 января 2021 года в крае насчитывалось 188 тысяч больных СД, в том числе из них 1895 детей, что почти на 30% больше по сравнению с 2016 годом [1].

Следует отметить, что рост числа заболевших СД и обширная симптоматика данной патологии, затрагивающей различные органы и системы, определяет необходимость применения разнообразного арсенала лекарственных средств [3].

Мониторинг номенклатуры противодиабетических препаратов показывает, что они, главным образом, представлены лекарственными средствами синтетического происхождения. Однако, несмотря на их ведущую роль в терапии СД, как известно, синтетические препараты имеют ряд существенных недостатков, таких как образование абсцессов в местах уколов, липодистрофия, гипогликемия при неверном подборе дозы, липогипертрофия, тяжелые аллергические реакции, периодические отеки, дискомфорт в области желудочно-кишечного тракта, риск развития патологий жизненно важных систем организма. Наряду с этим нельзя не отметить тот факт, что терапия синтетическими лекарственными препаратами имеет узконаправленное действие, как правило, отличается достаточно высокой стоимостью, несет значительные риски возникновения фармацевтической и фармакологической несовместимости [5].

Существенному улучшению терапии СД и коррекции ее нежелательных проявлений может способствовать более активное включение в стандартные схемы лечения лекарственных средств растительного происхождения, которые, к сожалению, достаточно скромно представлены в номенклатуре гипогликемических препаратов. Несмотря на то, что суммарные препараты из растений высоко востребованы в современной фармакотерапии, на сегодняшний день единственным зарегистрированным суммарным фитопрепаратом для лечения сахарного диабета второго типа является сбор «Арфазетин» [4]. Между тем, как известно, лекарственные средства растительного происхождения мягко воздействуют на обменные процессы в организме, способны сдерживать развитие диабетических осложнений со стороны сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной и других систем организма. Кроме того, фитопрепараты благодаря содержащимся в них комплексам биологически активных веществ способны оказывать многофакторное положительное воздействие на этиологию и патогенез СД. Наряду

с этим, их применение может не только стимулировать процессы регенерации бета-клеток поджелудочной железы, но и воспроизводить или, по крайней мере, усиливать эффекты ряда пероральных антидиабетических препаратов с возможностью снижения их дозировок и, как следствие, количества побочных эффектов [5].

Кроме того, лекарственные и пищевые растения могут выступать в качестве значимого источника для разработки и получения противодиабетических лекарственных средств. К таковым перспективным растениям можно отнести произрастающую и культивируемую во многих странах мира Джинуру Прокумбенс, суммарные извлечения которой, по данным ряда проведенных клинических исследований, положительно воздействуют на обменные процессы, восстанавливают синтез ряда важных гормонов, нормализуют содержание холестерина в крови, обладают общеукрепляющим, антимикробным и антиоксидантным действием на организм [6].

Цель исследования – изучение гипогликемической активности водного извлечения травы *Gynura procumbens*, культивируемой на территории Краснодарского края.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, было выявлено, что трава джинуры обладает гипогликемическим действием, что подчеркивает фармакологическую ценность данного сырья и предполагает возможность создания новых гипогликемических препаратов на ее основе.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 204-221.
2. Здоровьесберегающие технологии в терапии и профилактике сахарного диабета / В. С. Березовая, А. С. Долгова, Е. Б. Никифорова, А. И. Шевченко // Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего : Материалы I межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Краснодар, 16 декабря 2022 года. – Краснодар: Типография КубГМУ, 2022. – С. 242-247.
3. Удовиченко О.В. Сахарный диабет. Современное лечение. - Практическая медицина, 2022. - 80 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации: [Электронный ресурс]. URL: //http://grls.rosminzdrav.ru/
5. Корсун В. Ф., Трумпе Т.Е., Корсун Е.В., Ершов Н.В., Огренич Н.А. Фитотерапия против диабета. Травы жизни. - Центрполиграф, 2019. - 351 с.
6. Джинура Прокумбенс: обзор биологических эффектов и их возможных механизмов / Л. Д. Пестренин, Б. В. Курцев, И. Л. Гуляева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 146. – DOI 10.17513/spno.29863.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации XV [Электронный ресурс] / Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств – Режим доступа: URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?PAGEN_1=5
8. Самотруева М.А., Сергалиева М.У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14. №3. С. 45-57.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ДЛЯ АНАЛИЗА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК

Организация: ФГБУ «ЦСП» ФМБА России

Проектная команда: Шипулин Г.А.[1], Свешникова Е.Д.[2]

1. Директор Центра постгеномных технологий;

2. Лаборант-исследователь лаборатории разработки новых методов молекулярной диагностики заболеваний человека.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Генотоксические поражения рассматриваются не только как причина наследственной и онкологической патологий, но и как совокупный фактор, играющий существенную роль в этиопатологии сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний, эндокринных и репродуктивных нарушений, бесплодия и старения [А.Д. Дурнев, А.К. Жанатаев, 2022]. Это определяет необходимость тщательного контроля за распространением потенциальных генотоксикантов, в частности, среди лекарственных средств и. продуктов питания. В настоящее время для определения генотоксичности химических соединений используют краткосрочные тесты, количество и модификации которых варьируются в зависимости строения и класса исследуемого вещества. Широкое признание исследователей получил тест Эймса [Руководство Р1.2.3156-13.-М., 2014] на штаммах Salmonella typhimurium в различных модификациях, определяющий частоту точечных мутаций и сдвига рамки считывания, а также цитогенетические тесты in vivo и in vitro (микроядерный тест) [Bolognesi C., Knasmueller S., 2017]. Относительно недавно были созданы трансгенные модели лабораторных животных, позволяющие определять частоту спонтанного и индуцированного мутагенеза в различных органах и тканях in vivo с использованием генов-репортеров. Однако, перечисленные подходы для оценки генотоксичности химических соединений не являются прямыми, поскольку базируются на использовании суррогатных маркеров и не предоставляют возможности для оценки реального риска здоровью человека на основании систематического анализа полного генома в первичных человеческих клетках и тканях [Maslov A.Y., 2015]. Данное ограничение препятствует изучению молекулярно-генетических механизмов генотоксических эффектов, а также создает барьер для развития генетической токсикологии.

Метод для анализа генетической безопасности лекарственных средств и пищевых добавок позволит оценивать генотоксическое действие множества химических соединений, оказывающих влияние на человека в малых дозах. **Целью** данного метода является определение частоты соматических структурных перестроек генома, а также частоты мутаций в микросателлитных последовательностях с помощью технологий NGS. К основным **задачам** метода относятся создание клеточной модели взаимодействия тестируемых соединений и последующее секвенирование образцов. Разрабатываемый метод предназначается для внедрения в систему доклинических исследований безопасности лекарственных средств, для государственной регистрации новых пищевых добавок и их импорте, а также для проведения санитарно-эпидемиологической экспертизы, подтверждающей безопасность продукции и соответствие ее установленным гигиеническим нормативам. Разрабатываемый метод не имеет аналогов в отечественной и международной практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод детекции инсерций, делеций и транслокаций с помощью высокопроизводительного секвенирования с низким покрытием в культуре клеток фибробластов человека. Метод имеет ряд преимуществ (скорость, относительная простота пробоподготовки, оценка генетического материала человека в формате полного генома) и ряд недостатков, требующих доработки. А именно: замена перевиваемой культуры Wi-38 на первичную культуру фибробластов, секвенирование с высоким покрытием, разработка модели исследования различных веществ с метаболической активацией и без нее. Суть доработки направлена на создание клеточной модели, имитирующей хроническую токсичность и позволяющую отслеживать накопление хромосомных аберраций в зависимости от времени.

Кроме того, создана первая база данных с описанием пищевых добавок и известных генотоксикантов, требующая дополнения в качестве результатов исследования генотоксичности с помощью разрабатываемого метода.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Дурнев А. Д., Жанатаев А. К. Актуальные аспекты генетической токсикологии лекарственных средств // ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2022. №1. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-90-109
2. Князев В.В., Роговский В.С., Свешникова Е.Д., Семейкин А.В., Матюшин А.И., Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л., Поздеев А.О., Коротеев А.М., Коротеев М.П. Синтез, антиоксидантная и цитотоксическая активность новых производных дигидрокверцетина. Химико-фармацевтический журнал. 04.2018; 52(3):17-20. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-3-17-20
3. Maslov A. Y. et al. High-throughput sequencing in mutation detection: A new generation of genotoxicity tests? //Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. - 2015. - Т. 776. - С. 136-143.
4. Приложение 6.8.1. «Метод оценки обратных мутаций на бактериях» // Руководство Р1.2.3156-13. - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. - С. 554-559.
5. Bolognesi C., Knasmueller S., Nersesyan A., Roggieri P., Ceppi M., Bruzzone M. et al. Interlaboratory Consistency and Variability in the Buccal Micronucleus Cytome Assay Depends on Biomarker Scored and Laboratory Experience: Results From the HUMNxl International Inter-Laboratory Scoring Exercise. Mutagenesis. 2017; 32: 257-66. doi: 10.1093/mutage/gew047.

РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРКОАГУЛЕМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Организация: ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»

Проектная команда: Шишканова Т.И.[1], Власова Т.И.[2]

1. Аспирант 2 года обучения кафедры нормальной и патологической физиологии
2. Д.м.н, доцент, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии

ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений современной системы здравоохранения является снижение показателей материнской и перинатальной смертности. Материнская смертность, являясь важным интегрирующим показателем репродуктивного здоровья, отражает итог воздействия экономических, социально-гигиенических и медико-организационных факторов. Существенный рост данных показателей ассоциирован с высокой распространенностью преэклампсии – тяжелого гипертензивного осложнения беременности, которое встречается в 2-8% случаев. Более того, согласно данным Росстата за 2021 год в среднем 85 тысяч беременных женщин имеют подтвержденный диагноз гипертензивных расстройств беременности. Данный показатель не имеет тенденции к снижению. Напротив, число женщин, страдающих от данного осложнения беременности неуклонно растет, а значит, растет процент неблагоприятных исходов.

Классическими критериями установления диагноза преэклампсии является так называемая триада Цангейместера, включающая артериальную гипертензию, клинически значимую протеинурию и отеки. Однако развитие преэклампсии и утяжеление патологии зачастую вовлекает в патологический процесс и другие системы органов, прогрессируя до тяжелых жизнеугрожающих состояний в виде массивных кровотечений, острого нарушения мозгового кровообращения, судорожной активности (эклампсии), полиорганной недостаточности, ДВС-синдрома и т.д. Преэклампсия также может дополнительно осложняться гемолизом и тромбоцитопенией, приводя к возникновению HELLP-синдрома. В аспекте перинатального акушерства преэклампсия представляет собой одну из причин тяжелой задержки роста плода, хронической внутриутробной гипоксии и респираторного дистресс-синдрома, высокой перинатальной смертности. Более того, указание в анамнезе на перенесенную преэклампсию во время беременности, родов и послеродового периода, является предиктором сердечно-сосудистых осложнений у матери в отдаленном периоде (рисунок 1).

Клинические проявления преэклампсии фиксируются после 20-й недели беременности, в то время как существенные изменения в организме матери и плода происходят гораздо раньше – с момента плацентации, т.е. в 12-13 недель. Это представляет значительные трудности, как для врача акушера-гинеколога, так и для самой женщины, создавая угрозу и ее жизни, и жизни плода. В настоящее время проблема преэклампсии сводится к ее ранней диагностике до момента клинических проявлений и зачастую уже необратимых изменений, не поддающихся коррекции. Отсутствие надежных диагностических маркеров преэклампсии приводит к единственно возможному варианту лечения – родоразрешению, что в большинстве случаев

связано с высоким процентом преждевременных родов, перинатальных потерь и акушерских осложнений. Таким образом, поиск ранних диагностических маркеров преэклампсии обеспечит не только своевременное проведение профилактических мероприятий, но и позволит снизить процент досрочного родоразрешения, преждевременных родов и неблагоприятных акушерских осложнений.

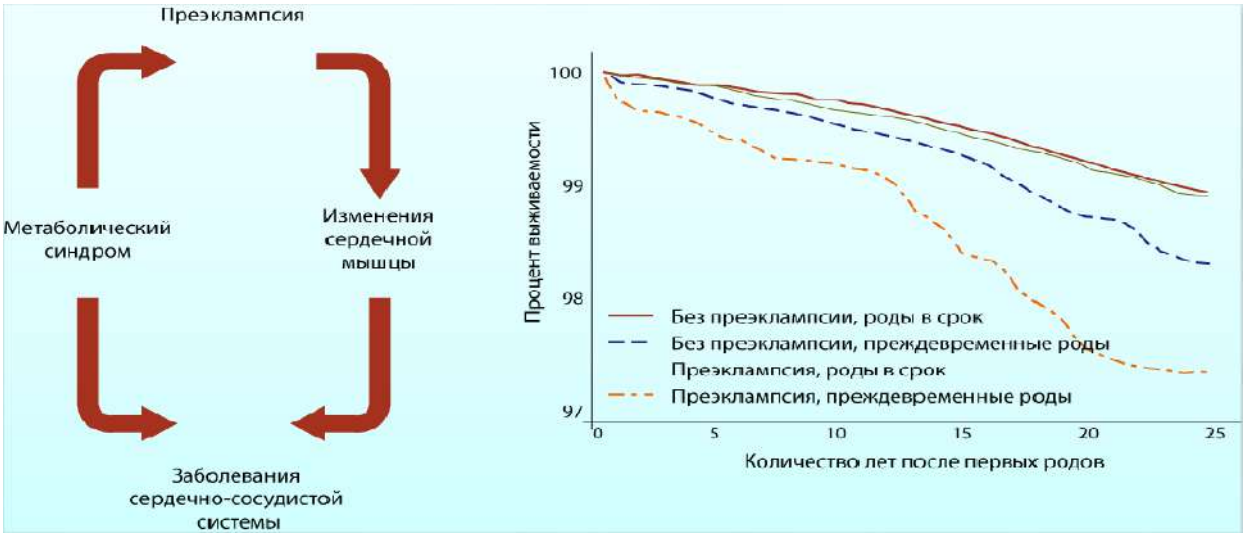


Рисунок 1 — Патофизиологические механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений в преэклампсии (Е. М. Шифман, Г. П. Тихова, С.Е. Флока Клинико-физиологические особенности развития неврологических осложнений эклампсии: систематический обзор. ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России» Акушерство и гинекология. 2010).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Научная значимость решения обозначенной проблемы. Современное состояние исследований по данной проблеме.

Несмотря на высокую актуальность проблемы и значимые социально-экономические затраты на коррекцию осложнений, вопрос патофизиологических механизмов развития преэклампсии по-прежнему остается открытым. В частности, в области патофизиологических изменений в системе гемостаза.

Достоверно известно, что нормально протекающая беременность характеризуется физиологическим повышением свертывающих свойств крови (гиперкоагуляцией), что необходимо для предотвращения кровотечения в период инвазии цитотрофобласта, а также уменьшения кровопотери в родах и послеродовом периоде. В свою очередь преэклампсия характеризуется патологической гиперкоагуляцией и угнетением противосвертывающей системы (рисунок 2).

Несмотря на то, что клинические проявления преэклампсии возникают во второй половине беременности, патофизиологические изменения в организме матери начинаются уже в первом триместре на этапе инвазии трофобласта и плацентации. В качестве ключевых патофизиологических механизмов преэклампсии рассматривается дефект инвазии цитотрофобласта и возникновение эндотелиальной дисфункции [1]. Каскад прогрессирующих патологических иммунных и гормональных реакций в период плацентации приводит к нарушению ремоделирования спиральных артерий и сохранению чувствительности сосудов к вазоконстрикторным факторам. Возникающая в результате этого гипоксия и ишемия ведут к разрушению эндотелиального монослоя. Являясь барьером между кровью и внесосудистым пространством,

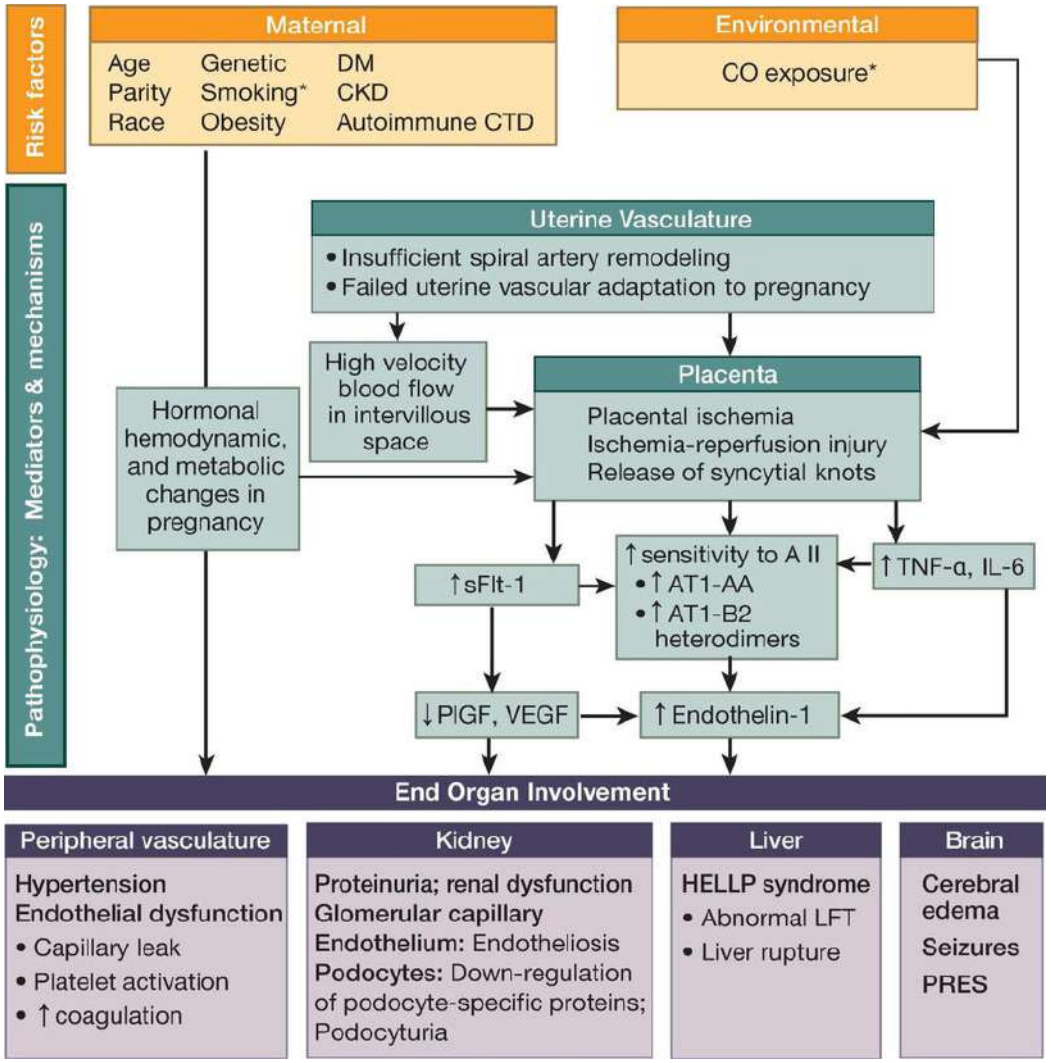


Рисунок 2 — Патофизиологические механизмы развития преэклампсии.

в нормальных условиях эндотелиоциты обеспечивают ряд важных функций, а именно: поддержание реологических свойств крови, вазоконстрикцию, вазодилатацию, ангиогенез, а также регулируют механизмы свертывания крови. В свою очередь при преэклампсии происходит поражение эндотелия и высвобождение воспалительных факторов, которые в свою очередь инициируют процесс коагуляции и увеличивают риск тромбоза. Локальный микротромбоз приводит к недостаточному притоку кислорода к плаценте, что приводит к аномалиям развития у плода, увеличению частоты преждевременных родов. Кроме того, состояние гиперкоагуляции при преэклампсии может также приводить к полиорганной недостаточности у матери.

Таким образом, принципиально важным и стратегически необходимым фактором в борьбе с развитием гипертензивных сосудистых нарушений беременности, в частности преэклампсии, является изучение молекулярно-генетических механизмов развития вышеуказанных расстройств.

В настоящее время считается, что при нарушении маточно-плацентарного кровоснабжения под действием провоспалительных факторов (свободных радикалов, цитокинов TNF-α, IL-1β и др.) активируются металлопротеиназы, гепариназа и гиалуронидаза, что приводит к разрушению гликокаликса эндотелиальных клеток. Деградация эндотелиального гликокаликса сосудов представляет собой один из самых ранних и наиболее значимых моментов

в плане запуска механизмов активации и последующего повреждения эндотелия. Разрушение гликокаликса эндотелия повышает его адгезивные свойства и снижает тромборезистентность сосудистой стенки. Кроме того, системная активация эндотелия приводит к выработке прокоагулянтных молекул и увеличению выделения микрочастиц, которые способны усиливать протромботический потенциал крови. Указанные изменения приводят к тромбофилии как важному компоненту нарушения микроциркуляции и увеличению вероятности развития тромбогеморрагических осложнений (ТЭЛА, HELLP-синдром) и полиорганной недостаточности.

В настоящее время ведётся поиск ключевых маркёров эндотелиальной дисфункции как предикторов развития преэклампсии. В качестве биохимических показателей, сопряженных с риском развития преэклампсии, рассматриваются уровни анти- и проангиогенных факторов: растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) и PlGF, соотношение которых <38 по данным исследования PROGNOSIS позволяет относительно точно исключить вероятность развития преэклампсии в течение следующей недели с высокой отрицательной прогностической ценностью, но соотношение sFlt-1:PlGF >38 лишь умеренно точно прогнозирует вероятность развития преэклампсии, аи с положительной прогностической ценностью только 36,7%.

В исследовании Gathiram P. et al. было показано, что избыточное количество антиангиогенных факторов, вызывает генерализованную эндотелиальную дисфункцию у матери. Считается, что повышенный уровень fms-подобной тирозинкиназы-1 связывает и снижает биодоступность рецепторов VEGF, нарушая эндогенную выработку оксида азота и таким образом вызывая вазоконстрикцию [6].

Мощная внутрисосудистая инвазия и пролиферация цитотрофобласта протекает в условиях физиологического воспаления, необходимого для имплантации. При развитии преэклампсии происходит срыв адаптационных механизмов и усиление провоспалительных влияний. Особую роль в этом процессе играет сиртуин 1 (Sirt1), который представляет собой третий класс гистоновых деацетилаз, участвующих в регуляции различных физиопатологических процессов, в том числе воспаления. Данный белок играет значительную роль в регуляции оксилительного стресса в эндотелиальных клетках, а также повышает биодоступность оксила азота путем активации эндотелиальной синтазы NO (eNOS). В настоящее время существует крайне небольшое количество исследований, направленных на изучение влияния Sirt1 на провоспалительную среду плаценты при преэклампсии. Так, существующие исследования описывают снижение концентрации Sirt1 как при преэклампсии, так и при развитии гестационной гипертензии по сравнению со здоровыми женщинами [4]. В работе Viana-Mattioli S. et al. впервые было показано снижение концентрации Sirt1 в плазме крови женщин с преэклампсией [12]. Более того, снижение уровня Sirt1 на сроке 20-25 недель беременности может указывать на развитие преэклампсии. Таким образом, требуются дальнейшие исследования данного белка как перспективного прогностического маркера преэклампсии.

Современные исследования показывают значительную генетическую предрасположенность возникновения преэклампсии [3, 7, 8, 10, 11, 13]. Вклад генетического фактора в риск развития преэклампсии по подсчетам исследователей составляет от 55 до 60%, из которых порядка 30-35% составляют материнские гены [7, 8]. Так в качестве генов-кандидатов при преэклампсии предложены полиморфные варианты генов свертывающей системы – фактора V Лейдена и протромбина [2, 5, 9].

Таким образом, выявление ожидаемых полиморфизмов некоторых генов в популяции пациентов с тяжелым течением преэклампсии позволит выявить генетические факторы риска утяжеления и развития осложнений ПЭ. Данная диагностика в сочетании с динамическим определением ряда биохимических и функциональных показателей на критических сроках

беременности (после 20 недель) позволит установить вероятность развития, тяжелого течения и начать раннюю профилактику преэклампсии с учетом генетических и фенотипических характеристик пациента. Комплекс данных мероприятий позволит существенно снизить развитие тяжелых форм преэклампсии, уменьшит частоту неблагоприятных исходов беременности и перинатальной патологии плода, снизит нагрузку на систему здравоохранения по ведению, лечению и реабилитации данных пациентов, а также будет способствовать существенной экономии бюджетных средств.

2. Основная цель проекта и задачи в рамках проблемы, на решение которой направлен проект.

Основная цель проекта – повысить эффективность раннего прогнозирования развития и прогрессирования преэклампсии на основании выявления комплекса значимых биомаркеров гемостатической дисфункции и изменения гликокаликса эндотелия.

На данный момент нет четких критериев для установления беременности высокой группы риска по преэклампсии. Ведется активный поиск эффективных биомаркеров прогноза развития и прогрессирования преэклампсии, но наиболее востребованными в проведении скрининговых исследований остаются различные опросники и шкалы (Astraia) в связи с их доступностью. К сожалению, их предсказательная ценность недостаточно велика. Из биохимических показателей, сопряженных с риском развития преэклампсии, являются уровни анти- и проангиогенных факторов: растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) и PlGF, а также их соотношение. Однако данные маркеры преэклампсии обладают низкой диагностической точностью. Более того, они не нашли широкого применения в клинической практике в виду их дороговизны (средняя цена 7 тыс. рублей), высокой частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов по причине влияния сторонних факторов (на результат могут повлиять разные факторы в виде срока гестации, возраста матери, массы тела, расовой принадлежности, курения сигарет, наличия преэклампсии при предыдущей беременности, сахарного диабета, программы ЭКО и т.д.), а также неудобства в использовании (исследование каждого маркера проводится отдельно в разные сроки беременности). Все это приводит к недостаточной оценке факторов риска врачом акушером-гинекологом, неверной тактике ведения беременности, а также снижает приверженность пациенток к лечебно-диагностическим мероприятиям.

Другой вектор современного диагностического подхода направлен на выявление персонифицированных факторов развития заболевания. К сожалению, до настоящего времени отсутствуют достоверные критерии прогнозирования развития и особенностей течения преэклампсии в аспекте генетически опосредованных нарушений эндотелия сосудов системы гемостаза.

Разработанный нами проект предусматривает выявление новых генетических и биохимических факторов риска, а также функциональных предикторов развития преэклампсии и ее осложнений, а также разработку алгоритма раннего прогнозирования развития и течения преэклампсии. В качестве раннего диагностического маркера преэклампсии предлагается комбинированный набор показателей для ПЦР и ИФА тест-систем. На основании данных о генетических факторах риска, нарушениях гемодинамики в сосудах микроциркуляторного русла, а также по концентрации белков-маркеров, экспрессируемых исследуемыми генами, будет разработан комбинированный набор показателей для прогнозирования риска развития преэклампсии. Данные показатели будут оцениваться с помощью ПЦР и ИФА тестов, чувствительных к выявленным генам-кандидатам и белкам-маркерам, характерным для преэклампсии.

Технологическая реализуемость проекта обеспечивается известными, общедоступными и хорошо зарекомендовавшими себя методами исследования на рынке медицинских услуг – это

методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) венозной крови. Новизна реализуемого проекта заключается в определении специфических генов-кандидатов и белков-маркеров, характерных для развития преэклампсии. В качестве генов-кандидатов рассматриваются полиморфные варианты генов системы гемостаза, ответственные за развитие гиперкоагуляционного состояния при преэклампсии. Отражением патологической экспрессии указанных генов является экспрессия соответствующих белков-маркеров. Комбинация этих методов и чувствительность к исследуемым генам и белкам-маркерам позволит повысить качество и эффективность диагностики путем повышения специфичности.

Набор маркеров для тест-систем позволит обнаруживать генетические предпосылки к развитию преэклампсии как на этапе прегравидарной подготовки, так и на ранних сроках беременности до момента клинических проявлений. Более того, определение полиморфных вариантов генов системы гемостаза в сочетании с лабораторными данными позволит персонифицировать риски тромбоэмболических осложнений. Все это позволит определить женщин из группы высокого риска, следовательно, не только своевременно начать профилактические мероприятия, но и персонифицировать подход к ведению каждой отдельной беременности.

Таким образом, использование комбинированных тест-систем позволит врачу акушеру-гинекологу определить тактику ведения беременности с учетом персонифицированных рисков развития преэклампсии и тромбоэмболических осложнений, а пациенткам – самостоятельно контролировать развитие данного осложнения беременности, что безусловно повысит мотивацию к лечебно-профилактическим мероприятиям. Кроме того, комбинированный набор показателей для ПЦР и ИФА тест-систем может быть интересен медицинским клиникам, оказывающим услуги по профилю «Акушерство и гинекология» и/или «Лабораторная диагностика». Выявленные в ходе исследования перспективные мишени для фармакотерапии также могут быть использованы для доклинических и клинических исследований фармакологических и физических агентов, направленных на коррекцию и профилактику преэклампсии, в рамках деятельности фармацевтических компаний.

Реализация проекта возможна в рамках проведения первого скрининга одновременно с проведением биохимического скрининга и расчетом риска в программе Astraia, что соответствует периоду ранних изменений при преэклампсии, или при проведении медицинских осмотров на этапе прегравидарной подготовки. Это связано прежде всего с удобством оказания медицинской помощи женщинам и позволяет повысить приверженность пациенток к лечебно-диагностическим мероприятиям. В свою очередь для фармацевтических компаний анализ полиморфизма генов системы гемостаза является перспективной мишенью для разработки препаратов для профилактики преэклампсии и тромбоэмболических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия по-прежнему остается значимой проблемой современного перинатального акушерства. Несмотря на хорошо изученную клиническую картину заболевания и анамнестические факторы риска, единственно возможным вариантом лечения остается своевременное родоразрешение, что зачастую ассоциировано с высоким процентом преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности, и, как следствие, значительными экономическими затратами здравоохранения на коррекцию осложнений данной патологии. На сегодняшний день отсутствуют достоверные критерии прогнозирования преэклампсии в аспекте молекулярно-генетических нарушений эндотелия сосудов, а также эффективные диагностические алгоритмы развития преэклампсии, позволяющие оценить последующую тяжесть течения и вероятность развития осложнений. Учитывая значение эндотелиальной дисфункции, в частности провоспалительной и протромботической активации эндотелия,

а также дизрегуляции гемостатической активности крови, принципиально важным и стратегически необходимым фактором в борьбе с развитием гипертензивных осложнений беременности является изучение молекулярно-генетических механизмов развития вышеуказанных расстройств. Установление новых взаимосвязей в цепи патогенеза преэклампсии позволит выявить новые перспективные мишени для диагностики, прогнозирования, фармакотерапии и фармакопрофилактики. Набор предлагаемых маркеров для тест-систем позволит обнаруживать генетические предпосылки к развитию преэклампсии как на этапе прегравидарной подготовки, так и на ранних сроках беременности до момента клинических проявлений. Таким образом, использование комбинированных тест-систем позволит врачу акушеру-гинекологу определить тактику ведения беременности с учетом персонифицированных рисков развития преэклампсии и тромбоэмболических осложнений, а пациенткам – самостоятельно контролировать развитие данного осложнения беременности, тем самым повысит мотивацию к лечебно-профилактическим мероприятиям.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Bakrania B. A. [и др.]. Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Maternal Endothelial and Vascular Dysfunction // Comprehensive Physiology. 2020. № 1 (11). С. 1315–1349.
2. Berks D. [и др.]. Associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilia // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2015. (194). С. 199–205.
3. Boyd H. A. [и др.]. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia // American journal of epidemiology. 2013. № 11 (178). С. 1611–1619.
4. Broady A. J. [и др.]. Protective proteins and telomere length in placentas from patients with pre-eclampsia in the last trimester of gestation // Placenta. 2017. (50). С. 44–52.
5. Elzein H. O. [и др.]. Evaluation of Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Sudanese women with severe preeclampsia // Current research in translational medicine. 2020. № 2 (68). С. 77–80.
6. Gathiram P., Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiolgy // Cardiovascular journal of Africa. 2016. № 2 (27). С. 71–78.
7. Gray K. J., Saxena R., Karumanchi S. A. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis // American journal of obstetrics and gynecology. 2018. № 2 (218). С. 211.
8. Phipps E. A. [и др.]. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies // Nature reviews. Nephrology. 2019. № 5 (15). С. 275.
9. Robertson L. [и др.]. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review // British journal of haematology. 2006. № 2 (132). С. 171–196.
10. Skjærven R. [и др.]. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort // BMJ : British Medical Journal. 2005. № 7521 (331). С. 877.
11. Valenzuela F. J. [и др.]. Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component // Journal of Pregnancy. 2012. (2012).
12. Viana-Mattioli S. [и др.]. Analysis of SIRT1 Expression in Plasma and in an In Vitro Model of Preeclampsia // Oxidative medicine and cellular longevity. 2020. (2020).
13. Williams P. J., Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy // Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2011. № 4–4 (25). С. 405.

РАЗРАБОТКА СИНЕРГЕТИЧЕСКИХ КОМБИНАЦИЙ НОВОГО ИНДУКТОРА АПОПТОЗА С ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА IN VITRO МОДЕЛЯХ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Работа выполнена при поддержке РНФ (Соглашение № 20-13-00402, https://rscf.ru/project/20-13-00402/).

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Щербаков А.М.[1], Сальникова Д.И.[2], Богданов Ф.Б.[3], Крымов С.К.

1. Кандидат биологических наук, заведующий лабораторией онкопротеомики;
2. Аспирант 3 курса,
3. Студент 5 курса отделения "Фармация";
4. Аспирант.

ВВЕДЕНИЕ

Литературный обзор. Онкологические заболевания являются серьезной проблемой общественного здравоохранения и занимают второе место в структуре смертности по всему миру. От рака ежегодно умирает 10 миллионов человек, что составляет почти каждую шестую смерть. Наиболее распространенными и неблагоприятными в этом отношении видами рака являются рак молочной железы (РМЖ), колоректальный рак, рак легких и простаты [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2020 году более чем у 2,2 миллиона женщин во всем мире был диагностирован РМЖ, что составило 11,7% от общего числа выявленных злокачественных новообразований [2]; болезнь стала причиной 685 тыс. смертей во всем мире. Среди женского населения России, в среднем, на РМЖ приходится около четверти случаев среди всех видов онкологических заболеваний.

РМЖ – сложное гетерогенное заболевание, возникающее в результате взаимодействия различных факторов. Рост большинства злокачественных опухолей молочной железы регулируется женскими половыми гормонами эстрогенами. В зависимости от экспрессии того или иного типа рецепторов: рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR), рецептора эпидермального фактора роста (HER2), – клетками РМЖ, заболевание можно разделить на три группы, среди которых на долю ER-положительного (ER+) РМЖ приходится более 70% клинических случаев [3, 4]. Приведенная иммунопатологическая классификация определяет подтипы с четким прогнозом и целевыми вариантами лечения, включающими, в первую очередь, использование гормональной терапии. Гормональная терапия направлена на уменьшение эффекта эстрогенов и их рецепторов (ERα) в опухолевых клетках и снижение опухолевого роста.

Выделяют три основные группы гормональных препаратов:

- ингибиторы ароматазы (AI);
- селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERMs);
- селективные деструкторы рецепторов эстрогенов (SERDs).

SERMs представляют собой класс препаратов, которые действуют на ERα. Эстрогеноподобное действие этих веществ различно для разных тканей, а значит, дает возможность избирательного ингибирования или стимулирования рецепторов и отличает их от полных агонистов и антагонистов. Наиболее используемые препараты – тамоксифен и его активный метаболит 4-гидрокситамоксифен (рисунок 1).

Тамоксифен (2-[4-[(Z)-дифенибут-1-енил]фенокси]-N,N-диметилэтанамин; ТАМ), разработанный в 60-х годах прошлого века, представляет собой антигормональное средство, относящееся к SERMs, и получившее широкое распространение. ТАМ в клетках РМЖ стабилизирует ERα и предотвращает его транслокацию в ядро [5]. Крайне важно понять механизмы резистентности к ТАМ и искать пути преодоления этого типа резистентности [6].

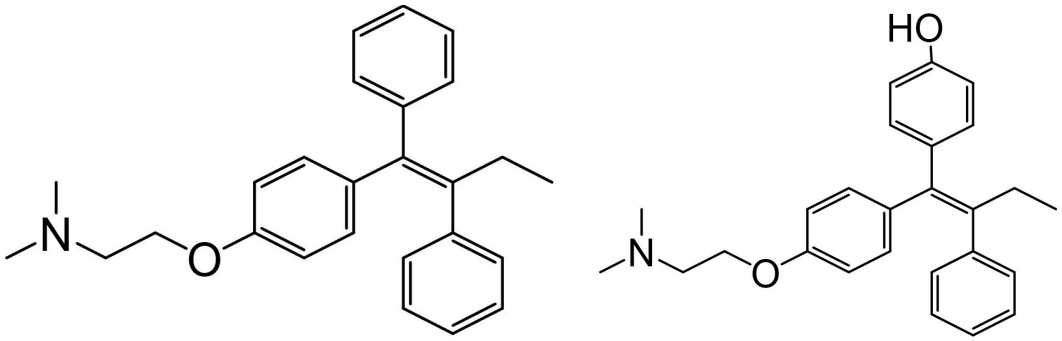


Рисунок 1 — Химическая структура тамоксифена и 4-гидрокситамоксифена.

Основной проблемой при использовании гормонотерапевтических препаратов является быстрое развитие резистентности клеток РМЖ к ним, и, вследствие этого, неэффективность такого лечения. Рецептор андрогенов (AR) является новой потенциальной мишенью в клетках РМЖ, в частности, в клетках с приобретенной резистентностью к антиэстрогенам. Синтез и изучение новых активных молекул, а также комбинаций лекарственных веществ является актуальным направлением поиска новых подходов к преодолению резистентности опухолевых клеток и повышению эффективности терапии.

5-Фторурацил (5-FU) – ароматическое органическое соединение, имеющее структуру, аналогичную структуре пиримидинового основания урацила, с атомом фтора в положении С-5 вместо водорода [7] (рисунок 2). По фармакологической группе 5-FU является антиметаболитом, а его механизм действия связан с ингибированием процесса деления клеток путем блокирования синтеза ДНК (вследствие угнетения активности фермента тимидилатсинтетазы) и образования структурно несовершенной РНК (вследствие внедрения 5-FU в ее структуру). 5-FU – широко используемый противоопухолевый препарат, который применяют для лечения различных типов рака [8]. Во многих исследованиях была отмечена его роль в ингибировании прогрессирования РМЖ с помощью множества различных механизмов, а также эффективность использования комбинаций с 5-FU с целью преодоления резистентности [9].

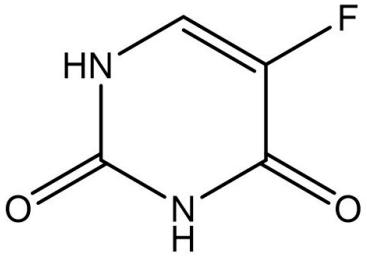


Рисунок 2 — Химическая структура 5-фторурацила.

Одним из способов приобретения резистентности раковых клеток является их способность уходить от апоптоза. Нарушение в трансляции белков семейства Bcl (Bcl-2), снижение функции каспаз, а также нарушение передачи сигналов рецепторов смерти (рецепторов фактора некроза опухоли α, ФНО α) – наиболее известные причины, сдерживающие запрограммированную клеточную гибель [10, 11]. Безусловно, все эти процессы являются многообещающими мишенями для создания новых лекарственных препаратов, инициирующих апоптоз в опухолевых клетках, включая устойчивые популяции [12-14].

Примером активной молекулы, селективно действующей в отношении сигнальных путей опухолевой клетки, служит активатор апоптоза 2 (N-(3,4-дихлоробензил)-изатин), обладающий сильными антипролиферативными свойствами. За счет стимуляции сборки апоптосомы из мономеров Apaf-1 (цитоплазматического белка, гомолога Nod-подобных рецепторов) и последующей активации каспазы-3 он способен ингибировать рост клеточных линий лейкемии, меланомы и рака почек в микромолярных концентрациях [15]. Противораковая активность этого и других N-бензилированных изатинов позволяет рассматривать такой гетероциклический каркас в качестве основы для синтеза новых противоопухолевых агентов [16, 17].

Сульфонамидная группа встречается в различных типах синтетических лекарственных препаратов для лечения ряда патологий, включая рак. Показано, что 5-индансульфонамид и 4-(3-(4-фторфенил)-уреидо)-бензолсульфонамид способны эффективно ингибировать карбоангидразу IX (CA IX), ключевой гипоксический фермент, во многих типах солидных опухолей, включая РМЖ, рак легкого, головного мозга и почек, а также многих типах карцином [18-20]. Известно, что сверхэкспрессия и высокая активность фермента CA IX приводит к ацидозу микроокружения, способствует инвазии и метастазированию опухолей [21], а значит, разработка ингибиторов CA IX является также актуальной. В недавнем исследовании было показано, что бензолсульфонамиды, конъюгированные с изатинами, селективно ингибируют CA IX в наномолярных концентрациях и проявляют антипролиферативную активность in vitro [22-24]. 1-Замещенные изатин-5-сульфонамиды являются новыми и ранее не исследовались.

Актуальность. Несмотря на достигнутые успехи в области лекарственной терапии, солидные опухоли остаются серьезной угрозой для жизни большинства онкологических больных по причине агрессивного протекания болезни, раннего метастазирования, рецидивов и приобретенной резистентности в ответ на химио- или лучевую терапию. Поэтому поиск новых более совершенных методов борьбы со злокачественными новообразованиями остается актуальной задачей онкологии.

Повышенная экспрессия CA IX обнаружена во многих типах солидных опухолей, и является важным результатом адаптации раковых клеток, обеспечивая тем самым их выживаемость, развитие множественной лекарственной устойчивости, а также рост и метастазирование опухоли. Ингибирование фермента CA IX приводит к положительному терапевтическому ответу при агрессивных гипоксических опухолях.

Научная новизна. В рамках работы изучаются противоопухолевые свойства ранее не описанного класса индукторов апоптоза (1-замещенных изатин-5-сульфонамидов), в отношении гормонозависимого РМЖ и его резистентных форм в комбинации со стандартными химиотерапевтическими препаратами.

Направления использования результатов. Новый 1-замещенный изатин-5-сульфонамид и его синергетические комбинации с цитостатиком 5-FU, малыми молекулами Akt Inhibitor IV и Akt Inhibitor X и ингибитором белка теплового шока Hsp90 показали высокий антипролиферативный эффект in vitro на гормочувствительной линии РМЖ MCF7 и сублиниях, резистентных к HT, FUL, DOX и CP и заслуживают дальнейшего исследования in vivo на лабораторных животных для оценки токсичности и противоопухолевых эффектов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Siegel, R.L., et al., Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin, 2023. 73(1): p. 17-48.
2. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin, 2021. 71(3): p. 209-249.
3. Zhao, N. and J.M. Rosen, Breast cancer heterogeneity through the lens of single-cell analysis and spatial pathologies. Semin Cancer Biol, 2022. 82: p. 3-10.
4. Perou, C.M., et al., Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 2000. 406(6797): p. 747-52.
5. Jordan, V.C., 50th anniversary of the first clinical trial with ICI 46,474 (tamoxifen): then what happened? Endocr Relat Cancer, 2021. 28(1): p. R11-R30.
6. Nabieva, N. and P.A. Fasching, Endocrine Treatment for Breast Cancer Patients Revisited-History, Standard of Care, and Possibilities of Improvement. Cancers (Basel), 2021. 13(22).
7. Rutman, R.J., A. Cantarow, and K.E. Paschkis, Studies in 2-acetylaminofluorene carcinogenesis. III. The utilization of uracil-2-C14 by preneoplastic rat liver and rat hepatoma. Cancer Res, 1954. 14(2): p. 119-23.
8. Thomas, D.M. and J.R. Zalcberg, 5-fluorouracil: a pharmacological paradigm in the use of cytotoxics. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1998. 25(11): p. 887-95.
9. Sethy, C. and C.N. Kundu, 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition. Biomed Pharmacother, 2021. 137: p. 111285.
10. Lowe, S.W. and A.W. Lin, Apoptosis in cancer. Carcinogenesis, 2000. 21(3): p. 485-95.
11. Wong, R.S., Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. J Exp Clin Cancer Res, 2011. 30(1): p. 87.
12. Croce, C.M. and J.C. Reed, Finally, An Apoptosis-Targeting Therapeutic for Cancer. Cancer Res, 2016. 76(20): p. 5914-5920.
13. Peterson, Q.P., et al., Procaspase-3 activation as an anti-cancer strategy: structure-activity relationship of procaspase-activating compound 1 (PAC-1) and its cellular co-localization with caspase-3. J Med Chem, 2009. 52(18): p. 5721-31.
14. Putt, K.S., et al., Small-molecule activation of procaspase-3 to caspase-3 as a personalized anticancer strategy. Nat Chem Biol, 2006. 2(10): p. 543-50.
15. Nguyen, J.T. and J.A. Wells, Direct activation of the apoptosis machinery as a mechanism to target cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(13): p. 7533-8.
16. Vine, K.L., et al., Cytotoxic and anticancer activities of isatin and its derivatives: a comprehensive review from 2000-2008. Anticancer Agents Med Chem, 2009. 9(4): p. 397-414.
17. Vine, K.L., et al., An investigation into the cytotoxicity and mode of action of some novel N-alkyl-substituted isatins. J Med Chem, 2007. 50(21): p. 5109-17.
18. Courcier, J., et al., Carbonic Anhydrase IX in Renal Cell Carcinoma, Implications for Disease Management. Int J Mol Sci, 2020. 21(19).
19. Svastova, E., et al., Hypoxia activates the capacity of tumor-associated carbonic anhydrase IX to acidify extracellular pH. FEBS Lett, 2004. 577(3): p. 439-45.
20. Pastorekova, S. and R.J. Gillies, The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: links to hypoxia, acidosis, and beyond. Cancer Metastasis Rev, 2019. 38(1-2): p. 65-77.
21. McDonald, P.C., et al., Recent developments in targeting carbonic anhydrase IX for cancer therapeutics. Oncotarget, 2012. 3(1): p. 84-97.

22. Eldehna, W.M., et al., Enhancement of the tail hydrophobic interactions within the carbonic anhydrase IX active site via structural extension: Design and synthesis of novel N-substituted isatins-SLC-0111 hybrids as carbonic anhydrase inhibitors and antitumor agents. Eur J Med Chem, 2019. 162: p. 147-160.
23. Eldehna, W.M., et al., Novel 4/3-((4-oxo-5-(2-oxoindolin-3-ylidene)thiazolidin-2-ylidene) amino) benzenesulfonamides: Synthesis, carbonic anhydrase inhibitory activity, anticancer activity and molecular modelling studies. Eur J Med Chem, 2017. 139: p. 250-262.
24. Eldehna, W.M., et al., Tumor-associated carbonic anhydrase isoform IX and XII inhibitory properties of certain isatin-bearing sulfonamides endowed with in vitro antitumor activity towards colon cancer. Bioorg Chem, 2018. 81: p. 425-432.
25. Scherbakov, A.M., et al., Targeting AKT Kinase in Hydroxytamoxifen-Resistant Breast Cancer Cells. Medical Sciences Forum, 2023. 20(1): p. 4.
26. Krymov, S.K., et al., Indoline-5-Sulfonamides: A Role of the Core in Inhibition of Cancer-Related Carbonic Anhydrases, Antiproliferative Activity and Circumventing of Multidrug Resistance. Pharmaceuticals (Basel), 2022. 15(12).
27. Krymov, S.K., et al., Synthesis, biological evaluation, and in silico studies of potential activators of apoptosis and carbonic anhydrase inhibitors on isatin-5-sulfonamide scaffold. Eur J Med Chem, 2022. 228: p. 113997.

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОДЕГРАДИРУЕМОГО СТЕНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПИЩЕВОДНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

Наименование организации: ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет», Институт фундаментальной медицины и биологии

Проектная команда: Эркинова Д.Э.[1], Анисимов А.Ю.[2]

1. Профессор, заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины;

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема лечения хирургических осложнений, ассоциированных с заболеваниями печени, является одной из приоритетных задач неотложной медицины. Синдром портальной гипертензии занимает одну из лидирующих позиций по частоте встречаемости среди различных заболеваний печени и является следствием надпеченочного, внутрипеченочного или подпеченочного нарушения циркуляции в системе воротной вены, ведущего к потенциально опасным для жизни осложнениям, включая кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка.

В связи с тем, что причиной развития портальной гипертензии в 70% случаев становится цирроз печени, распространенность портальной гипертензии коррелирует с выявлением цирроза. Данные Всемирной организации здравоохранения связывают рост заболеваемости циррозами печени с подъемом заболеваемости вирусными гепатитами. Более половины населения Земли инфицировано вирусами гепатитов человека HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, аденовирусом и другими. По данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, имеет место выраженная отрицательная динамика заболеваемости по классу «Болезни печени», как в целом по Российской Федерации, так и по многим ее отдельным регионам. В Республике Татарстан с числом населения 3 902 642 человека в 2013 году было зарегистрировано больных с впервые в жизни установленным диагнозом «Фиброз и цирроз печени» – 8,9, а в 2022 году уже 79,6 на 100 000 взрослого населения.

С точки зрения нарушения гемодинамики портальная гипертензия характеризуется патологическим увеличением градиента печеночного венозного давления (HVPG), то есть разности давления в воротной и нижней полой венах. Нормальные значения HVPG составляют от 1 до 5 мм рт. ст. На портальную гипертензию указывает HVPG >5 мм рт. ст. Значение HVPG в интервале от 5 до 9 мм рт. ст. соответствует доклинической стадии портальной гипертензии. О клинически значимой портальной гипертензии говорят в случае, когда HVPG превышает пороговое значение 10 мм рт. ст. При этом пороге давления формируются варикозные вены пищевода, забрюшинного пространства и перипортальные коллатерали, гиперспленизм.

Когда HVPG >12 мм рт. ст. варикозные вены разрываются и кровоточат.

Кровотечения – самое грозное хирургическое осложнение портальной гипертензии, ибо они представляют реальную угрозу для жизни пациентов. Летальность от первого эпизода пищеводного кровотечения достигает 50%. При отсутствии профилактических мероприятий

в течение первого года после эпизода кровотечения у 60% больных возникает рецидив. От него погибает еще 30-80% пациентов. Все это неблагоприятно сказывается на демографической и экономической ситуации нашей страны в целом и республики, в частности.

«Золотым стандартом» в лечении острого кровотечения из варикозных вен пищевода на начальном этапе служит местная эндоскопическая терапия в сочетании с вазоактивными препаратами. После эндоскопического подтверждения кровотечения проводят первичный механический гемостаз, как правило, баллонной тампонадой зондом-обтуратором Сенгстакена-Блэкмора. Однако, использование зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора обладает рядом недостатков. В частности, его пребывание в носоглотке и пищеводе тяжело переносится пациентами. Это связано с полной окклюзией пищевода зондом. Пациент не может питаться, принимать жидкость и даже проглатывать собственную слюну. В связи с этим для профилактики аспирации и лёгочной инфекции большинство больных нуждаются в интубации и искусственной вентиляции лёгких. Также пациенты ощущают боли за грудиной, чувство тошноты и позывы на рвоту. Кроме того, зонд может быть удалён самим пациентом, находящимся в состоянии психомоторного возбуждения. И наконец, присутствие зонда полностью исключает динамическое эндоскопическое мониторирование пищевода и желудка в процессе лечения. К недостаткам баллонной тампонады следует также отнести рецидивы кровотечения, высокий риск аспирационной пневмонии, некроза стенки пищевода и его разрыва. Поэтому сроки нахождения зонда-обтуратора в пищеводе ограничены и не должны превышать 12-24 часов.

Именно из-за большого количества недостатков данного метода в 2002 году в Чехии в качестве разумной альтернативы баллонной тампонаде зондом-обтуратором Сенгстакена-Блэкмора был предложен механический гемостаз саморасширяющимися нитилоновыми стентами. Полученные первые положительные результаты клинической апробации этих стентов позволили продолжить изучение их применения в различных странах мира.

В настоящее время на мировом рынке имеется саморасширяющийся нитилоновый стент Danis Stent производства компании «ELLA-CS» (Чешская республика).

В 2018 году сотрудники кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет» первыми в нашей стране провели исследование, в котором на основании изучения клинического материала, анализа ближайших и отдаленных результатов лечения определили значение и эффективность метода механического гемостаза саморасширяющимися нитилоновыми стентами Danis у пациентов с портальной гипертензией, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что преимуществами механического гемостаза саморасширяющимися нитилоновыми стентами Danis являются: малая травматичность (100% наблюдений); хорошая переносимость пациентом (93,5%); обеспечение физиологического дренажа слюны и возможности приема жидкости и пищи через рот (100%); возможность повторного эндоскопического осмотра пищевода и желудка после введения стента (100%); меньшая степень (I-II) нарушения функции внешнего дыхания и дренажной функции трахеобронхиального дерева; невозможность удаления или смещения стента самим пациентом в состоянии возбуждения (100%); удлинение времени для принятия решения о тактике дальнейшего лечения. Стент Danis позволяет выиграть время для подготовки больного к безопасной имплантации TIPS, хирургическим вмешательствам или даже трансплантации печени (77,4%).

В то же время методика механического гемостаза саморасширяющимся нитилоновым стентом Danis не лишена недостатков, главными из которых являются: возможность дистальной миграции с потерей своей тампонирующей функции раскрытого стента (19,4%) или в нераскрытом состоянии (3,2%) и развитие трофических изменений слизистой пищевода по

месту стояния стента (25,8%); вплоть до циркулярного рубцевания (6,5%). Кроме того, сам процесс извлечения стента из пищевода является травматичным и в ряде случаев (29,4% наблюдений) провоцирует возобновление кровотечения и связанную с этим смертность. И наконец, фактором, ограничивающим применение нитилонового стента на территории Российской Федерации, является его дороговизна.

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на высокую потребность в таких изделиях в Российской Федерации, отечественных аналогов нитилонового стента не существует, и отсутствуют сведения об отечественных исследованиях в данной области.

Современное состояние решаемой научной проблемы. На сегодняшний день эффективного во всех клинических ситуациях, абсолютно безопасного, простого в техническом исполнении и экономически недорогого метода лечения активного варикозного кровотечения из пищевода, к сожалению, не существует.

Существует мнение, что снизить последствия таких кровотечений позволит применение биодеградирующего саморасширяющегося стента. В настоящее время методика компрессионного гемостаза биодеградирующими саморасширяющимися стентами применяется в ведущих клиниках Америки, Германии, Чехии и Израиля. Имеются единичные сообщения из клиник Российской Федерации (Москва, Санкт-Петербург, Казань) об использовании в качестве средства компрессионного гемостаза у больных портальной гипертензией, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода, стандартного не биодеградирующего саморасширяющегося стента Danis. Однако в Российской Федерации данная методика активно не применяется в виду дефицита импортного и отсутствия отечественного необходимого оборудования.

Такое положение побудило нас к разработке и апробации отечественного биодеградирующего саморасширяющегося стента.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Высокая частота встречаемости кровотечений из варикозных вен пищевода и количество осложнений, связанных с данным ургентным состоянием, отсутствие абсолютно безопасных, эффективных, экономически недорогих стентов, научная и технологическая сложность разработки стента для лечения активного варикозного кровотечения, ограничения в клинических показаниях для использования имеющихся на рынке стентов и отсутствие отечественных аналогов определяют безусловную актуальность предложенного нами проекта по созданию первого отечественного, абсолютно нового биодеградируемого стента на основе полимолочных полимеров. Актуальность обусловлена, с одной стороны, как фундаментального научного исследования, с другой – как перспективного в плане практической реализации полученных результатов.

Для достижения поставленной цели запланированы этапы:

- проектирование и конструкторская разработка унифицированной модели пищеводного стента, с последующей оценкой прочностных и биомеханических свойств модели;
- разработка геометрической конфигурации стента на основании изучения анатомо-функциональных свойств пищевода, используя базы данных КТ- и МРТ-изображений пациентов клиники
- апробация методики электроспиннинга для получения биодеградируемых матриц на основе полимолочных полимеров, термопластичных полиуретанов и оценка их физических свойств и взаимодействия с клетками;
- разработка способов повышения гемо- и биосовместимости стента, путем покрытия нанопленками;

- проектирование и разработка методики доставки и крепления биодеградируемого пищеводного стента с анализом раскрытия, сдавления стенок пищевода, прочности, сроком биодеградации;
- завершающий этап тестирования разработанной модели стента с креплением его in vitro в силиконовых моделях, с последующей установкой крупным лабораторным животным в эксперименте.

Ожидаемые результаты:

- в предполагаемом проекте впервые на основании комплексного исследования анатомо-функциональных особенностей пищевода, ее пространственной геометрии, учитывая ряд патологических изменений стенки будет разработан отечественный стент для комплексного лечения кровотечений из варикозных вен пищевода у пациентов с портальной гипертензией;
- стент предполагается изготовить на основе различных современных полимеров, в том числе биодеградируемых полимолочных полимеров и полиуретана;
- будут разработаны новые способы повышения гемо- и биосовместимости стента;
- будет разработана методика доставки и крепления стента;
- в экспериментах in vitro и in vivo будет оценена эффективность, функционирование, безопасность стента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проект имеет мировую новизну, так как предполагает создание оригинального патентоспособного устройства и метода его изготовления. Итогом проекта должно стать его внедрение в производство на отечественной промышленной площадке, что обеспечит импортозамещение данного продукта и повысит доступность инновационных малоинвазивных технологий для российских клиник хирургического профиля.

Применение отечественного биодеградирующего саморасширяющегося стента в комплексной лечебной программе больных портальной гипертензией позволит положительно влиять на динамику патологического процесса и достичь ремиссии гастроэзофагеального кровотечения, как основного жизнеугрожающего симптома болезни.

Полученные в ходе реализации проекта данные позволят клиницистам более эффективно решать проблему комплексного лечения больных портальной гипертензией, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода.

Пациентам станет доступна современная, комфортная и, главное, эффективная методика стабилизации состояния, позволяющая улучшить качество жизни, ожидая потенциальную трансплантацию печени.

Таким образом, проект может стать инструментом в комплексном решении задач Указа Президента Российской Федерации В.В. Путина от 7 мая 2018 года № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», а именно в пунктах: «совершенствования медицинских услуг», «роста качества медицинской помощи» и «внедрения супервысоких технологий в здравоохранении». Полученные результаты будут также способствовать исполнению Закона Республики Татарстан от 17 июня 2015 года № 40-ЗРТ «Об утверждении Стратегии социально-экономического развития Республики Татарстан до 2030 года», а именно задач «совершенствования здравоохранения в части снижения предотвратимой и ранней смертности», и «активного развития ключевых технологических направлений, определяющих облик здравоохранения будущего».

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Логинов А.В. Саморасширяющийся нитилоновый стент в комплексном лечении больных с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода: диссертационная работа кан.мед.наук. Казань, 2018.
2. Волова Т.Г., Севастьянов В.И., Шишацкая Е.И.,/ Полиоксиалканоаты-биоразрушаемые полимеры для медицины-Новосибирск, Издательство СО РАН, 2003. - 330 с.
3. Анисимов А.Ю., Логинов А.В., Ибрагимов Р.А., Анисимов А.А. Эндоскопический гемостаз саморасширяющимися нитиноловыми стентами (обзор литературы). Анналы хирургической гепатологии. 2020; 25 (1): 94–105..
4. Анисимов А.Ю., Логинов А.В., Андреев А.И., Анисимов А.А. Саморасширяющиеся нитиноловые стенты в ком- плексном лечении варикозной пищеводной геморрагии. Медицинский вестник МВД. 2019; 6 (103): 22–32.
5. Трофимов Д.Н. Первый опыт использования самораскры- вающихся металлических стентов SX-ELLA – Даниша для лечения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [Электронный ресурс]. Семнадцатая Российская гастроэнтерологическая неделя. Всероссийская научно практическая конференция “Актуальные вопросы эндо- скопии 2011”. http://rusendo.ru/ru/archive/theses-ru/48-2011-god/portalnaya-gipertenziya-sindrom-mellori-vejsa/385- pervyj-opyt-ispolzovaniya-amoraskryvayushchikhsya- metallicheskikh-stentov-sx-ella-danisha-dlya-lecheniya-krovotecheniya-iz-varikozno-rasshirennykh-ven-pishchevoda. html.
6. Анисимов А.Ю., Логинов А.В. Стент Даниша при пище- водном кровотечении: за и против. Практическая медицина. 2016; 5 (97): 58–66.
7. Escorsell A., Pavel O., Cárdenas A., Morillas R., Llop E., Villanueva C., Garcia-Pagán J.C., Bosch J. Esophageal balloon tamponade vs esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: a multicenter RCT. Hepatology. 2016; 63 (6): 1957–1967..
8. McCarty T.R., Njei B. Self-expanding metal stents for acute refractory esophageal variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Dig. Endosc. 2016; 28 (5): 539–547..
9. Escorsell A., García Pagán J.C., Bosch J. Esophageal stents for acute variceal bleeding: expanding the possibilities. Dig. Dis. Sci. 2018; 63 (2): 275–276.
10. Maiwall R., Jamwal K.D., Bhardwaj A., Bhadoria A.S., Maras J.S., Kumar G., Jindal A., Choudhury A., Anand L., Sahney A., Kumar A., Sharma M.K., Sharma B.C., Sarin S.K. SX-Ella stent Danis effectively controls refractory variceal bleed in patients with acute-on-chronic liver failure. Dig. Dis. Sci. 2018; 63 (2): 493–501.
11. Fejfar T., Safka V., Jirkovsky V., Hulek P. Danis oesophageal stent in treatment of variceal bleeding. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 67 (2): 98–103.
12. Wright G., Lewis H., Hogan B., Burroughs A., Patch D., O’Beirne J. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. Word J. Gastrointest. Endosc. 2010; 71 (1): 71–78.
13. Zehetner J., Shamiyeh A., Wayand W., Hubmann R. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. Surg. Endosc. Other Intervent. Techn. 2008; 22 (10): 2149–2152.
14. Frankova S., Sperl J., Stirad P., Dane R., Spicak J. Zavedeni samoexpandibilniho jicnoveho metalickeho stentu pro varikozni krvaceni – efektivni leeba pred transplantaci jater.
15. Dechene A., El Fouly A.H., Bechmann L.P. Acute management of refractory variceal bleeding in liver cirrhosis by self-expanding metal stents. Digestion. 2012; 85 (3): 185–191.

РАЗРАБОТКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ УРЕТРАЛЬНЫХ КАТЕТЕРОВ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Проектная команда: Юзбекова А.А., Рагимов Р.М.[1], Абдуллаева Н.М.[2], Абдулагатов И.М.[3]

1. Доктор медицинских наук, профессор;
2. Кандидат биологических наук;
3. Доктор технических наук.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Уретральные катетеры играют важную роль в современной медицинской практике. Они широко используются для различных целей, таких как облегчение выведения мочи при нарушении мочеиспускания, мониторинг мочевого вывода, дренирование мочи из мочевого пузыря.

Несмотря на их неотъемлемую важность, каждое использование уретрального катетера несет определенные риски. Один из таких рисков – возможность развития инфекции мочевыводящих путей. Инфекции, возникающие в результате использования катетера, могут привести к серьезным осложнениям и требуют дополнительного лечения.

Актуальность катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей (КаИМП) нельзя недооценивать. КаИМП остается одной из наиболее распространенных инфекций, связанных с медицинской помощью. Изучение проблемы КаИМП является необходимым шагом для современной медицины. Эта работа поможет повысить эффективность и безопасность применения катетеров и обеспечить борьбу с инфекционными процессами.

Цель проекта заключается в разработке уретральных катетеров с антибактериальным покрытием.

Основной задачей проекта является изучение физико-химических основ и функционирования разрабатываемого напыления, определение механизма его антибактериальной активности в отношении различных штаммов микроорганизмов, оценка эффективности мер по предотвращению образования микробных пленок на поверхности уретрального катетера.

Научная новизна заключается в создании уникального покрытия с использованием реагентов (TiO2, Al2O3 и сплава Al2O3+TiVOx). К тому же, нанесение состава на поверхность катетера будет осуществляться с использованием метода атомно-слоевого осаждения (АСО).

Ожидаемый результат – получение уретральных катетеров, покрытых эффективными антибактериальными нанопленками. Такое покрытие будет эффективной стратегией защиты поверхности изделия от патогенной биопленки, что в свою очередь снизит вероятность развития инфекций мочевыводящих путей. Учитывая данную перспективу, спрос на продукт ожидается как со стороны государственного сектора медицины, так и со стороны частных медицинских учреждений.

Социальная значимость проекта заключается в предупреждении развития КаИМП на основе повышения качества используемого медицинского продукта.

Технологическая реализуемость в текущих условиях системы здравоохранения. С учетом экономической перспективы и легко коммерциализуемого характера, технология антибактериального покрытия на основе конформных слоев TiO2, Al2O3 или сплава Al2O3+TiVOx (АСО) представляет собой выгодное решение в сравнении с аналоговыми методами. Массовое осуществление покрытия изделий возможно в больших реакторах, использование недорогих прекурсоров обеспечивает более низкую стоимость разработки по сравнению с аналогами. Более того, антибактериальное покрытие составляет 20% от общей стоимости продукта, что является значительным преимуществом.

Техническая реализуемость продукции проекта. Продукт с заявленными параметрами и требуемым уровнем качества может быть создан на российском рынке медицинских товаров, так как существуют все условия для его производства (профессиональное оборудование, высокий уровень квалификации членов проектной работы, наличие производственной структуры, которая имеет потенциальную технологическую возможность для выполнения планового комплекса работ требуемого качества в установленные сроки).

Рыночная реализуемость продукции проекта. На рынке урологических изделий, безусловно, существует потребность в антибактериальных катетерах. Предлагаемый продукт с нанопокрытием и силиконовой матрицей является качественным и долговечным решением для профилактики инфекций мочевыводящих путей, обеспечивая беспрецедентный уровень безопасности и комфорта для пациентов. Изделие будет востребовано на рынке ввиду эффективности, качества и надежности.

Экономическая реализуемость продукции товара. Данный проект полностью окупит все свои затраты в будущем и будет являться прибыльным вложением денежных средств.

Описание инновационного продукта. Предлагаемый продукт представляет собой катетер с уникальным нанопокрытием, внедренным в силиконовую матрицу с использованием метода АСО. Конструктивно продукт представляет собой типичный катетер Фолея, обладающий двумя или тремя каналами с индивидуальными функциями. Он изготавливается из 100% медицинского силикона и покрывается конформными слоями TiO2, Al2O3 или сплавом Al2O3+TiVOx. Это антибактериальное покрытие стабильно удерживается на поверхности катетера, предотвращая его вымывание или растворение, даже при длительном использовании. Техника применения катетера остается привычной, что обеспечивает удобство и уровень комфорта.

Продукт поставляется в стерильном физиологическом растворе в упаковке из блистера, бокса и картона. После вскрытия упаковки катетер готов к использованию и может храниться в горизонтальном положении в прохладном, темном и сухом месте. Срок годности составляет пять лет.

Аналоги продукта. Специфическое качество обеспечивает уменьшение поверхностного роста патогенов без риска системной токсичности, существенно снижая вероятность инфекций мочевыводящих путей, что будет выделять изделие в конкурентном поле.

Производитель Medtronic-Covidien, США, предлагает силиконовый катетер с тонкослойным покрытием из сплава серебра. Он обладает антимикробным эффектом за счет серебряного напыления, способствующего уничтожению микробов, и имеет более широкий просвет для дренажа. Также он подходит для людей, которые аллергичны на латекс. Однако этот катетер имеет ограниченный антимикробный эффект, который длится не более 28 дней, требуется замена для поддержания оптимальной антимикробной активности, и может быть менее гибким по сравнению с катетерами с латексным покрытием. Стоимость данного катетера составляет примерно 990 руб. Отличительной особенностью данного продукта от аналогов, таких как силиконовый катетер Фолея с серебряным покрытием от Medtronic-Covidien (США), является его более длительное антибактериальное действие. Таким образом, предлагаемый продукт

позволяет потребителю экономить на затратах на новые материалы и лекарственные препараты.

Китайская компания Apexmed предлагает латексный катетер с гидрофильным покрытием. Он обладает более выгодной ценой и может уменьшить трение слизистой уретры во время введения. Однако гидрофильная оболочка не обеспечивает защиты от инфицирования, а только облегчает медицинские манипуляции, и данный катетер не подходит для людей, которые аллергичны на латекс. Стоимость данного катетера составляет примерно 110 руб.

Нематериальные активы и охрана интеллектуальной собственности.

Продукт: антибактериальные уретральные катетеры с наноструктурным покрытием методом АСО. Данное покрытие предотвращает развитие инфекций мочевыводящих путей.

Конкуренты: Катетер Фолея двухходовой силиконовый посеребренный. Изготовитель: Medtronic-Covidien, США. Катетер Фолея двухходовой латексный с гидрофильным покрытием. Изготовитель: Apexmed, Китай.

Разработка будет оформляться в качестве патента, так как патентное право охраняет не оригинальность, а новизну.

Временной аспект. На осуществление всех необходимых мероприятий по данному инновационному проекту требуется два года.

План реализации.

Для достижения цели был составлен план реализации идеи, представленный в таблице 1.

Таблица 1.

Первый этап:	
I квартал	В рамках данного этапа планируется разработка методики нанесения ультратонких пленок TiO2, Al2O3 и сплава Al2O3+TiVOx на поверхность силиконового материала, который используется для изготовления уретральных катетеров с использованием технологии атомно-слоевого осаждения (АСО). Основной целью данного этапа является достижение контролируемой толщины покрытия.
II квартал	На данном этапе планируется проведение процесса осаждения образцов пленок TiO2, Al2O3 и сплава Al2O3+TiVOx с использованием технологии АСО. В ходе осаждения будет изменяться количество суперциклов АСО для достижения различных толщин и составов покрытий.
III квартал	В рамках данного этапа планируется провести катетеризацию подопытных животных и мониторинг их состояния. Главная цель этого этапа – изучение влияния нанопокрытий на здоровье животных.
IV квартал	На данном этапе планируется изъять катетеры и провести биологический и физико-химический анализ. Сравнительный анализ покрытых и непокрытых катетеров позволит исследовать влияние нанопокрытий на инфекции мочевыводящих путей.
Второй этап:	
I квартал	В рамках данного этапа планируется анализ и интерпретация полученных данных. В процессе анализа будут выявляться зависимости антибактериальных свойств нанопокрытий от состава, толщины и температурного режима их синтеза, что позволит определить технологические характеристики оптимальных нанопокрытий.

II квартал	На данном этапе планируется выбор нанопленок биомедицинского материала с высокой антибактериальной активностью на основе полученных данных. Оптимальные пленки будут выбираться с учетом их толщины и состава.
III квартал	В рамках данного этапа планируется катетеризация подопытных животных с оптимальными покрытиями для катетеров и мониторинг их состояния. Основная цель этого этапа –выявление механизма воздействия нанопокрытий на их антибактериальные свойства.
IV квартал	На данном этапе планируется изъять катетеры и провести биологический и физико-химический анализ поверхности катетеров для определения наличия биопленок и инфекций. Помимо этого, будет подготовлена рекомендация для начала коммерческого производства новых катетеров с нанопокрытиями и улучшенными антибактериальными свойствами.

Бизнес-модель.

Прогнозируемый срок: 2 года.

Целевой потребитель- в качестве потенциальных покупателей выступают лица любой возрастной категории с проблемами урологического характера.

Ценностные предложения:

1. Разработка новой технологии производства уретральных силиконовых катетеров с антибактериальным нанопокрытием.

2. Доступность

3. Удобство/ применимость (техника медицинской манипуляции не изменена).

Маркетинговые аспекты.

Каналы сбыта:

1. Дистрибьюторы
2. Государственный сектор медицины
3. Частные медицинские клиники
4. Производители МедТехники и Материалов для медицины

Потоки поступления доходов:

1. Получение регулярного дохода от продажи катетеров. В дальнейшем при проведении необходимых исследований будет определена и установлена фиксированная цена, зависящая от характеристик продукта, а также от типа и особенностей потребительского сегмента.

Структура издержек:

1. Производство.
2. Маркетинг.
3. Продвижение.

Проведение тщательных исследований и разработка новых подходов становятся все более важными для обеспечения эффективности антимикробного и антипатогенного покрытия катетеров. Только таким образом можно обеспечить успешную профилактику катетер-обусловленных инфекций. Предлагаемый продукт представляет собой превосходное средство, которое не только отличается высоким качеством, но и обладает долговечностью, что позволяет обеспечить безопасность и комфорт для пациентов на беспрецедентно высоком уровне.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Abdulagatov A.I., Amashaev R.R., Ashurbekova Kr.N., Ramazanov Sh.M., Palchaev D.K., Maksumova A.M., Rabadanov M.Kh., Abdulagatov I.M. Atomic Layer Deposition of Y2O3 Using Tris(butylcyclopentadienyl)yttrium and Water, Russ. Microelectron. 2019, 48(1),1-12.
2. Abdulagatov A.I., George S.M.. Thermal Atomic Layer Etching of Silicon Nitride Using an Oxidation and “Conversion Etch” Mechanism. J. Vac. Sci. Technol. A. 2020, 38(022607) Editor's Pick.
3. Kr. Ashurbekova, K. Ashurbekova, I. Saric, E. Modin, M. Petravic, I. Abdulagatov, A. Abdulagatova, M. Knez, Molecular layer deposition of hybrid siloxane thin films by ring opening of cyclic trisiloxane (V3D3) and azasilane, Chemical Communications, 2020, 56, 8778 – 8781, 2020.
4. Cytotoxicity of nanostructured vanadium oxide on human cells in vitro Laura S Rhoads 1, William T Silkworth, Megan L Roppolo, M Stanley Whittingham Abdulagatov A.I., Orudzhev F.F., Rabadanov M.Kh., and Abdulagatov I.M., Copper Nanowire Arrays Surface Wettability Control Using Atomic Layer Deposition of TiO2, Russ. J.Appl. Chem., 2016, 89(8), 1265-1273.
5. Abdulagatov A.I., Ramazanov Sh. M., Dallaev R. S., Murliev E. K., Palchaev D. K., Rabadanov M. Kh., Abdulagatov I.M., Atomic Layer Deposition of Aluminum Nitride Using Tris(diethylamido)aluminum and Hydrazine or Ammonia, Russ. Microelectron., 2018, 47(2), 118-130.
6. Abdulagatov A.I., Ashurbekova Kr.N., Ashurbekova Ka.N., Amashaev R.R., Rabadanov M.Kh., Abdulagatov I.M. Molecular Layer Deposition and Thermal Transformations of Titanium(Aluminum)-Vanadium Hybrid Organic-Inorganic Films, Russ. J. Appl. Chem., 2018, 91(3), 347-359.
7. Abdulagatov A.I., Amashaev R.R., Ashurbekova Kr.N., Ashurbekova Ka.N., Rabadanov M.Kh., Abdulagatov I.M., Atomic Layer Deposition of aluminum nitride and oxynitride on silicon using Tris(dimethylamido)aluminum, ammonia, and water, Russ. J. Gen. Chem. 2018, 88(8), 1699-1706.
8. Abdulagatov A.I., George S.M.. Thermal Atomic Layer Etching of Silicon Using O2, HF, and Al(CH3)3 as the Reactants. Chem. Mater., 2018, 30 (23), 8465-8475.

ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ И СТРОЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Организации: Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербургский государственный университет

Проектная команда: Юрьева К.А.[1], Рыбаков А.В.[2], Козлова Д.И.[3]

1. Лаборант-исследователь, бакалавр 4-го года обучения;
2. Лаборант-исследователь, магистр 1-го года обучения;
3. Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, при котором атаке иммунных клеток и антител подвергаются ткани суставов. Этиология данного заболевания не до конца известна. Генетическую предрасположенность к РА на данный момент связывают с аллелью HLA-DRB 1, однако только 45,5% пациентов с РА имеют данную аллель[1].

Также стоит отметить, что в связи с аутоиммунной природой РА в его диагностике часто используются методы, связанные с количественным определением антител IgG и IgM. Однако не все пациенты с РА имеют определенный антитела. Так, только от 55 до 80% пациентов с РА имеют антитела к цитруллин-содержащему пептиду[2], у 60-80% пациентов с РА повышается содержание ревматоидного фактора[3] и лишь около 50% больных имеют антитела к кератину[4]. То есть можно сделать вывод о том, что для данной патологии характерна продукция сразу нескольких типов антител.

Необходимо обратить внимание и на тот факт, что зачастую маркеры РА открывались случайным образом. Так, например, ревматоидный фактор был открыт в ходе сливания плазмы человека и крови овцы[5]. Затем было замечено, что при добавлении плазмы пациентов с РА к овечьей крови определенный компонент препятствует гемолизу и способствует агрегации клеток. Этот фактор и назвали ревматоидным фактором. Его функция и по сей день не до конца определена, однако присутствие данных антител является диагностическим маркером, несмотря на недостаточность данных о его природе и значении в патофизиологии РА.

На данный момент все большую актуальность имеют исследования, посвященные диагностике, разработке терапевтических стратегий и фундаментальному изучению аутоиммунных заболеваний. Данная работа посвящена определению роли аутоантител в патофизиологических процессах при РА. Научная новизна заключается в методологии и подходах, которые ранее не применялись для комплексного изучения и оценки значимости аутоантител при аутоиммунных заболеваниях с преимущественно гуморальным типом иммунного ответа, который наблюдается при РА[6].

Целью работы является комплексное определение мишеней аутоантител и их строения у больных с ревматоидным артритом. Исследование поспособствует определению более специфичных маркеров РА, изучению фундаментальных механизмов данной патологии и поиску мишеней терапевтических препаратов.

Задачи:

1. Формирование трех групп пациентов: больных с РА, пациентов с реактивным артритом (РеА) после бактериальной инфекции, вызванной *Staphylococcus* и условно-здоро-

вых пациентов контрольной группы (КГ), отрицающих острые инфекционные заболевания в период до трех лет перед проведением исследования;
2. Первичный забор биоматериала и отбор пациентов в группы, нормированные по степени воспаления. Оценка состояния пациентов будет проведена исходя из: клинического анализа крови; биохимического анализа крови (общий белок, ЛДГ, альбумин, креатинин); наличия белков острой фазы (С-РБ, IL-6, РФ);
3. Определение белков-мишеней аутоантител посредством проведения двумерного электрофореза и дальнейшей обработки мембраны с помощью конъюгированных с флуоресцентной меткой антител;
4. Определение положения мишеней аутоантител в клетке с помощью трансмиссионной электронной микроскопии и методики Immunogold;
5. Секвенирование *de novo* последовательности аутоантител;
6. Использование ПО Peaks для определения первичной аминокислотной последовательности аутоантитела;
7. Использование AlphaFold для моделирования третичной структуры белка-аутоантитела;
8. Определение сродства антигенов и аутоантител, а также сравнение аутоантител с антителами против инфекционных антигенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря данному эксперименту будут расширены знания о белках, являющихся мишенями аутоантител при РА. Данная информация позволит ускорить процесс изучения причин и механизмов данной патологии. Такой масштабный и прицельный анализ проводится впервые, что также поспособствует развитию новых подходов к изучению аутоиммунных заболеваний в целом.

Помимо прочего, исследование приведет к определению новых диагностических маркеров РА, а также пониманию функциональных свойств уже ранее открытых, таких как ревматоидный фактор.

Все вышесказанное непосредственно поспособствует разработке новых терапевтических стратегий. Разработка лекарственных средств и диагностических систем на настоящий момент является одной из самых коммерчески выгодных отраслей медицины и технологий. Стоит отметить, что эти факты также свидетельствуют о социальной пользе проекта. При разработке новых стратегий лечения и диагностики все большее количество людей смогут повысить свой уровень жизни и снизить риск инвалидизации в результате аутоиммунных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. А, Т. Л. & А, Г. И. Аллели HLA-DRB1 у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 29–34 (2004).
2. Vander Cruyssen, B. et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: Specificity and relation with rheumatoid factor. Autoimmunity Reviews 4, 468–474 (2005).
3. Johnson, P. M. & Faulk, W. P. Rheumatoid factor: Its nature, specificity, and production in rheumatoid arthritis. Clinical Immunology and Immunopathology 6, 414–430 (1976).
4. Young, B. J., Mallya, R. K., Leslie, R. D., Clark, C. J. & Hamblin, T. J. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. Br Med J 2, 97–99 (1979).

5. Waaler, E. On the Occurrence of a Factor in Human Serum Activating the Specific Agglutination of Sheep Blood Corpuscles. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica 17, 172–188 (1940).
6. Schulze-Koops, H. & Kalden, J. R. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 15, 677–691 (2001).
7. Choudhary, G., Acharya, P. & Miller, R. Why Start Fluorescent Western Blotting Now? | Bioradiations. https://www.bioradiations.com/the-fluorescent-way-why-start-fluorescent-western-blotting-now/#references.
8. Page Faulk, W. & Malcolm Taylor, G. Communication to the editors: An immunocolloid method for the electron microscope. Immunochemistry 8, 1081–1083 (1971).
9. Tao-Cheng, J.-H., Crocker, V., Moreira, S. L. & Azzam, R. Optimization of protocols for pre-embedding immunogold electron microscopy of neurons in cell cultures and brains. Molecular Brain 14, 86 (2021).
10. Скворцов, В. С., Микурова, А. В. & Рыбина, А. В. Применение методов de novo секвенирования для идентификации белков. Биомедицинская Химия 63, 341–350 (2017).
11. Improved Antibody□Specific Epitope Prediction Using AlphaFold and AbAdapt** - Xu - 2022 - ChemBioChem - Wiley Online Library. https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cbic.202200303.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО КЕРАТИТА С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России

Проектная команда: Яни Е.В.[1], Брагин А.А.[2], Ступакова М.М.[3]

1. Кандидат медицинских наук, начальник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз;

2. Кандидат технических наук, начальник отдела информационных технологий;

3. Аспирант отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз.

ВВЕДЕНИЕ

Инфицирование простым герпесом широко распространено во всем мире, по некоторым оценкам, 67% населения от 0 до 49 лет инфицировано простым герпесом 1 типа, 11,3% – ВПГ 2 [1,2].

В Соединенных штатах отмечают, что около 50% популяции к 30-летнему возрасту инфицированы вирусом простого герпеса 1 типа и к 60 годам у почти 100% людей инфекция локализуется в тройничном ганглии [3].

Вовлечение глаз может проявляться как первичная или рецидивирующая форма и охватывать все ткани глаза с развитием блефарита, конъюнктивита, эпителиального и стромального кератитов, ирита, ретинита [4].

Доминирующей формой поражения глаз при офтальмогерпесе является герпетический кератит [5].

Герпетический кератит потенциально приводящее к снижению остроты зрения состояние, характеризующееся рецидивирующим поражением роговицы, является лидирующей причиной роговичной слепоты инфекционной этиологии [6]. Возбудителем преимущественно является вирус простого герпеса типа 1, реже - вирус простого герпеса 2 типа [4, 7].

Первичный офтальмогерпес передается при прямом контакте вируса со слизистыми оболочками [8]. Может протекать субклинически или в виде одностороннего блефарита, фолликулярного конъюнктивита и эпителиального кератита. Затем вирус переходит в латентное состояние в тройничном ганглии и, реактивируясь, вызывает рецидивирующую инфекцию [9, 10]. Рецидивы встречаются часто: у 40% пациентов наблюдается 2-5 рецидивов в течение жизни, а у 11% - 6-15 рецидивов [11].

В результате рецидивирования герпетического кератита сначала развиваются эпителиальные, а затем стромальные изменения тканей роговицы. Формирование эпителиальных дефектов с развитием древовидного кератита является ранним признаком герпетической офтальмоинфекции и хорошо поддается топической терапии, не приводя к развитию грубых помутнений роговицы в исходе заболевания, а, следовательно, не значительно влияя на остроту зрения. Развитие стромального кератита существенно утяжеляет клиническое течение заболевания и требует проведения более интенсивной терапии, а в исходе заболевания формируются необратимые изменения роговицы, приводящие к снижению остроты зрения. Так, в ходе эпидемиологического исследования в Рочестере обнаружено, что за 30-летний период наблюдения пациентов с рецидивирующим герпетическим кератитом, зарегистрировано снижение остроты зрения ниже 0,1 [12].

Двустороннее заболевание встречается реже, но протекает тяжелее, с более высокой частотой образования помутнений и снижением остроты зрения, имеет связь с другими глазными и системными сопутствующими заболеваниями, такими как атопия и иммунодефицит [13, 14].

В дополнение к снижению остроты зрения герпетический кератит влияет на качество жизни пациентов, причем даже в период ремиссии [15].

Частота новых случаев ВПГ-кератита (как эпителиального, так и стромального) составляет 18-25 на 100 000, при этом оцениваемая частота рецидивов составляет 50% через 5 лет и более 60% через 20 лет [12, 16].

Хорошо известным триггером реактивации вируса герпеса является стресс, так же есть данные о других провоцирующих факторах, таких как операции экстракции катаракты, трансплантации роговицы [17, 18], интравитреальные инъекции бевацизумаба [19], ритуксимаба [20], после инъекций ботулотоксина [21, 22].

К другим триггерным факторам развития ГК: инстилляции аналогов простагландинов, офтальмохирургия, челюстно-лицевые и стоматологические вмешательства [23].

У новорожденных первичный герпетический кератит, обусловленный вирусом простого герпеса 2 типа, преобретается антенатально, интранатально или постнатально. Из-за незрелости иммунной системы герпетическая инфекция у детей может протекать особенно тяжело и длительно, незамедлительное лечение противовирусными препаратами важно для предотвращения развития амблиопии и плохих прогнозов по зрению в исходе [24, 25, 26].

Рецидивирование инфекционного процесса приводит к развитию множества осложнений, влияющих на остроту зрения, – это помутнение роговицы, неоваскуляризация, персистирующие эпителиальные дефекты, расплавление роговицы, нейротрофический кератит, вторичная бактериальная инфекция [27]. Для лечения осложнений, возникающих при ВПГ-кератите, может потребоваться хирургическое лечение [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку герпетический кератит является хроническим, склонным к частым рецидивам процессом, вследствие разнообразных осложнений приводящим к стойкому снижению остроты зрения в короткие сроки, лечение пациентов с данной патологией требует от офтальмологов необходимых знаний о сущности офтальмогерпеса, умений правильно интерпретировать результаты современных лабораторных исследований, а также навыков определения рациональной и эффективной противовирусной терапии с учетом формы и стадии заболевания.

Создание сервиса позволит производить своевременную диагностику герпетического кератита на ранних этапах его развития, что уменьшит объем поражения роговицы, и, в свою очередь, снизит риски развития осложнений и повысит прозрачность роговицы в исходе заболевания с более высокими показателями остроты зрения. С помощью сервиса возможно также повысить эффективность лечения путем проведения мониторинга клинического состояния глаза с возможностью своевременной коррекции терапии. Наибольший интерес представляет возможность использования сервиса в отдаленных районах страны и местах со сниженной доступностью врачебной помощи.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 Infections in 2012. PLoS ONE. 2015;10:e0140765.
2. Looker KJ, Magaret AS, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. PLoS ONE. 2015;10:e114989.
3. Liesegang TJ. Herpes Simplex Virus Epidemiology and Ocular Importance: Cornea. 2001. Jan;20(1):1–13.
4. Valerio GS, Lin CC. Ocular manifestations of herpes simplex virus. Curr Opin Ophthalmol. 2019 Nov;30(6):525-531. doi: 10.1097/ICU.0000000000000618. PMID: 31567695; PMCID: PMC8900730.
5. Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз. Москва: Медицина; 1981; Каспаров А.А. Офтальмогерпес. Москва: Медицина; 1994.
6. Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. Ocul Surf. 2019 Jan;17(1):40-49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30317007; PMCID: PMC6340725.
7. Sibley D, Larkin DFP. Update on Herpes simplex keratitis management. Eye (Lond). 2020 Dec;34(12):2219-2226. doi: 10.1038/s41433-020-01153-x. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32843744; PMCID: PMC7784930.
8. Akhtar J, Tiwari V, Oh MJ, Kovacs M, Jani A, Kovacs SK, et al. HVEM and nectin-1 are the major mediators of herpes simplex virus 1 (HSV-1) entry into human conjunctival epithelium. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:4026–35.
9. Bertke AS, Patel A, Krause PR. Herpes simplex virus latency-associated transcript sequence downstream of the promoter influences type-specific reactivation and viral neurotropism. J Virol. 2007;81:6605–13.
10. Branco FJ, Fraser NW. Herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript expression protects trigeminal ganglion neurons from apoptosis. J Virol. 2005;79:9019–25.
11. Wishart MS, Darougar S, Viswalingam ND. Recurrent herpes simplex virus ocular infection: epidemiological and clinical features. Br J Ophthalmol. 1987;71:669–72.
12. Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976-2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. Arch Ophthalmol. 2010;128:1178–83.
13. Souza PM, Holland EJ, Huang AJ. Bilateral herpetic keratoconjunctivitis. Ophthalmology. 2003;110:493–6.
14. Chong EM, Wilhelmus KR, Matoba AY, Jones DB, Coats DK, Paysse EA. Herpes simplex virus keratitis in children. Am J Ophthalmol. 2004;138:474–5.
15. ReynaudC,RousseauA,KaswinG,M'garrechM,BarreauE,LabetoulleM.Persistentimpairment of quality of life in patients with herpes simplex keratitis. Ophthalmology. 2017;124:160–9.
16. Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. Survey of ophthalmology. 2012;57(5):448–462.
17. Qi X, Wang M, Li X, Jia Y, Li S, Shi W, et al.Characteristics of New Onset Herpes Simplex Keratitis after Keratoplasty. J Ophthalmol. 2018;2018:4351460.
18. Cho YK, Kwon JW, Konda S, Ambati BK. Epithelial Keratitis After Cataract Surgery. Cornea. 2018. Jun;37(6):755–9.

19. Derham AM, Chen E, Bunya VY, O'Malley RE. Bilateral Herpetic Keratitis After Bilateral Intravitreal Bevacizumab for Exudative Macular Degeneration. Cornea. 2017.Jul;36(7):878–9.
20. Bernauer W, Schuler S, Borradori L. Rituximab and bilateral HSV epithelial keratitis in a patient with mucous membrane pemphigoid. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2018. Aug 23;8(1):12.
21. Narang P, Singh S, Mittal V. Bilateral herpes simplex keratitis reactivation after lacrimal gland botulinum toxin injection. Indian J Ophthalmol. 2018;66(5):697–9.
22. Ramappa M, Jiya PY, Chaurasia S, Naik M, Sharma S. Reactivation of herpes simplex viral keratitis following the botulinum toxin injection. Indian J Ophthalmol. 2018;66(2):306–8.
23. Чернакова, Г. М. Клиника, диагностика и терапия герпетического кератита современном этапе: три грани одной проблемы / Г. М. Чернакова, Д. Ю. Майчук, Т. Б. Семенова // Российский офтальмологический журнал. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 90-97. – EDN YFQCJN.
24. Vadoothker S, Andrews L, Jeng BH, Levin MR. Management of Herpes Simplex Virus Keratitis in the Pediatric Population. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(9):949–51.
25. Bodack MI. Case Series: Pediatric Herpes Simplex Keratitis. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. 2019.Mar;96(3):221–6.
26. Matos RJC, Pires JMS, Cortesão D. Management of Neonatal Herpes Simplex Infection: A Rare Case of Blepharoconjunctivitis and Concurrent Epithelial and Stromal Keratitis. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(4):625–7.
27. Liu X, Kolli S, McDonnell P, Patel A, Quinlan M, Skym K, Denniston AK, Shah P, Williams GP. Patient priorities in herpes simplex keratitis. BMJ Open Ophthalmol. 2019 Apr 25;4(1):e000177. doi: 10.1136/bmjophth-2018-000177. PMID: 31179387; PMCID: PMC6528774.
28. Tuli S, Gray M, Shah A. Surgical management of herpetic keratitis. Curr Opin Ophthalmol. 2018. Jul;29(4):347–54.

МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА

«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

ЦИФРОВЫЕ РЕШЕНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ И IT-ТЕХНОЛОГИИ В ПОДДЕРЖКЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ

II



РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ, СНИЖАЮЩЕГО УРОВЕНЬ СТРЕССА, ДЛЯ ПОДРОСТКОВ С НЕСУИЦИДАЛЬНЫМ САМОПОВРЕЖДАЮЩИМ ПОВЕДЕНИЕМ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проектная команда: Антохина Р.И.[1], Дробижев Д.М.[2], Антохина А.С.[3]

1. Старший преподаватель кафедры клинической психологии и психотерапии;
2. Гейм-дизайнер;
3. Ассистент кафедры клинической психологии и психотерапии.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема аутоагрессивного поведения является мультидисциплинарной. Исследователи этой области в качестве предиспозиции становления аутоагрессивного поведения рассматривают биологические, социальные, психологические особенности. С клинической точки зрения важно различать аутоагрессивное поведение с суицидальной целью и несуицидальные самоповреждения. Доказано, что несуицидальное самоповреждение связано с неадаптивными копинг-стратегиями, недостаточностью регуляции эмоций и отрицательной самооценкой с чувством неполноценности и неуверенности в себе, руминациями, эмоциональной зависимостью и чрезмерно рискованным поведением. В настоящий момент в России существует недостаток исследований предикторов несуицидального самоповреждающего поведения (НССП) у подростков и эффективных мер профилактики такого поведения, психокоррекции с целью снижения суицидального риска. Одной из причин такого дефицита является высокая трудоемкость исследования, обусловленная ограничением доступа специалистов, в связи со страхом стигматизации подростков и их родителей.

В настоящее время все больше исследователей указывают на значительные расстройства, которые являются последствием НССП. Ранее данный феномен рассматривался как преходящее поведение, типичное для подросткового возраста, часть юношеского бунта. Текущие исследования показывают, что НССП влияет на взрослое население почти в равной степени. Только в последней диагностической классификации – Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, пятое издание (DSM-5), Американской психиатрической ассоциации НССП рассматривается как отдельный класс поведения. До сих пор оно классифицировалось как прелюдия к самоубийству или элемент расстройств личности. НССП чаще ассоциируется с тревожным поведением и попытками самоубийства.

Суицидальные идеи обычно побуждают подростков обращаться за профессиональной помощью (Banzhaf A, Ritter K, Merkl A, 2015). Профилактическое психологическое лечение на ранних стадиях расстройства может быть лучшей долгосрочной стратегией, поскольку новые исследования указывают адекватные показатели ответа на изученные методы лечения (Chanen AM, McCutcheon L., 2018). Большое число исследований свидетельствует о том, что детские травмы и неблагоприятные переживания могут приводить к различным негативным последствиям для здоровья, включая злоупотребление ПАВ, депрессивные расстройства и попытки самоубийства среди подростков (Катан Е.А., 2019). Согласно гипотезе соматических маркеров A.R. Damasio, эмоциональные процессы могут направлять поведение и влиять на приня-

тие решений (Bechara A., 1994). В относительно недавней отечественной работе указывается на связь чрезмерных негативных эмоций и самоповреждающего поведения с особенностями мышления, которые проявляются в глубинных убеждениях о себе, других и будущем (Еричев А.Н., 2019). Вследствие этого в ситуации стресса подростки не представляют альтернативных способов решения трудностей. В настоящее время имеются многочисленные зарубежные исследования, указывающие на нарушения процесса принятия решения у лиц с НССП разных возрастных групп, обусловленное как эмоциональным дисбалансом, так и нейропсихологическими особенностями подростков. Игровая задача Айова-тест дает возможность оценить процесс формирования предпочтений, выбора исполнительных действий и оценки результатов в условиях неопределенности (Медведева Т.И., 2016; Корнилова Т.В., 2018; Коберская Н.Н., 2019).

Разработка специализированных программ помощи подростку с самоповреждающим поведением в наибольшей мере ведется в когнитивно-поведенческом (КПТ) направлении. Согласно эмпирически подтвержденным данным, модели помощи, разрабатываемые в рамках этого направления, показывают убедительные результаты снижения частоты самоповреждений и сопутствующей психопатологической симптоматики, в целом. Фокус этих моделей – выработка эффективных способов преодоления проблем на основе оценки влияния убеждений и эмоций на поведение (Холмогорова, 2011; Hawton et al., 2016; Klonsky, Muehlenkamp, 2007).

Существует множество IT-технологий, которые специально разработаны для детей и подростков (мобильные приложения, чат-боты). Два систематических обзора изучают доказательства цифровых медицинских вмешательств (включая компьютеризированную КПТ, приложения для мобильных телефонов) для детей и молодых людей с проблемами психического здоровья в 2014 и 2016 годах (Pennant ME, Loucas CE, Whittington C, 2015; Hollis C, Falconer CJ, Martin JL, 2016), идентифицированы рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) только для двух приложений (Mobiletype и FindMe). Результаты не показали существенных преимуществ этих приложений для лечения депрессии или симптомов расстройства аутистического спектра. Обзор мероприятий mHealth для детей и молодежи дал аналогичные результаты (Archangeli C, Marti FA, Wobga-Pasiah EA, Zima B., 2017). Только одно приложение (Mayo Clinic Anxiety Coach) включало результаты с использованием стандартизированной рейтинговой шкалы, тогда как два других идентифицированных приложения (SmartCAT и Mobile Mood Diary) имели результаты осуществимости, но не сообщали об эффективности (Archangeli C, Marti FA, Wobga-Pasiah EA, Zima B., 2017).

Современные исследования данной проблемы указывают на необходимость комплексной оценки проблемного поведения подростков, создания эффективного диагностического инструментария с большей объективностью полученных данных. Возникает острая необходимость масштабной профилактики проблемного поведения подростков, психокоррекции с целью снижения суицидального риска, риска развития аффективных расстройств и возникновения агрессивного поведения. Применение IT-технологий позволяет охватить большое число подростков, нуждающихся в помощи. Преимущества компьютерных программ включают постоянную доступность, больший доступ, сохранность ресурсов психического здоровья, немедленную поддержку, анонимность, индивидуальный контент, более низкую стоимость и повышение емкости и эффективности обслуживания. Мобильные приложения могут преодолевать географические барьеры для лечения и привлекать традиционно труднодоступные группы. Несмотря на большое количество доступных компьютерных программ, направленных на улучшение психического здоровья, доказательная база недостаточна, особенно для подростков.

Наиболее распространенным диагностическим инструментарием при оценке НССП обычно являются опросники, анкеты. Указанные методы, с одной стороны позволяют выявить не всех подростков группы риска и часто не могут предсказать импульсивные попытки, а с другой стороны, при их использовании можно выявить детей с высокими показателями психологического неблагополучия в целом, но не обязательно высоким суицидальным риском. В отечественных и зарубежных медицинских и образовательных учреждениях для выявления и работы с подростками наиболее удобен для использования будет инструмент, отвечающий следующий условиям: возможность скринингового применения, соответствие вопросов возрасту респондентов, охват разных маркеров НССП, по возможности, отсутствие прямых вопросов о суицидальных мыслях, агрессивных поступках и т.д., а также возможность психокоррекционных интервенций (вмешательств) с целью снижения аутоагрессивного риска.

Исходя из вышесказанного, очевидна необходимость подробного изучения и определения клинических проявлений, а также значимых условий формирования и реализации НССП у лиц подросткового возраста.

В настоящий момент в России существует недостаток исследований предикторов НССП у подростков. Одной из причин такого дефицита является высокая трудоемкость исследования, обусловленная ограничением доступа специалистов, в связи со страхом стигматизации подростков и их родителей. «Замалчивание проблемы», недостаточное понимание ее трагичности, опасения по поводу «постановки на учет» при обращении за помощью, боязнь огласки со стороны окружения, нежелание обсуждения этой темы в силу ее высокой стрессогенности, как со стороны подростков, так и со стороны их близких, также создает трудности набора репрезентативных групп. Научная значимость исследования состоит в том, что будут обобщены представления о копинг-стратегиях, депрессивных, стрессовых и тревожных проявлениях у подростков с агрессивным поведением в зависимости от наличия суицидальной цели, будут выделены различия указанных показателей у мальчиков и девочек подросткового возраста, будут определены факторы агрессивного поведения в зависимости от наличия суицидальной цели. В ходе выполнения проекта будет разработано мобильное приложение для диагностики, психопрофилактики/коррекции НССП у подростков с оценкой его эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведено масштабное скрининговое исследование с целью комплексного изучения дезадаптивных личностных черт и социально-психологических особенностей подростков. На основе полученных результатов детально разработан формат программы для ЭВМ, его наполнение. Полученные результаты будут использованы в дальнейшем. На основе программы для ЭВМ будет создано мобильное приложение. Жизнеспособность и коммерциализуемость данного проекта не вызывает сомнений в силу следующих положений:

1. Эффективность и инновационность. Применение мобильных приложений для снижения уровня стресса и суицидального риска у подростков является инновационным подходом, который показывает обещающие результаты в клинических исследованиях. Такая комбинация мобильного приложения и когнитивно-поведенческих техник может увеличить эффективность лечения и уменьшить время, затрачиваемое на достижение желаемых результатов.

2. Распространенность самоповреждений среди подростков повышает спрос на мобильное приложение: НССП являются одним из наиболее распространенных подростковых проблем, с которыми сталкиваются миллионы людей по всему миру. Приложение на основе КПТ может заинтересовать широкую аудиторию, что создает высокий спрос на такой продукт.

3. Удобство и доступность. Мобильные приложения стали все более популярными, поскольку они предоставляют удобство и доступность пользователю. Люди могут лечиться в своем собственном темпе и месте, благодаря чему такие приложения становятся привлекательным вариантом для тех, кто ищет помощь.

4. Рыночный потенциал. Потенциальный рынок для такого приложения огромен, учитывая количество подростов с НССП. Это может включать как пациентов, которые уже проходят лечение у психологов и терапевтов, так и тех, кто ищет альтернативные способы лечения или самостоятельно ищет решение своих проблем.

5. Адаптивность и расширяемость. Концепция мобильного приложения может быть расширена и адаптирована для других видов психических расстройств и терапевтических техник. Это может создать потенциал для различных рынков и областей применения, что приводит к дополнительным возможностям для коммерциализации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Абрамова А.А., Ениколопов С.Н., Ефремов А.Г. с соавт. Аутоагрессивное несуицидальное поведение как способ совладания с негативными эмоциями // Клиническая и специальная психология. – 2018. – Том. 7, № 2. – С. 1-20.
2. Агишева Д. И., Палаева Р. И., Антохин Е. Ю. Копинг-стратегии у подростков с аутоагрессивным поведением // Neurodynamics. Журнал клинической психологии и психиатрии. – 2019; 4. – С.20-27.
3. Амбрумова А. Г., Трайнина Е. Г., Ратинова Н. А. Аутоагрессивное поведение подростков с различными формами социальных девиаций // Шестой Всероссийский съезд психиатров. – Томск, 24-26 октября 2000: Тез. докл. – Том 1. – М., 2000. – С. 105-106.
4. Антохина Р.И., Антохин Е.Ю., Болдырева Т.А. Нейрокогнитивный профиль лиц молодого возраста, склонных к самоповреждению // Психиатрия и психофармакотерапия. – Том 22. – №4, 2020. – С.25-30.
5. Билле-Браге У., Чуприков А.П., Пилягина Г.Я. с соавт. Глоссарий суицидологических терминов: методическое пособие. Киев: 2008, 58.
6. Боголюбова О. Н., Киселева, Е. В. Психологические и психофизиологические характеристики переживания стыда: роль неблагоприятного детского опыта // Вестник СПБГУ, Сер. 12. 2015. Вып. 2, 30-44.
7. Брюхова Н.Г. Влияние самопонимания на принятие решений юношами и девушками [Текст]: автореф. дис., канд. психол. наук: 19.00.13 / Н.Г. Брюхова; Астраханский гос. ун-т. – Астрахань, 2017. – 61 с.
8. Бубнов Ю.А. Вестник научной сессии факультета философии и психологии: Выпуск 16. – Воронеж: Издательский дом ВГУ, 2015 г. – 232 с.
9. Васильева А.В. Пандемия и адаптационные тревожные расстройства: возможности терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (5): 146–152.
10. Будза В.Г., Палаева Р И., Антохин Е. Ю.. Суициды детей и подростков – облигатный признак социального прогресса/регресса? (обзор) // Neurodynamics. Журнал клинической психологии и психиатрии. 2019; 4. С. 1 – 19.
11. Еричев А.Н. Когнитивно-поведенческая психотерапия в системе биопсихосоциальной терапии расстройств шизофренического спектра: дис. … док. мед. наук: 14.01.06/ Национальный мед. исслед. центр псих. и неврол. им. В.М. Бехтерева. – СП., 2019. – 251 с.
12. Карпов А.В. Психология принятия решений в профессиональной деятельности: учебное пособие. ЯрГУ. Ярославль. 2014 г. – 109 с.

13. Катан Е.А. Использование международного опросника неблагоприятного детского опыта для выявления психотравмирующих факторов в детском и подростковом возрасте // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2019. – Т. 11, № 2 (55).
14. Катан Е.А., Карпец В.В. Опыт жесткого обращения в детстве у наркологических больных и методы его ретроспективной оценки // Вопросы наркологии, 2018.-N 9.-С.60-79.
15. Коберская Н.Н, Табеева Г.Р. Современная концепция когнитивного резерва. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):96–102.
16. Корнилова Т.В., Чумакова М.А., Корнилов С.А. Интеллект и успешность стратегий прогнозирования при выполнении Айова-теста (IGT) // Психология. Журнал Высшей Школы экономики, 2018. Т. 15. № 1., 2018, с 10-21.
17. Корнилова Т.В. Принятие решений и риск: психология неопределенности // Издание: Электронное издание по проекту РГНФ. г. Москва. 2014 г. – 171 с. – URL: www.rfh.ru/downloads/Books/144693004 (дата обращения: 5.06.2020).
18. Краснов Е.В. Личностные свойства и интеллект как предикторы принятия решений в игровых стратегиях Айова-теста (на выборке военных руководителей). Экспериментальная психология, 2017. Т. 10. № 2., с. 54-66.
19. Линехан М. Когнитивно-поведенческая терапия пограничного расстройства личности [Текст] / М. Линехан. – Москва: Изд-во «Вильямс», 2020 г. – 592 с.
20. Лихи Р. Терапия эмоциональных схем [Текст] / Р. Лихи. – Санкт-Петербург: Изд-во «Питер», 2019 г. – 266 с.
21. Любов Е.Б., Зотов П.Б. Интернет и самоповреждения подростков: кто виноват и что делать // Суицидология. – 2019. – 3 (36). – С. 3–18.
22. Любов Е.Б., Зотов П.Б., Банников Г.С. Самоповреждающее поведение подростков: дефиниции, эпидемиология, факторы риска и защитные факторы. Сообщение I // Суицидология. – 2019. – 4 (37). – С. 16–46.
23. Медведева Т.И., Воронцова О.Ю., Ениколопов С.Н., Казьмина О.Ю. Нарушение принятия решений и суицидальная направленность. Психологические исследования // Психологические исследования (электронный журнал). – 2016. – Т. 9, № 46. – С. 3–3.
24. Нартова-Бочавер С.К. Дифференциальная психология: Учебное пособие. М.: МПСУ, Флинта, 2016. 280 с.
25. Попов А. Ю., Вихман А. А. Когнитивные искажения в процессе принятия решений: научная проблема и гуманитарная технология // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Выпуск № 1 / том 7. 2016 г. – 8 с.
26. Руководство по детской и подростковой психиатрии: в 2 т. // Под ред. Д.М. Рея; пер. с англ. К. Мужановского. К.: Горобец, 2018. т. 1. 772 с., ил.
27. Румянцева А.В. Особенности принятия решений старшеклассниками в ситуациях риска [Текст]: автореф. дис., канд. психол. наук: 19.00.13 / А.В. Румянцева. – Петрозаводск, 2018. – 29 с.
28. Самоубийство. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/suicide (дата обращения: 04.09.2020).
29. Санников А.И. Рефлексивность личности, принимающей решения // Universum: психология и образование. Выпуск №11 (10). 2014 г. – 244 с.
30. Толстых Н. Н. Психология подросткового возраста: учебник и практикум для академического бакалавриата / Н. Н. Толстых, А. М. Прихожан. – Москва: Издательство Юрайт, 2019. – 406 с. – (Бакалавр. Академический курс). – ISBN 978-5-534-00489-2. – Текст: электронный // ЭБС Юрайт [сайт]. – URL: https://urait.ru/bcode/432866 (дата обращения: 23.11.2020).

31. Цукарзи Э.Э. Определение уровня суицидального риска с помощью Колумбийской шкалы оценки тяжести суицида (C-SSRS) // Журнал «Современная терапия психических расстройств». – 2011. – № 2. – С.30-40.
32. Ackerman J.P. Risk-Sensitive Decision-Making Deficit in Adolescent Suicide Attempters // J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017 Mar 1; 25(2): 109–113.
33. Ackerman J.P., Mcbee-Strayer S.M., Mendoza K., Stevens J., Sheftall A.H., Campo J.V., Bridge J.A. Risk-sensitive decision-making deficit in adolescent suicide attempters. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2014; 25, 109–113.
34. Anda R. F., Butchart A., Felitti V. J., Brown D. W. Building a framework for global surveillance of the public health implications of adverse childhood experiences // American Journal of Preventive Medicine. 2010; vol. 39, no. 1, pp. 93–98.
35. Bateman A., Fonagy P. Mentalization-based treatment for borderline personality disorder: A practical guide // Psychological Medicine. 2017; Volume 37, Issue 11. pp. 1669-1670.
36. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT. Risk factors for serious suicide attempts among youths aged 13 through 24 years // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.1996;35:1174-1182.
37. Bechara A., Damasio A.R., Damasio H., Anderson S.W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex // Cognition. 1994; 50(1-3): 7-15.
38. Bechara A., Damasio H., Damasio A.R., Tranel D. The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers // Trends in cognitive sciences. 2005. Vol. 9. №4. P. 159-162.
39. Bechara A., Damasio H., Damasio A.R. Emotion, decision-making and the orbitofrontal cortex. Cerebral Cortex. 2000; 10: 295-307.
40. Blakemore S.J., Robbins T.W. Decision-making in the adolescent brain // Nat Neuroscience. 2012; 15:1184–1191.
41. Brevers D., Bechara A., Cleeremans A., Noel X. Iowa Gambling Task (IGT): twenty years after-gambling disorder and IGT // Frontiers in psychology. 2013. №4. P. 665.
42. Bridge J.A., McBee-Strayer S.M., Cannon E.A., Sheftall A.H. at el. Impaired decision making in adolescent suicide attempters // J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry. 2016; 51, 394–403.
43. Brodsky B.S., Malone K.M., Ellis S.P. at el. Characteristics of borderline personality disorder asssociated with suicidal behavior // Am J Psychiatry.1997;154:1715-1719.
44. Butler E. A., Lee T. L., Gross J. J. Emotion regulation and culture: Are the social consequences of emotion suppression culture-specific? // Emotion. 2017; 7(1), 30–48.
45. Cash S.C., Bridge J.A. Epidemiology of youth suicide and suicidal behavior // Curr Opin Pediatr. 2014; 21:613–619.
46. Chamberlain S.R., Odlaug B.L., Schreiber L.R., Grant J.E. Clinical and neurocognitive markers of suicidality in young adults // J Psychiatr Res. 2018; 47 (5):586–591.
47. Crane M.F., Brouwers S., Forrest K., et all. Positive affect is associated with reduced fixation in a realistic medical simulation // Hum Factors. – 2017;59(5). – P. 821–832.
48. Dinkler L., Lundström S., Gajwani R. et al. Maltreatment-associated neurodevelopmental disorders: a co-twin control analysis // J Child Psychol Psychiatry. – 2017. – Vol. 58, № 6. – P. 691–701.
49. Dinwiddie S, Heath AC, Dunne MP. et al. Early sexual abuse and lifetime psychopathology: a co-twin-control study // Psychol Med. 2000; 30:41-52.
50. Dube S.R., Anda R.F., Felitti V.J. et al. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study // JAMA. – 2001. – Vol. 286, № 24. – P. 3089–3096.

51. Dunn E.W., Aknin L.B., Norton M.I. Spending money on others promotes happiness // Science, 2015, 319:1687–88.
52. Dvir Y., Ford J. D., Hill M., Frazier J. A. Childhood maltreatment, emotional dysregulation, and psychiatric comorbidities // Harvard Review of Psychiatry. 2014; Vol. 22, no. 3, pp. 149–161.
53. Esaki N., Larkin H. Prevalence of adverse childhood experiences (ACEs) among child service providers // Families in Society. 2013; vol. 94, no. 1, pp. 31–37.
54. Everly G. S., Lating J. M. The anatomy and physiology of the human stress response // A clinical guide to the treatment of the human stress response. 2019; pp. 19–56.
55. Feliti V.J., Anda R.F., Nordenberg D., at el. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study // Am J Prev Med. 1998, May; 14 (4):2, 45-58.
56. Gigerenzer G. Dread risk, September 11, and fatal traffic accidents // Psychol. Sci., 2004, 15:286–8.
57. Harmon-Jones E., Sigelman J. State anger and prefrontal brain activity: evidence that insult-related relative left-prefrontal activation is associated with experienced anger and aggression // J. Personal. Soc. Psychol., 2017, 80:797–803.
58. Jollant F., Bellivier F., Leboyer M., Astruc B. at el. Impaired decision making in suicide attempters // Amer J Psychiatry. 2013; 162:304–310.
59. Jollant F., Lawrence N.S., Olie E., O'Daly O. at el. Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior // Neuroimage. 2015; 51:1275–1281.
60. Keilp J.G., Gorlyn M., Russell M., Oquendo M.A. at el. Neuropsychological function and suicidal behavior: Attention control, memory and executive dysfunction in suicide attempt // J Psychol Med. 2015; 43:539–551.
61. Keltner D.T., Lerner J.S. Emotion // The Handbook of Social Psychology. 2016; Vol. 1, 5th ed. PP. 317–352.
62. Kidger J., Heron J., Lewis, et al. Adolescent self-harm and suicidal thoughts in the ALSPAC cohort: a self-report survey in England // BMC Psychiatry. 2012; 12: 69.
63. Kingree J.B., Thompson M.P., Kaslow NJ. Risk factors for suicide attempts among low-income women with a history of alcohol problems // Addict Behav.1999;24:583-587.
64. Kusev P., Purser H., Heilman R., et all. Understanding risky behavior: the influence of cognitive, emotional and hormonal factors on decision-making under risk // Front Psychol. – 2017;8. – P.102.
65. Leahy R.L. A model of emotional schemas // Cognitive and Behavioral Practice. – 2012. – 9 (3). – P.177-190.
66. Leahy R.L., Tirch D., Napolitano L.A. Emotion Regulation in Psychotherapy: A Practitioner's / Leahy R.L. – New York: Guilford Press. – 2011 – 304 p.
67. Lerner J.S., Li Y., Valdesolo P., Kassam K.S. Emotion and decision making // Annu Rev Psychol. – 2015; 66. – P.799.
68. Lerner J.S., Small D.A., Loewenstein G. Heart strings and purse strings: carryover effects of emotions on economic decisions // Psychol. Sci. 2014. 15:337–41.
69. Lyndsey R. M., Liliana J. L., Maureen Z. The Interaction between Negative Emotionality and Effortful Control in Early Social-emotional Development // Soc Dev. 2013 May; 22(2): 340–362.
70. Marzuk P.M., Hartwell N., Leon A.C., Portera L. Executive functioning in depressed patients with suicidal ideation // Acta Psychiatr Scand. 2009;112: 294–301.

71. Mazloom M., Yaghubi H., Mohammadkhani S. Post-traumatic stress symptom, metacognition, emotional schema and emotion regulation: A structural equation model // Personality and Individual Differences. 2016; 88, 94–98.
72. Mitmansgruber H., Beck T. N., Höfer S., Schüßler G. When you don't like what you feel: Experiential avoidance, mindfulness and meta-emotion in emotion regulation // Personality and Individual Differences. 2016; 46(4), 448–453.
73. Ondeck L., Combe L., Feeser C. J., King R. Care of victims of child maltreatment: the school nurse's role // Position Statement, National Association of School Nurses. 2014, P. 56.
74. Oquendo M.A., Placidi G.P., Malone K.M., Campbell C., Keilp J. at el. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression // Arch Gen Psychiatry. 2017; 60:14–22.
75. Paivio S. C., Pascual-Leone A. Emotion-focused therapy for complex trauma: An integrative approach // Washington, DC: American Psychological Association. 2016; P. 334
76. Patton G.C., Hemphill S.A., Beyers J.M. et al. Pubertal stage and deliberate self-harm in adolescents // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017; 46: 508-514.
77. Petersen A.C., Joseph J., Feit M. New Directions in Child Abuse and Neglect Research. – Washington, DC: National Academies Press, 2014. – 442 p.
78. Raghunathan R., Pham M.T. All negative moods are not equal: motivational influences of anxiety and sadness on decision making // Organ. Behav. Hum. Decis. Process., 2009, 79:56–77.
79. Sacks V., Murphey D., Moore K. Adverse childhood experiences: national and state-level prevalence // CVR Repository. 2014. P. 14.
80. Sadock B. J., Sadock V. A. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/ clinical psychiatry // Indian Journal of Psychiatry. 2015. T. 51. № 4. P. 32.
81. Sheftall A.H., Davidson D. J. Decision-making in adolescents with suicidal ideation: A case-control study // Psychiatry Res. 2016 Aug 30; 228(3): 928–931.
82. Sutton J. Healing the hurt within. Understand self-injury and self-harm, and heal the emotional wounds // 3. utg. Oxford: How to books, 2017: 23.
83. Tsehay M., Necho M., Mekonnen W. The role of adverse childhood experience on depression symptoms, prevalence, and severity among school going adolescents // Depress. Res. Treat. 2020; PP. 1–9.
84. Yates J.F. Emotion appraisal tendencies and carryover: how, why, and… therefore? // J. Consum. Psychol., 2017, 17:179–83.
85. Yip J.A., Côté S. The emotionally intelligent decision maker: Emotion-understanding ability reduces the effect of incidental anxiety on risk taking // Psychol. Sci., 2019, 24:48–55.

SLUMPINS

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Барышов Д.А.[1], Учачев А.Ю., Чувашов Д.С.

1. Студент 4 курса

АННОТАЦИЯ

Цель проекта: разработка мобильного приложения для расчета дозы инсулина «SlumpInc».

Проблема течения такого заболевания, как сахарный диабет 1 типа, заключается в том, что пациентам сложно самостоятельно подобрать себе необходимую дозировку инсулина, а для корректировки дозы инсулина пациентам необходимо ложиться в стационар, что отнимает много времени и сил. Покупка дополнительных устройств для поддержания и корректировки углеводного обмена является дорогостоящей для среднестатистического пациента, а неправильный расчет дозы инсулина приводит к гипер- и гипогликемии и грозит осложнениями на все системы организма. Мобильное приложение будет иметь полный набор функций для поддержания углеводного обмена: автоматический расчет и корректировка инсулина, подбор углеводной диеты нейросетью, подбор физической активности с учетом занятости пациента нейросетью, расчет хлебных единиц, оценка гликемического статуса, расчет HbA1C. Экстренная связь с врачами эндокринологами, кнопка «SOS» для предупреждения родных и близких о плохом самочувствии, дневник сахаров – для отслеживания динамики применяемой терапии, поиск аптек с содержанием необходимой продукции для людей с сахарным диабетом.

Для решения поставленной проблемы мы создали MVP-проект будущего мобильного приложения «SlumpINS». Уже на раннем этапе приложение способно рассчитывать необходимую дозу инсулина с учетом физиологической активности пациента.

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой и, согласно данным Международной диабетической федерацией (IDF), во всем мире насчитывается около 537 миллионов взрослых, которые имеют в своем анамнезе СД. В России распространенность сахарного диабета составляет 5,7%, а численность больных – 9 миллионов человек. Проблема заключается в следующем: сахарный диабет – неконтролируемое заболевание, для поддержания углеводного обмена люди вынуждены менять свои планы, отказываться от встреч с друзьями в неформальных обстановках, школьники и студенты часто уходят с уроков из-за плохого самочувствия, большинство людей с сахарным диабетом строго ограничены в выборе места работы из-за неподходящего графика или же из-за большого объема работы. Также они испытывают дискомфорт из-за строгой диеты, многие больные не могут себе позволить съесть что-то сладкое из-за декомпенсированного течения. Однако большинство пациентов понимают, что от сахарного диабета нет лекарств, они перестают себя контролировать из-за чего частота появления гипергликемии повышается, повышается уровень гликированого гемоглобина, появляется кетоацидоз. Как следствие появляется эмоциональная лабильность, снижаются когнитивные функции, начинают проявляться различные осложнения, которые захватывают все системы организма. Первые годы контроля сахарного диабета трудные, достаточно часто человек не способен контролировать заболевание, случаются частые приступы гипо- или гипергликемии. Нарушается эмоциональное состояние, дети начинают отставать

в физическом и психическом развитии. Отсюда возникают проблемы как в личной, так и в повседневной жизни. Проблема общения со сверстниками, дети теряют мотивацию на самореализацию. Больные могут не иметь возможности получить консультацию грамотных врачей эндокринологов. Так же врач эндокринолог может быть не опытным и неправильно рассчитать дозу инсулина и составить рацион питания. Из-за чего проблемы у пациента не исчезают. Если долгое время пациент не способен контролировать течения своего заболевания, могут появиться различные осложнения на все системы организма. Покупка устройств для поддержания и корректировки углеводного обмена дорогостоящая. Не все могут позволить купить инсулиновые помпы, системы Flash-мониторирования глюкозы.

Для решения поставленной проблемы мы создали прототип будущего мобильного приложения «SlumpINS», который в настоящее время способен автоматически рассчитывать необходимую дозу инсулина, учитывая физиологические особенности пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время готов прототип приложения, который полностью функционирует. Из функций: автоматический расчет дозы инсулина и хлебных единиц. Прекрасный дизайн. Было проведено тестирование на 50 пациентах под контролем врачей-эндокринологов, где приложение показало 98% правильного расчета дозы инсулина. В дальнейшем мы планируем внести новые функции и выгрузить мобильное приложение на личный сайт.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И.,и соавт. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. Doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
2. Международный диабетический атлас 2021[электронный ресур]. URL: https://diabetesatlas.org/data/en/ (дата обращения 1.10.2023).

ОНЛАЙН-КУРС «ХАКНИ СВОЙ ГОЛОВНОЙ МОЗГ: ФОРМУЛА ОТ А ДО Я»

Организация: ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева»

Проектная команда: Власова Т.И.[1], Мякушин С.С., Исаев Л.А.

1. Заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии

ВВЕДЕНИЕ

Формирование культуры здорового образа жизни у подрастающего поколения является одной из наиболее острых и важных проблем в современном образовании. ФГОС включает сохранение и укрепление здоровья в качестве приоритетного направления деятельности образовательных организаций. Важной задачей современной школы и вуза становится не только создание условий, способствующих охране и укреплению здоровья, но и воспитание у обучающихся потребности в ведении здорового образа жизни, развитие желания в активной деятельности по сохранению своего здоровья [1,2].

В последние годы всё большую обеспокоенность вызывает негативная динамика состояния здоровья подрастающих поколений. Как показывают многочисленные исследования представителей разных научных отраслей, 15-20% детей дошкольного возраста страдают заболеваниями затяжного характера, более чем у 50% школьников ослабленный организм, до 40% детей к окончанию школы ограничены в выборе профессий по своему физическому развитию [3,4,5]. По данным специалистов, практически каждый восьмой житель нашей планеты из-за недостаточного питания страдает от нехватки основных микроэлементов и витаминов. Это является основной причиной проблем в физическом и интеллектуальном развитии свыше 160 миллионов детей и подростков. Следует отметить, что на сегодняшний день 7% населения земного шара страдает от ожирения, причиной которого является нерациональное питание. При ожирении самые выраженные сдвиги биохимических показателей крови наблюдаются со стороны липидного обмена. У 34,62% пациентов повышено содержание в крови холестерина, у 22,22% пациентов – содержание триглицеридов. Концентрация глюкозы превышает референсное значение у 25,93% пациентов. На момент поступления в высшее учебное заведение, по данным научно-исследовательского института гигиены детей и подростков МЗ РФ, 43% учащихся старших классов страдают различными хроническими заболеваниями, 63% имеют нарушения осанки, у 18% старшеклассников – повышенное давление, около 30% подростков составляют группу риска [6,7,8].

Учитывая тот факт, что структурное развитие мозга начинается во внутриутробном периоде, а заканчивается после трехлетнего возраста, можно предположить, что недостаток тех или иных питательных веществ в грудном и раннем детском возрасте может приводить к нарушению развития и работы мозга. Подтверждением этого являются многочисленные исследования детей в развивающихся странах, в ситуациях голода и социальных потрясений, которые показывают, что недостаток питания приводит к выраженным нарушениям работы мозга, которые часто не восстанавливаются даже при восполнении дефицита питания. У больных с квашиоркором и маразмом, перенесенными в первые годы жизни, когнитивные функции не восстанавливаются даже при полном восполнении дефицита нутриентов [9].

Несбалансированное питание лежит в основе ожирения, сахарного диабета, атеросклероза сосудов сердца и головного мозга, артериальной гипертензии, заболеваний щитовидной железы, некоторых видов анемии, остеопороза, дефекта нервной трубки плода, некоторых форм рака и др. При этом, по данным ВОЗ, заболеваемость в последнее время в большей степени увеличилась по таким классам болезней, как болезни эндокринной системы, расстройства пищеварения, нарушения обмена веществ, болезни системы кровообращения. Именно поэтому вопросы здорового питания находятся в центре внимания не только медицинской общественности, но и государства. Недостаточность микронутриентов у населения отмечается не только в России, но и в большинстве экономически развитых стран.

Огромнейшее влияние на физическое здоровье каждого подростка оказывают вредные привычки, самыми распространенными из которых являются табакокурение, алкогольная зависимость, наркомания и токсикомания. В России курят более 20% 15-летних, свидетельствуют данные опроса центров, дружественных подросткам. В 15 лет в России курят 23,5% девочек.

Согласно определению ВОЗ, здоровье – это состояние полного физического, душевного и социального благополучия организма, допускающего наиболее полноценное его участие в различных видах общественной и трудовой деятельности.

Но с позиции реализации личного потенциала, один из основоположников науки о здоровье В.П. Петленко дает, на наш взгляд, самую точную характеристику понятию «здоровье». «Здоровье представляет собой нормальное психосоматическое состояние человека, способное реализовать свой потенциал телесных и духовных сил и оптимально удовлетворить систему материальных, духовных и социальных потребностей»

Следовательно, формирование мировоззрения, определяющего здоровый образ жизни, должно стать основным направлением деятельности органов здравоохранения и образования [10].

Проект решает задачу, обозначенную в «Основах государственной молодежной политики Российской Федерации на период до 2025 года» (раздел III, пункт 7): создание условий и системы мотивации, способствующих самообразованию молодежи, а также организация доступа к образовательным и просветительским курсам и мероприятиям в режиме удаленного доступа.

Тем более, что в настоящее время онлайн-образование является актуальным направлением: инвестиции в EdTech в России продолжают расти. Совокупный среднегодовой темп роста объёма инвестиций в 2017-2019 годах составил 69%, а в 2019-2021 годах — уже 149%. Большая часть инвестиций в 2021 году была направлена на образовательные проекты для детей разных возрастов, в первую очередь школьников.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Основная цель проекта: формирование культуры здорового образа жизни у учащихся общеобразовательных учреждений путём реализации проекта «Хакни свой головной мозг: формула от А до Я».

Основные целевые группы, на которые направлен проект: учащиеся общеобразовательных учреждений с 8 по 11 классы на территории Российской Федерации, не менее 300 человек.

Задача № 1. Формирование методической базы для онлайн-курса «Хакни свой головной мозг: формула от А до Я».

Мероприятия, направленные на решение данной задачи.

1. Разработка программы образовательного модуля.

Онлайн-курс включает в себя 4 модуля, общей продолжительностью не менее 15 часов.

Модуль 1. «Питание для мозга: витамины, микроэлементы, продукты».

Хронометраж: не менее 3,75 часов.

Количество видео-уроков: не менее 12.

Продолжительность 1 видео-урока: не менее 20 минут.

Модуль включает в себя: интерактивные презентации (не менее 12), тесты (не менее 12), чек-листы (не менее 2) и методички (не менее 2).

Модуль 2. «Движение — это жизнь».

Хронометраж: не менее 3,75 часов.

Количество видео-уроков: не менее 12.

Продолжительность 1 видео-урока: не менее 20 минут.

Модуль включает в себя: интерактивные презентации (не менее 12), тесты (не менее 12), чек-листы (не менее 2) и методички (не менее 2).

Модуль 3. «Секреты головного мозга: связь между мозгом, памятью, стрессом».

Хронометраж: не менее 3,75 часов.

Количество видео-уроков: не менее 12.

Продолжительность 1 видео-урока: не менее 20 минут.

Модуль включает в себя: интерактивные презентации (не менее 12), тесты (не менее 12), чек-листы (не менее 2) и методички (не менее 2).

Модуль 4. «Влияние сна на головной мозг. Как надо спать, чтобы учиться на все 5!»

Хронометраж: не менее 3,75 часов.

Кол-во видео-уроков: не менее 12.

Продолжительность 1 видео-урока: не менее 20 минут.

Модуль включает в себя: интерактивные презентации (не менее 12), тесты (не менее 12), чек-листы (не менее 2) и методички (не менее 2)

2. Проведение приветственного вебинара и открытие онлайн-курса.

Программа вебинара:

1. Приветственное слово министра здравоохранения Республики Мордовия, к.м.н., Маркина Олега Валентиновича.
2. Приветственное слово директора медицинского института МГУ им. Н.П. Огарёва, члена-корреспондент РАН, д.м.н., профессора, Балыковой Ларисы Александровны.
3. Приветственное слово руководителя проекта, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, д.м.н., доцента, Власовой Татьяны Ивановны.
4. О проекте: общая информация, наша миссия и основные задачи реализуемого гранта, перспективы дальнейшего развития.
5. Знакомство с командой проекта - регалии преподавателей.
6. Образовательный модуль проекта: структура и содержание.
7. Открытие записи на образовательную программу.
8. Ответы на вопросы.
9. Заключительное слово руководителя проекта - Власовой Татьяны Ивановны.

3. Информационное сопровождение.

Публикация постов о реализации проекта в социальной сети «ВКонтакте» в количестве не менее 15 постов, общим количеством просмотров не менее 20 000.

Группы, в которых будут осуществлены публикации:

- https://vk.com/mol13rus (14 313 подписчика)
- https://t.me/mol13rus (1476 подписчика)
- https://vk.com/rddm_mordovia (18 630 подписчиков)
- https://vk.com/grantgroup13 (2191 подписчиков)

- ttps://vk.com/rmrsm (1548 подписчиков)
- https://vk.com/mrsu13 (14 797 подписчиков)
- https://t.me/mrsu13 (2090 подписчиков)
- https://t.me/mrsu_start (1162 подписчиков)
- https://t.me/DmitriiGlushko (1495 подписчиков)
- https://vk.com/gtrk13 (15 505 подписчика)
- https://vk.com/ntm_tv_mordovia (31 867 подписчик)
- https://t.me/parents_13 (12 601 подписчик)
- https://t.me/grishneva (203 подписчика)
- https://vk.com/volunteers_mordovia (7592 подписчиков)
- https://vk.com/rso13 (7974 подписчиков)
- https://vk.com/rsomrsu (2260 подписчика)
- https://vk.com/rcenrm (6642 подписчика)

4. Название мероприятия: Кураторское сопровождение учеников

Раз в две недели кураторы курсов будут производить коммуникацию с обучающимися курса: знакомство, выявление проблем (точка «А»), контроль образовательных метрик на протяжении всего курса, поддержка и мотивация на протяжении всего курса, в конце прохождения курса анкетирование ученика и выявление результата (точка «Б»). Таким образом, в конце курса будут собраны кейсы (не менее 50) лучших учеников на основе образовательных метрик.

Задача №2

Формирование организационной базы для онлайн-курса «Хакни свой головной мозг: формула от А до Я»

Мероприятия, направленные на решение данной задачи:

1. Брендинг.

Разработка визуальных решений бренда: фирменный логотип, фирменный шрифт, фирменный цвет.

2. Техническая настройка онлайн-платформы «GetCourse».

Настройка тренингов и уроков, автоматизация процессов, верстка лендингов, подключение мессенджеров для удобного общения с учениками

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прохождение онлайн-курса будет способствовать повышению уровня знаний участников курсов в области нормальной физиологии и сформирует правильное представление о базисных принципах взаимосвязи здоровьесберегающей деятельности и функциональных способностей организма. Будет получена выборка из не менее 300 участников проекта, которая может стать материалом для НИР. Анализ результатов позволит более точно скорректировать практико-ориентированный подход при обучении школьников здоровому образу жизни. Кроме того, дальнейшее наблюдение за данной выборкой позволит определить эффективность проводимого мероприятия с целью широкого внедрения данной технологии как образовательного компонента молодежи в качестве одного из опорных пунктов обучения здоровьесбережению и формирования здоровой нации.

Социальный эффект реализации проекта будет заключаться в создании безбарьерной среды дополнительного образования, позволяющей донести материал в максимально доступной и интерактивной форме, тем самым добиться формирования здорового образа жизни у учащихся общеобразовательных учреждений с 8 по 11 классы на территории Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Нехорошева Е.В., Авраменко В.Г., Маркосян А.А. Отношение обучающихся к здоровью и здоровому образу жизни: гендерно-возрастной аспект // Universum: психология и образование: электрон. научн. журн. 2016. № 11 (29). URL: https://7universum.com/ru/psy/archive/item/3770 (дата обращения: 07.09.2023).
2. Marques A, Loureiro N, Avelar-Rosa B, Naia A, Matos MG. Adolescents' healthy lifestyle. J Pediatr (Rio J). 2020 Mar-Apr;96(2):217-224. doi: 10.1016/j.jped.2018.09.002. Epub 2018 Oct 28. PMID: 30393010; PMCID: PMC9432147.
3. Акоев Арсен Русланович К вопросу о формировании культуры здоровья молодежи в современном мире // Проблемы современного педагогического образования. 2021. №72-3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-formirovanii-kultury-zdorovya-molodezhi-v-sovremennom-mire (дата обращения: 07.09.2023).
4. Arshad A, Shaheen F, Safdar W, Tariq MR, Navid MT, Qazi AS, Awan MA, Sajid MW, Garti HK. A PRECEDE-PROCEED model-based educational intervention to promote healthy eating habits in middle school girls. Food Sci Nutr. 2022 Dec 22;11(3):1318-1327. doi: 10.1002/fsn3.3167. PMID: 36911841; PMCID: PMC10002990.
5. Antwi F, Fazylova N, Garcon MC, Lopez L, Rubiano R, Slyer JT. The effectiveness of web-based programs on the reduction of childhood obesity in school-aged children: A systematic review. JBI Libr Syst Rev. 2012;10(42 Suppl):1-14. doi: 10.11124/jbisrir-2012-248. PMID: 27820152.
6. Белая К.Р. Питание и здоровье учащейся молодежи // Форум молодых ученых. 2019. №12 (40). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/pitanie-i-zdorovie-uchascheysya-molodezhi (дата обращения: 07.09.2023).
7. Martin A, Booth JN, Laird Y, Sproule J, Reilly JJ, Saunders DH. Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 2;3(3):CD009728. doi: 10.1002/14651858.CD009728.pub4. PMID: 29499084; PMCID: PMC5865125.
8. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE, Fraser H, Olajide J, Murphy M, Velho RM, O'Malley C, Azevedo LB, Ells LJ, Metzendorf MI, Rees K. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 22;6(6):CD012691. doi: 10.1002/14651858.CD012691. PMID: 28639320; PMCID: PMC6481371.
9. Нетребенко О.К. Влияние питания на развитие мозга // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2008. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-pitaniya-na-razvitie-mozga (дата обращения: 07.09.2023).
10. Астарханова Нурият Раджабовна, Багандов Магомед-Камиль Ибрагимович Аспекты формирования здорового образа жизни у подростков в учебно-воспитательном процессе // Известия ДГПУ. Психолого-педагогические науки. 2017. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/aspekty-formirovaniya-zdorovogo-obraza-zhizni-u-podrostkov-v-uchebno-vospitatelnom-protsesse (дата обращения: 07.09.2023).

РАЗРАБОТКА ОНЛАЙН-ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ И ИХ РОДИТЕЛЕЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Гайнуллина Д.К.[1]

1. Ассистент

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день не существует аналогов данной онлайн платформы. В ходе проведенного анализа авторам не удалось обнаружить сайты с подобными параметрами. Существуют сайты с поверхностной информацией о стоматологических заболеваниях. Данная интернет-платформа будет нести в себе подробную характеристику на стоматологическую тематику по возрастным периодам в доступном формате для детей и их родителей. Помимо информации, будет обратная связь для родителей, где они смогут задавать интересующие их вопросы, консультироваться. На стоматологическом приеме врач стоматолог не может дать информацию в полном объеме, так как он ограничен по времени. Благодаря данной онлайн-платформе будет возможность изучить информацию на стоматологическую тематику в полном объеме, что повысит уровень знаний у населения, тем самым снизит распространенность стоматологических заболеваний.

Актуальность. На сегодняшний день актуальность проблемы высокого распространения и активности кариеса остается популярной. По данным Росстата, около 90% детского населения имеют высокую кариесогенную ситуацию полости рта. Высокая заболеваемость кариесом зубов среди детей характеризует проблему профилактики стоматологических нозологий как основную в стоматологии. Очевидно, что данное направление приоритетное, так как «предотвращать легче, чем лечить». По данным медико-социального исследования, а именно, анкетирования врачей-стоматологов и родителей пациентов о проблемах создания программы индивидуальной гигиены рта, выявлено, что у 85,5% врачей-стоматологов детских возникают определенные трудности при обучении пациента и их родителей гигиеническим навыкам (неконтактность ребенка, недостаток времени на клиническом приеме, отсутствие интереса у родителей). Родители пациентов (75,3%) отмечают отсутствие достаточной информации после приема врача-стоматолога детского о средствах и методах профилактики стоматологических заболеваний. Большинство родителей (94,2%) также отмечают частоту обращения к информационным ресурсам сети интернет для получения дополнительной информации о стоматологических болезнях у детей.

Научная новизна. Существует огромное количество интернет-ресурсов, где можно найти информацию о том или ином стоматологическом заболевании, но до сих пор нет интернет-ресурса, где был бы объединен весь необходимый материал, разработанный на доступном для пациентов языке и выполненный профессионалами. В результате нашей работы создан информационный сайт «Зубки маленьких пациентов» с тематическими видеоматериалами, содержащий информацию о стоматологических заболеваниях детей от момента рождения до 17 лет жизни ребенка.

Данная интернет-платформа позволяет повысить уровень знаний родителей о стоматологических заболеваниях и средствах их профилактики, а также сформировать навыки и привычку гигиенических мероприятий у детей в зависимости от их возраста.

Целью работы, социально-экономическим значением проекта является повышение уровня знаний родителей о стоматологических заболеваниях и средствах их профилактики.

Конкретной **задачей** в рамках проблемы, на решение которой направлен проект, является сформировать навыки и привычку гигиенических мероприятий у детей в зависимости от их возраста.

Материалом служит информационный сайт для пациентов, доступ к которому будет осуществляться через стоматологические медицинские организации детского профиля Республики Татарстан. Сайт состоит из главной страницы с тематическими блоками информации по стоматологической заболеваемости у пациентов в зависимости от возраста: 0-1 год, 1-2 года, 3-5 лет, 6-11 лет, 12-17 лет. В информационных блоках содержится информация в виде видео роликов продолжительностью пять минут, методических рекомендаций, выгрузка которых возможна в формате pdf; для самых маленьких информация будет в игровой форме в виде игр, раскрасок, мультфильмов.

Потенциальными заказчиками являются стоматологические медицинские организации. Модель предполагает, что оба участника процесса будут ИП или юридические лица. Юридические лица – стоматологические медицинские организации, которым будет за установленную стоимость продана подписка на определенное количество логинов (участников) на один месяц с возможностью продления времени пользования. Юридические лица (стоматологические медицинские организации) далее по своему усмотрению могут распоряжаться определенным количеством логинов. Прямое взаимодействие между разработчиками проекта и конечными потребителями (родители и пациенты детского возраста) будет осуществляться только в консультативной форме на онлайн-платформе. По своему технологическому направлению, это образовательный продукт для родителей и их детей в виде IT-технологии, внедренный в деятельность практического здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конечным результатом проекта является информационный сайт «Зубки маленьких пациентов» с тематическими видеоматериалами, содержащий информацию по стоматологической заболеваемости от момента рождения до 17 лет жизни ребенка. Потенциальными заказчиками являются стоматологические медицинские организации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Белолюбская, М. В. Разработка структуры веб-сайта для сопровождения образовательной деятельности / М. В. Белолюбская // Научный электронный журнал Меридиан. – 2021. – № 5(58). – С. 213-215. – EDN HHKQHM.
2. Алаудинов, Б. Р. Разработка веб-сайта, основные этапы разработки / Б. Р. Алаудинов, М. С. Шахбазова // Развитие современной науки и технологий в условиях трансформационных процессов : Сборник материалов VII Международной научно-практической конференции, Москва, 07 декабря 2022 года. – Санкт-Петербург: Печатный цех, 2022. – С. 18-22. – EDN ZLZMTF.
3. Красноперова, М. С. Профилактика стоматологических заболеваний у детей / М. С. Красноперова, Н. А. Красноперова // Медработник дошкольного образовательного учреждения. – 2020. – № 3. – С. 19-25. – EDN GBRPRL.

4. Павлова, С. П. Профилактика стоматологических заболеваний в общей врачебной практике как часть профилактической деятельности семейного врача / С. П. Павлова, А. Л. Дорофеев, А. Э. Клиншов // Новые технологии в терапии и профилактической медицине : материалы Дальневосточной научно-практической конференции с международным участием, Хабаровск, 05 декабря 2012 года / Министерство здравоохранения Хабаровского края Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ; ответственные редакторы Н. В. Воронина, А. Л. Дорофеев, В. А. Добрых. – Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2012. – С. 86-89. – EDN QKLDLY.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ «МАРШРУТ-Д»

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Гарифуллин Т.Ю.[1], Авдеева М.В.[2]

1. Аспирант;
2. Доктор медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

Цель проекта: повышение доступности, качества и эффективности медицинской помощи при диспансеризации определенных групп взрослого населения с помощью внедрения современных компьютерных технологий.

Задачи проекта:

1. Разработать компьютерную программу, обеспечивающую автоматизированный подбор маршрута диспансеризации с учетом загруженности диагностических кабинетов и необходимого объема исследований по индивидуальной половозрастной программе;
2. Устранить производственные потери в виде ожидания, лишних перемещений, перепроизводства, избыточных запасов при прохождении лабораторно-инструментальных исследований на первом этапе диспансеризации определенных групп взрослого населения;
3. Сократить время протекания процесса, а также время получения результатов лабораторно-инструментальных исследований за счет использования технологии автоматизированного подбора маршрута диспансеризации с учетом загруженности кабинетов и объема исследований по индивидуальной половозрастной программе;
4. Минимизировать количество визитов в поликлинику для прохождения «полного цикла» диспансеризации в соответствии с индивидуальной половозрастной программой;
5. Улучшить координационное взаимодействие между различными структурными подразделениями лечебно-профилактических учреждений, задействованными в проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Актуальность. Хронометражные исследования показали, что время протекания процесса прохождения диспансеризации достигает 11979,4 ± 162,3 сек. (≈ 3,3 часа). Из них 49,8% – потери времени на ожидание в очереди и только 50,2% – время создания потока ценности. Среднее количество визитов пациента в поликлинику, необходимых для прохождения «полного» цикла программы диспансеризации, достигает 6-7. При этом имеются производственные потери в виде ожидания, лишних перемещений, перепроизводства, из-

быточных запасов. Длительное время и высокая частота визитов в поликлинику способствуют отказу пациентов от завершения комплексного обследования.

Технология. Для устранения производственных потерь, сокращения сроков прохождения диспансеризации, сокращения времени протекания процесса необходимо усовершенствовать технологический подход к организации лабораторно-инструментальных исследований. Для этого разработана компьютерная программа для ЭВМ «Маршрут-Д», позволяющая упростить процедуру записи пациентов на различные лабораторно-диагностические исследования, входящие в программу обследования по Приказу Минздрава России от 27 апреля 2021 года №404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Для реализации проекта используются современные информационные, компьютерные и медицинские технологии, а также облачное хранилище данных.

Результат. По итогам реализации проекта процесс маршрутизации пациента при диспансеризации предстал в следующем виде:

- регистрация пациента в медицинской информационной системе;
- автоматизированный подбор маршрута диспансеризации в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России от 27 апреля 2021 года №404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» и с учетом загруженности диагностических кабинетов и необходимого объема исследований по индивидуальной половозрастной программе;
- обследование пациента в соответствии с подобранным маршрутом, составленным программой для ЭВН «Маршрут-Д» в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России от 27 апреля 2021 года №404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Пациент успевает пройти все необходимые лабораторные и инструментальные исследования в строго определенном порядке и в заданный интервал времени за один час в течение одного дня;
- составление отчетов и статистическая обработка полученных данных. Результаты обследования будут храниться в системе, что позволит лечащему врачу при необходимости составить дальнейший план действий и назначить более углубленное обследование.

Реализация проекта и внедрение в практическое здравоохранение позволит повысить качество, доступность и эффективность диспансеризации определенных групп взрослого населения, повысить уровень удовлетворенности населения первичной медико-санитарной помощью, минимизировать затраты времени на прохождение диспансеризации, устранить производственные потери в лечебно-профилактических учреждениях первичного звена здравоохранения.

Научно-техническая новизна проекта заключается в разработке новой компьютерной программы для ЭВМ, позволяющей в автоматическом режиме выстроить оптимальную последовательность прохождения лабораторных и инструментальных обследований с учетом загруженности диагностических кабинетов и необходимого объема исследований по индивидуальной половозрастной программе.

Разработанная компьютерная программа позволяет управлять записью пациентов на лабораторные и инструментальные исследования первого этапа диспансеризации определенных групп взрослого населения и может быть рекомендована в качестве типового модуля любой медицинской информационной системы, используемой в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ.

Уникальность проекта заключается в использовании данных о состоянии здоровья пациента из его амбулаторной карты для создания индивидуального маршрута диспансеризации с учетом потенциальных рисков для здоровья. Кроме того, маршрутизация пациентов осуществляется с помощью системы автоматического управления очередью, что значительно ускоряет процесс и уменьшает время ожидания пациентов. Предлагаемый подход к организации обследования при диспансеризации позволяет значительно повысить эффективность процесса, снизить нагрузку на персонал, повысить качество и доступность первичной медико-санитарной помощи.

Опыт научно-технической деятельности. Реализация настоящего проекта является первым опытом участия заявителя в научно-технической деятельности.

Информация об охраноспособности результатов научно-технической деятельности. Просмотрена патентно-информационная литература по 8 странам: Россия, Великобритания, Германия, США, Франция, Япония, Швейцария, Испания с 1995 года. Тема проекта является охраноспособной, так как планируется разработка и регистрация программы для ЭВМ «Маршрут-Д».

План реализации проекта с указанием методов и(или) инструментов реализации проекта:

- анализ текущего состояния маршрутизации пациентов при прохождении диспансеризации;
- разработка списка требований к новой системе маршрутизации;
- определение цели и задач, которые должна решать новая система;
- разработка концепции новой системы маршрутизации пациентов с учетом требований и цели;
- разработка программного обеспечения для системы маршрутизации пациентов;
- тестирование системы;
- внедрение системы: обучение сотрудников лечебно-профилактического учреждения работе с программой для ЭВМ «Маршрут-Д»;
- обеспечение технической поддержки системы маршрутизации пациентов, проведение аудита и анализ результатов работы системы.

Оценка рынка. В 175 государственных медицинских организациях Санкт-Петербурга установлены медицинские информационные системы 16 разработчиков. В настоящее время на рынке медицинских услуг Санкт-Петербурга наибольшим спросом пользуются медицинские информационные системы следующих разработчиков: ООО «Интеллектуальные решения», ЗАО «СП.Арм», ООО «Смарт Дельта Системс», ООО «Виста», ООО «Виста-мед», ООО «Коста», ООО «Облачная медицина», ООО «Решение-Софт», ООО «Решение», ООО «Самсон групп» – операторы медсистем qMS, «Ариадна», «Самсон», «Эконбол 3», «Виста-мед», «Авиценна» и другие.

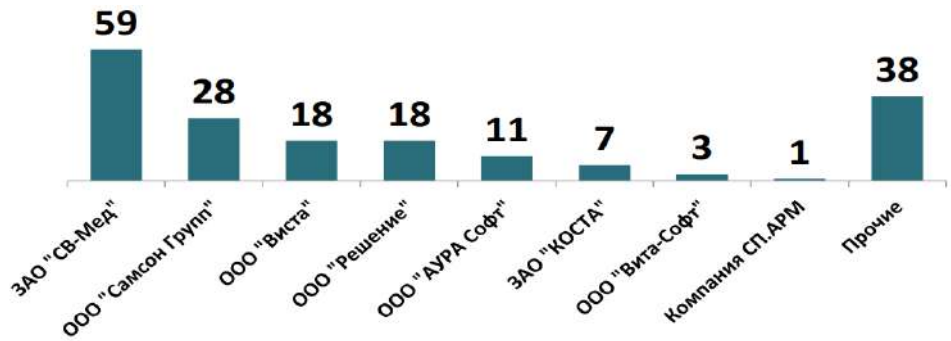


Рисунок 1 — Медицинские информационные системы Санкт-Петербурга

Следует отметить, что все медицинские информационные системы, используемые в государственном секторе здравоохранения Санкт-Петербурга, включают функциональный модуль «диспансеризация». При этом имеется возможность печати направлений на исследования и маршрутных листов; формирования электронной документации, записи в кабинет медицинской профилактики и т.д. Однако имеющиеся технические возможности существующих программных модулей «Диспансеризация» не позволяют осуществлять автоматизированный подбор маршрута диспансеризации с учетом загруженности диагностических кабинетов и необходимого объема исследований по индивидуальной половозрастной программе. Таким образом, компьютерная программа «Маршрутизация пациентов при прохождении диспансеризации с использованием программы для ЭВМ «Маршрут-Д»» имеет большой потенциал и может привлечь инвесторов.

Финансовый план проекта:

- разработка программы для ЭВМ «Маршрут-Д» – 70 000 рублей;
- обучение сотрудников медицинской организации работе с программой для ЭВМ «Маршрут-Д» − 5000 рублей;
- приобретение оборудования для работы с программой для ЭВМ «Маршрут-Д» – 20 000 рублей;
- рекламные материалы о внедрении маршрутизации пациентов − 5 000 рублей;

Информация об апробации полученных результатов.

После внедрения улучшений и оптимизации процесса общая длительность прохождения диспансеризации сократилась до одного часа, а число визитов в поликлинику уменьшилось до одного посещения. Во время визита в поликлинику можно пройти весь комплекс обследований согласно индивидуальной половозрастной программе, сдать анализы (забор крови, кал на скрытую кровь), пройти осмотр врача-терапевта и получить профилактическое консультирование. Для анализа результатов внедрения бережливых технологий в процесс диспансеризации определенных групп взрослого населения поведена оценка ключевых индикаторов до и после реализации проекта по улучшению. Оптимизации процесса прохождения диспансеризации женщинами способствовала сокращению времени протекания процесса в 2,2 раза (с 11979,4 ± 162,3 сек. до 5574,7 ± 122,5 сек.; t = 55,5; p = 0,0001). Оптимизации процесса прохождения диспансеризации мужчинами способствовала сокращению времени протекания процесса в 2,4 раза (с 9054,6 ± 158,1 сек. до 3834,4 ± 110,3 сек.; t = 102,77; p = 0,0001). Время добавления ценности в процессе диспансеризации у женщин возросло с 50,19 ± 2,61% до 90,35 ± 1,26%; t = 60,3; p = 0,0001). Время добавления ценности в процессе диспансеризации у мужчин возросло с 50,51 ± 1,1% до 90,18 ± 0,9%; t = 143,7; p = 0,0001). Среднее количество визитов женщин в поликлинику для прохождения диспансеризации сократилось с 6,21 ± 0,85 до 1,63 ± 0,49 посещений (t = 15,7; p = 0,0001). Среднее количество визитов мужчин в поликлинику для прохождения диспансеризации сократилось с 5,13 ± 0,74 до 1,52 ± 0,56 посещений (t = 4,25; p = 0,0001).

Сроки окупаемости проекта. Формула расчета срока окупаемости проекта:

$$\text{Срококупаемости} = \frac{\text{Размервложений}}{\text{Чистаягодоваяприбыль}} = x = \frac{100000}{10500} = 1\text{год}$$

Инвестиции в проект составляют 100 тысяч рублей. Продажа компьютерной программы для ЭВМ «Маршрут-Д» по стоимости 111500 рублей позволит полностью окупить проект при объеме продаж 13 штук. С учетом того, что в Санкт-Петербурге на рынке медицинских информационных систем активно работают 15 производителей, продав им товар, можно окупить проект за 1 год.

Таблица 1. Примерные расчеты по окупаемости проекта

Количество единиц товара	Постоянные затраты (руб.)	Переменные затраты (руб.)	Итоговая сумма затрат (руб.)	Общий доход (руб.)	Прибыль (руб.)
1	10 000	1500	11 500	10 000	-1500
2	10 000	3000	13 000	20 000	7000
3	10 000	4500	14 500	30 000	15 500
4	10 000	6000	16 000	40 000	24 000
5	10 000	7500	17 500	50 000	32 500
6	10 000	9000	19 000	60 000	41 000
7	10 000	10 500	20 500	70 000	49 500
8	10 000	12 000	22 000	80 000	58 000
9	10 000	13 500	23 500	90 000	66 500
10	10 000	15 000	25 000	100 000	75 000
11	10 000	16 500	26 500	110 000	83 500
12	10 000	18 000	28 000	120 000	92 000
13	10 000	19 500	29 500	130 000	100 500

Информация об участии участника конкурса в иных конкурсах, о наличии потенциальных инвесторов проекта, патентов: в иных конкурсах с данным проектом участия не принимал, потенциальных инвесторов не имею.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для устранения производственных потерь, сокращения сроков прохождения диспансеризации, сокращения времени протекания процесса необходимо усовершенствовать технологический подход к организации лабораторно-инструментальных исследований. Для этого разработана компьютерная программа для ЭВМ «Маршрут-Д», позволяющая упростить процедуру записи пациентов на различные лабораторно-диагностические исследования, входящие в программу обследования по Приказу Минздрава России от 27 апреля 2021 года № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Для реализации проекта используются современные информационные, компьютерные и медицинские технологии, а также облачное хранилище данных. По итогам реализации проекта процесс маршрутизации пациента при диспансеризации предстал в следующем виде:

- регистрация пациента в медицинской информационной системе;
- автоматизированный подбор маршрута диспансеризации в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России от 27 апреля 2021 года №404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» и с учетом загруженности диагностических кабинетов и необходимого объема исследований по индивидуальной половозрастной программе;
- обследование пациента в соответствии с подобранным маршрутом, составленным программой для ЭВН «Маршрут-Д» в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России от 27 апреля 2021 года №404н «Об утверждении Порядка проведения

профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Пациент успевает пройти все необходимые лабораторные и инструментальные исследования в строго определенном порядке и в заданный интервал времени за один час в течение одного дня;

- составление отчетов и статистическая обработка полученных данных. Результаты обследования будут храниться в системе, что позволит лечащему врачу при необходимости составить дальнейший план действий и назначить более углубленное обследование.

С учетом того, что в Санкт-Петербурге на рынке медицинских информационных систем активно работают 15 производителей, продав им товар, можно окупить проект за один год.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Команенко А.А., Авдеева М.В., Филатов В.Н., Гарифуллин Т.Ю. Организационно-методические основы предварительного анализа деятельности амбулаторно-поликлинического учреждения на старте реализации проекта «Бережливая поликлиника» // Менеджер здравоохранения. – 2019. – №2. – С.23 – 31.
2. Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В. Возможности современных телемедицинских технологий в управлении ресурсами здравоохранения и улучшении общественного здоровья // Сб. материалов научно-практической конференции «Мечниковские чтения». – СПб., 2019. – С.286 – 287.
3. Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В., Панов В.П., Филатов В.Н. Направления и методы совершенствования деятельности регистратуры при реализации проекта «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» [Электронный ресурс] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2020. – Т. 66, № 3. – URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/ 1164/27/lang,ru/. – DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-3-3
4. Команенко А.А., Авдеева М.В., Гарифуллин Т.Ю., Филатов В.Н. Направления и методы совершенствования деятельности врача-терапевта участкового при реализации проекта «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» [Электронный ресурс] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2020. – Т. 66, № 4. – URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1181/27/lang,ru/. – DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-4-5
5. Авдеева М.В., Филатов В.Н., Панов В.П., Ризаханова О.А., Гарифуллин Т.Ю. «Развитие первичного звена здравоохранения на основе принципов «Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» // Учебно-методическое пособие. – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. – 60 с.
6. Команенко А.А., Авдеева М.В., Гарифуллин Т.Ю., Филатов В.Н. Применение бережливых технологий для оптимизации онкологического скрининга при диспансеризации определённых групп взрослого населения. Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т.6, № 6-2. – С. 145 − 153. https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.6-2.15
7. Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В., Филатов В.Н., Хурцилава О.Г., Ченцов Д.В., Сонин А.С. Проблемы и перспективы развития первичной медико-санитарной помощи Санкт-Петербурга по результатам экспертной оценки деятельности главных врачей поликлиник, использующих бережливые технологии для совершенствования амбулаторно-поликлинической службы. Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 5. – С. 21 − 27.

8. Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В., Панов В.П., Филатов В.Н., Хурцилава О.Г., Аликбаев Т.З. Применение организационных технологий бережливого производства для оптимизации процесса вакцинации взрослого населения против COVID-19. Здравоохранение Российской Федерации. – 2023. – Т. 67, № 1. – С. 14 − 22. − https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-1-14-22
9. Т.Ю. Гарифуллин, М.В. Авдеева, В.Н. Филатов, Г.Н. Мариничева, А.А. Команенко Совершенствование процесса диспансеризации на основе бережливых технологий в условиях городской поликлиники. Профилактическая медицина. – 2023. − Т. 26, № 3. – С. 31 – 39. − https://doi.org/10.17116/profmed20232603131

РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ ТРАВМ

Организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный университет»

Проектная команда: Довудов Ш.С.[1], Мугутдинова Х.А.[2], Рабаданова Р.М.[3], Рагимов Т.Т.[4], Довудов С.С.[5]

1. Студент лечебное дело;
2. Студентка 4 курса, лечебное дело;
3. Кандидат экономических наук, доцент кафедры информационных технологий и моделирования экономических процессов факультета информатики и информационных технологий;
4. Студент 4 курса, факультет информатики и информационных технологий;
5. Студент 1 курса, факультет информатики и информационных технологий.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Профессиональные травмы спортсменов являются неотъемлемой частью спортивной деятельности, особенно в контексте высокого уровня соревновательного спорта. Спортивный травматизм – это результат несчастных случаев, возникающих при самостоятельном занятии спортом или под руководством тренера. Вариации в статистических данных объясняются зависимостью между уровнем травматичности определенного вида спорта и квалификацией участников. Учитывая, что эти данные относятся только к тем спортсменам, которые обращаются за медицинской помощью или консультацией, действительное количество пострадавших от травм значительно превышает указанное число: примерно каждый пятый спортсмен подвергается травмам. А если учесть обычные кровоподтеки и ссадины, свойственные многим видам спорта, этот показатель может достигать 50%. Он прямопропорционален конкретному виду спорта.

Для поддержки нашего исследования нами был проведен опрос среди спортсменов и студентов. Сначала мы распространили анкеты среди спортсменов, проходящих программы восстановления в различных реабилитационных центрах. Опрос включал вопросы о необходимости такого приложения, потребностях спортсменов в процессе реабилитации, их ожиданиях от такого приложения, а также оценивались различные функции и возможности приложения.

Кроме того, мы провели опрос среди студентов, чтобы получить их мнение о том, какое приложение для реабилитации после спортивных травм было бы наиболее привлекательным и полезным. В опросе студентам задавались вопросы о том, как они представляют себе идеальное приложение, занимаются ли они домашними физическими упражнениями, а также оценку своей заинтересованности в использовании такого приложения.

Данные авторов различаются, что связано как с различными подходами в определении спортивной травмы, так и с отличиями в методиках ее подсчета. В 2007 г. Национальная университетская спортивная ассоциация (National Collegiate Athletic Association – NCAA)

представила данные о 182 тыс. повреждений – это более чем миллион спортивных отчетов за 16-летний период времени (1988/1989 – 2003/2004).

Информации по исследуемому показателю в русскоязычной литературе недостаточно, и она несколько устаревшая. Так, по данным российских авторов за 1965 год, среднее число травм в то время составляло 4,7 на 1000 спортсменов.

По данным Национального совета безопасности (НСБ), в 2022 году на тренажерах произошло около 445 642 травм, больше всего в любой категории спорта и отдыха.

Таблица 1 — Спортивные травмы по количеству травм, 2022 год, США.

	15-24 лет	**24-65 лет**
Баскетбол	143 773	57 413
Футбол	100 760	18 527
Тренажеры	91 013	229 640

Длительные периоды интенсивных нагрузок и чрезмерный объем тренировок приводят к травматизации и появлению посттравматических заболеваний. Проблема травмирования, особенно восстановления спортсменов после травм, является актуальной на протяжении всей истории развития спорта и медицины.

Каждая возрастная группа имеет свои особенности в строении и функциях органов и систем, которые изменяются под влиянием физических нагрузок и тренировок. Постоянные физические нагрузки, интенсивная соревновательная деятельность, нарушение устойчивости организма и воздействие факторов окружающей среды сильно ограничивают возможности восстановления спортсменов. Сегодня известно, что спортсмены очень часто сталкиваются с различными патологическими процессами, такими как травмы и заболевания опорно-двигательной системы, заболевания дыхательной системы и другие.

Отсутствие или недостаточная реабилитация может привести к прогрессированию патологических процессов, временной нетрудоспособности и даже инвалидности. Реабилитация должна направляться на предотвращение повторных травм и возобновление тренировок в посттравматическом периоде. Применение комплекса лечебно-реабилитационных мер позволяет расширить двигательный режим, снизить последствия недостаточной активности и ускорить процессы восстановления и приспособления к физическим нагрузкам.

Одной из самых больших и перспективных отраслей в мире является рынок спортивных информационных технологий и товаров. Его общий объем на сегодняшний день составляет около 100 миллиардов долларов США. К 2026 году ведущие спортивные клубы будут осуществлять программы на основе стратегии цифровой трансформации. Кроме того, спортивные федерации сотрудничают с научными центрами, занимающимися разработкой спортивной медицины и нейротехнологий.

В результате слияния спорта и развлечений возникло новое и перспективное направление, известное как «sportainment» – сочетание спорта и развлечений.

Реабилитация после спортивных травм является важным этапом в жизни спортсменов, влияющим на их успех и долгосрочную производительность. Однако, сейчас существует нехватка эффективных технологий, способных помочь спортсменам в восстановлении после травм и большое желание самостоятельно заниматься реабилитацией, не посещая специализированные центры.

Именно здесь вопрос актуальности разработки мобильного приложения для реабилитации спортсменов после травм становится неотъемлемым и востребованным

Многие спортсмены сталкиваются с продолжительными периодами восстановления, обусловленными недостаточно интенсивными и индивидуальными программами реабилитации. Приложение предлагает новый подход к реабилитации после спортивных травм, комбинируя передовые технологии с научными исследованиями и экспертными знаниями в области спортоведения и медицины. Путем персонализации программ восстановления и контроля за выполнением упражнений, мобильное приложение помогает спортсменам активно участвовать в своем процессе реабилитации, сокращая время восстановления и повышая его эффективность.

Ожидается, что разработка и успешная реализация этого приложения приведут к значительному увеличению эффективности и скорости реабилитации спортсменов после травм, так как с нашим приложением спортсмены могут выполнять реабилитационные программы, находясь вне реабилитационных центров в удобное для них время. Кроме того, разработка и внедрение мобильного приложения может значительно снизить затраты на реабилитацию и улучшить доступность услуг специалистов. Вместо дорогостоящих индивидуальных сеансов реабилитации, спортсмены могут получать персонализированные рекомендации и программы восстановления через мобильное приложение, экономя время и ресурсы.

Научная новизна заключается в создании мобильного приложения, которое предоставляет реабилитационные программы и инструменты специально для спортсменов, помогая им восстановиться после повреждений.

Несомненно, настоящие инновации в области реабилитационных приложений играют важную роль в повышении эффективности и результативности процесса восстановления пациентов. Существуют приложения, специально разработанные для реабилитации после инсульта или для лиц с дыхательными заболеваниями, предоставляющие индивидуализированные программы, наблюдение за прогрессом и мотивационную поддержку. Однако, к сожалению, пока что отсутствуют аналогичные решения, нацеленные на реабилитацию спортсменов после спортивных травм.

Травмы, связанные с активным физическим стилем жизни, имеют свои уникальные особенности и требуют индивидуального подхода к реабилитации, включая восстановление силы, гибкости и координации. Разработка и реализация специализированного приложения для спортсменов в период реабилитации является важной и недостающей составляющей в здравоохранении. Такое приложение будет способствовать более эффективной и успешной реабилитации спортсменов после травм и поможет им вернуться к активной спортивной деятельности в кратчайшие сроки. Оно представляет собой инновационное решение, объединяющее последние достижения в научных исследованиях, персонализированный подход и использование передовых технологий для эффективной реабилитации спортсменов. Одной из главных научных ценностей проекта является интеграция научных данных и эмпирических знаний в разработку реабилитационных программ. Еще одной значимой особенностью проекта является персонализированный подход к реабилитации. Мы учитываем индивидуальные особенности каждого спортсмена, такие как его физическую активность, возраст, а также конкретную травму. Это помогает определить оптимальные упражнения, интенсивность тренировок,прогресс реабилитации и повысить повысить комплаентность среди спортсменов.

Цель проекта – предоставление спортсменам персонализированных планов реабилитации и программ тренировок, которые могут помочь им восстановиться и возвратиться к спортивным занятиям после серьезных травм и вернуться к активной спортивной деятель-

ности, находясь в амбулаторных условиях с минимальными посещениями реабилитационных центров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разрабатываемое приложение представляет собой уникальный инструмент, который позволяет реализовать достижения и преимущества доказательной медицины в

практической сфере для любого нуждающегося спортсмена. Последующая реализация приложения предполагает возможность его использования на базах государственных и частных медицинских учреждений, а также в частном порядке.

В результате разработки и реализации данного приложения для спортсменов в период реабилитации после травмы, мы осознали важность такого инструмента для оптимального и эффективного восстановления спортсменов. Оно предоставляет персонализированный план тренировок, мониторинг прогресса, рекомендации по восстановлению, социальное взаимодействие и диагностические тесты.

С использованием этого приложения, спортсмены могут систематически отслеживать свои тренировки, прогресс восстановления, а также получать полезные рекомендации от специалистов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. T.A.H. Järvinen, T.L.N. Järvinen, M. Kääriäinen, et al.Muscle injuries: Optimising recovery
2. F.A. Engel, A. Ackermann, H. Chtourou, B. Sperlich. High-intensity interval training performed by young athletes: A systematic review and meta-analysis
3. S. Morrison, P. Ward, G.R. duManoir. Energy system development and load management through the rehabilitation and return to play process
4. N.D. Rynecki, B.L. Siracuse, J.A. Ippolito, K.S. Beebe. Injuries sustained during high-intensity interval training: Are modern fitness trends contributing to increased injury rates?
5. Blanch P, Gabbett TJ. Has the athlete trained enough to return to play safely. The acute: Chronic workload ratio permits clinicians to quantify a player's risk of subsequent injury. Br J Sports Med. 2016;50:471–5
6. Shrier I. The strategic assessment of risk and risk tolerance (StARRT) framework for return to play decision making. Br J Sports Med. 2015;49:1311–5.
7. Drew MK, Finch CF. The relationship between training load and injury, illness and soreness: A systematic and literature review. Sports Med. 2016;46:861–83.
8. Комплексная система восстановления спортсменов в условиях тренировочных мероприятий, соревнований и дистанционной подготовки с использованием мобильных технологий. / Ф.А. Иорданская. М.: Спорт, 2021. 112 с
9. Сущенко В.П., Намазов А.К., Евсеев В.В. Здоровье – сберегающий вектор физического воспитания // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2017. №1. С. 366-372.
10. Спортивная медицина: справочник для врачей и тренеров. – М.: «Человек», 2013. – 328 с.
11. Мазур А.И. // М-лы междунар. науч.-практ. конф. «Физическая культура и спорт в современном обществе», посвящ. бО-летию образования СГАФКСТ (сб. науч. статей). Ч.2. – Смоленск, 2010. – С. 132.

12. Федотченко А.А. Комплексное использование физических лечебных факторов, лекарственных средств, лечебной физкультуры и массажа. – Сибирский медицинский журнал. – 2014.
13. Dhillon, Himmat; Dhilllon, Sidak; Dhillon, MandeepS (2017). Current concepts in sports injury rehabilitation. Indian Journal of Orthopaedics, 51(5), 529–. doi:10.4103/ortho.IJOrtho_226_17
14. Bäcker, H.C., Wu, C.H., Schulz, M.R.G. et al. App-based rehabilitation program after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. Arch Orthop Trauma Surg 141, 1575–1582 (2021).
15. Foissey C. et al. Self-rehabilitation guided by a mobile application after anterior cruciate ligament reconstruction leads to improved early motion and less pain //Arthroscopy, sports medicine, and rehabilitation. – 2021. – Т. 3. – №. 5. – С. e1457-e1464.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КАЖДОМУ НЕФРОЛОГИЧЕСКОМУ ПАЦИЕНТУ – ТЕЛЕПОДДЕРЖКА И ТЕЛЕРЕАБИЛИТАЦИЯ

Проектная команда: Дорофеева Е.Г., Виноградов В.Е., Иванова Е.С.[1], Бердинский В.А., Виноградова Т.Э., Котенко Е.Э.[2], Каргальская И.Г.

1. Кандидат медицинских наук
2. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия Covid-19 заставила в кратчайшие сроки обеспечить доступную помощь и непрерывную связь с пациентами нефрологического профиля. В марте 2020 года работа Теленефроцентра начиналась как колл-центр, когда любой пациент мог позвонить, задать вопросы по состоянию, по лечению, изменению иммуносупрессивной терапии, госпитализации.

Система представляет собой многоплановую информационную базу, позволяющую собирать данные о самочувствии пациента за пределами медицинского учреждения. Под дистанционным наблюдением находятся более 500 пациентов после трансплантации почки, 145 пациентов на перитонеальном диализе, более 100 пациентов на гемодиализе, более 300 пациентов на додиализных стадиях ХБП. Система дает врачу возможность корректировать назначение препаратов, в кратчайшие сроки реагировать на проблемы пациентов, а также задать правильный алгоритм поведения в критической ситуации. Мониторинг основывается на опросниках, на вопросы которых пациент отвечает по расписанию, заданному врачом. Анкета содержит набор симптомов, которые пациент выбирает с учетом интенсивности цвета. Совокупность ответов образует «тепловую карту» самочувствия, при взгляде на которую врач дистанционно определяет, есть ли у пациента проблемы и какие именно. Таким образом, врач обоснованно принимает решения о дальнейшем лечении.

Работа в Теленефроцентре осуществляется со следующими группами пациентов – пациенты после трансплантации почки, пациенты на перитонеальном и программном гемодиализе, пациенты на консервативно-курабельных стадиях ХБП, пациенты, находящиеся в листе ожидания трансплантации почки. Начав наблюдение в Теленефроцентре, пациенту высылаются электронные материалы в рамках школ и тренингов, дневник питания, оценка психологического состояния, формируется расписание приема лекарственной терапии, освещаются вопросы физической активности и онлайн-трансляции. Наблюдение за пациентом осуществляется в виде тепловых карт, опросников, шкал состояния пациента.

Пациенты после трансплантации почки нуждаются в частом взаимодействии с врачом, особенно в ранний посттрансплантационный период, поскольку изменился их образ жизни, питание, лекарственная терапия, появилась необходимость регулярного контроля иммуносупрессивной терапии. Данные изменения могут вызывать и способствовать усилению тревожности. Для этой группы пациентов был разработан опросник, который включал в себя перечень некоторых симптомов, который помогает выявлять на амбулаторном этапе опасные для пациента состояния. Например, изменение мочеиспускания, которое встречается у четверти пациентов после пересадки почки. Отеки – как признак нарушения бессолевой диеты, не корректный прием кортикостероидов или появление белка в моче, которое говорит о дисфункции трансплантата. Опросник позволяет вести наблюдение, назначать терапию, определить тактику ведения пациента, амбулаторно или в стационаре. Ранняя диагно-

стика таких состояний позволяет своевременно начать лечение и предотвратить тяжелые осложнения после трансплантации почки.

Назначение реципиентам почечного трансплантата опросников по контролю за состоянием нервной системы и эмоционального фона (раздражительность, тремор, агрессия, бессонница) необходимо для диагностики нейротоксичносности ингибиторов кальцийневрина.

Для пациентов с ХБП 4-5 стадии на платформе Теленефроцентр имеется информация о всех видах заместительной почечной терапии, в том числе и о перитонеальном диализе. Помимо того, что в доступной форме изложена информация о самом методе, также имеются обучающие видео-уроки о проведении процедуры, правилах гигиены, осложнениях. Пациенты на ПД, которые наблюдаются в Теленефроцентре, проживают не только в г. Москве, но и в других удаленных городах, что также является одной из причин применения телемедицинских технологий и телепатронажа. У пациентов есть возможность передавать следующие необходимые для контроля данные: время заполнения и дренирования брюшной полости, продолжительность процедуры, количество обменов, вес, артериальное давление/пульс, фотографии диализата – как ранний маркер инфекционных осложнений, сигналы тревоги аппарата АПД.

Основными мотивами для подключения пациентов на перитонеальном диализе для удаленного наблюдения было снижение тревожности, повышение ответственности и приверженности к лечению пациентов, сохранения качества жизни и снижение инфекционных осложнений, проживающих в отдаленных регионах страны, обеспечивая при этом хорошие результаты лечения. Двусторонняя передача информации и возможность создания отчетов по проведенным процедурам ПД, создание онлайн-тренингов по проведению процедур перитонеального диализа также возможна для пациентов на ПД.

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа, также имеют большие возможности мониторинга в системе Теленефроцентр. Поскольку основное наблюдение за этой группой пациентов осуществляется врачами нефрологами в диализном центре, платформа позволяет быть на связи с пациентом, контролировать костно-минеральные нарушения и назначать противоанемическую терапию путем передачи лабораторных показателей, изменять дозы лекарственных препаратов, возможностью установить напоминание о приеме гипотензивной терапии или фосфор-связывающих препаратов.

Учитывая, что любое лечение включает не только медикаментозное, но и немедикаментозное лечение, важную роль играет составление и ведение пищевого дневника. На разных стадиях ХБП имеются свои особенности питания. Пациенты на додиализных стадиях должны соблюдать малобелковую диету, тогда, как пациентам на программном гемодиализе рекомендована высокобелковое и высококалорийное питание. Дневник питания помогает формировать правильные пищевые привычки для снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений, которые, при наличии нефрологической патологии, усугубляются неправильным питанием или несоблюдением диетических рекомендаций. Библиотека по питанию содержит не только уже выпущенные издания, но и видео-уроки. Для удобства пациентов материалы изложены в виде брошюр и видео-уроков, которые записаны врачом, осуществляющим наблюдение за пациентом.

Одним из частых вопросов нефрологических пациентов является возможность занятий спортом и поддержания физической активности. Каждое воскресенье у пациентов есть возможность удаленного подключения к онлайн занятиям по лечебной физической культуре с последующим назначением домашних заданий для закрепления результатов тренировки. Каждое занятие лечебной физкультурой длится 40 минут. Пациенты, подключенные к заня-

тиям по реабилитации, заранее были осмотрены врачом ФРМ и поделены на две группы по степени физической нагрузки.

В августе 2023 года был запущен пилотный проект по реабилитации пациентов в одном из московских центров гемодиализа. Данные занятия проходят два раза в неделю в специально оборудованном спортивном зале, который оснащен всем необходимым для занятий спортивным инвентарем. Все занятия лечебной физкультурой проводятся врачом ФРМ до подключения пациентов к процедуре гемодиализа. Наличие у пациентов регулярной легкой аэробной нагрузки улучшает качество жизни, а также приверженность пациентов к терапии, повышает выносливость и переносимость физических нагрузок.

Наблюдение за пациентами в листе ожидания почечного трансплантата включает в себя контроль показателей жизнедеятельности, основных лабораторных показателей, контроль пищевого дневника. Позволяет удаленно без присутствия пациента выявлять осложнения на ранней стадии. Система анкетирования о психологическом состоянии пациента позволяет выявить депрессию, снизить тревожность. Все назначаемые пациенту системы мониторинга направлены на повышение комплаентности пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента окончания пандемии пациентоориентированный сервис «Теленефроцентр» развился в рамках телереабилитации, наблюдения пациентов в листе ожидания трансплантации почки, а также нутритивной поддержки.

Создана уникальная библиотека пациента, которая включает не только текстовые рекомендации, но и видео-уроки с назначением домашних заданий для контроля полученных знаний. Помимо обучения пациентов, есть отдельный раздел для образования и контакта врачей. Врачи из других регионов, зарегистрированные в Теленефроцентре, могут получить консультацию врачей нефрологов Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки.

Создание цифровой экосистемы московского нефрологического кластера для оказания телеподдержки всем пациентам нефрологического профиля играет важную роль в повседневной жизни, как врачей, так и пациентов. Возможность получения качественной своевременной помощи позволяет осуществлять своевременный контроль состояния пациентов. Анкетирование, в том числе по оценке психологического состояния, позволяет на раннем этапе выявлять осложнения после коррекции иммуносупрессивной терапии и повышать приверженность пациентов к терапии. Проведение онлайн пациентских школ по модификации питания и физической активности снижает тревожность и улучшает настроение, формирует правильные пищевые привычки, а также повышает физическую активность. Данные выводы получены на основании еженедельного мониторинга дневников пациентов.

ПРОСВЕТИТЕЛЬСКИЙ БЛОГ «MEDTALK: МЕДИЦИНСКИЙ ПОДХОД К ЖИЗНИ»

Организация: ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Проектная команда: Дудник Е.Н.[1], Косенко Н.М., Никонов Д.В., Рулева О.А., Мордашко Я.О.

1. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Обилие информации в медиапространстве всецело поглотило цивилизованную часть населения. Социальные сети стали главным «рынком», на котором осуществляется торговля знаниями и непрофессиональными советами, а цена зависит от количества подписчиков в блоге, а не от их достоверности. Такой способ заработка подкупает по нескольким причинам. Во-первых, он снимает с продавца весь груз ответственности за предоставляемую информацию, поскольку ему нет необходимости общаться с покупателем вживую. Во-вторых, данных способ не подразумевает прикладывания особых усилий. Свою значимость можно доказать с помощью сертификата о прохождении двухнедельного курса от такого же сомнительного наставника. Это запускает «конвейер» мнимых экспертов, чьи советы могут оказаться смертельными, особенно, когда дело касается человеческого здоровья.

Популяризация культуры здоровья как базовой ценности и распространение здорового образа жизни (ЗОЖ) является одной из главных целей государственной политики, обозначенной Президентом Российской Федерации В.В. Путиным [1]. Выбор именно этой темы не случаен. По подсчетам Всемирной Организации здравоохранения, на 2018 год 71% смертей (41 миллион человек) во всем мире имели прямую связь с пагубным образом жизни [5]. При этом 15 миллионов людей умерли преждевременно, в возрасте от 30 до 69 лет. Здоровый образ жизни является необходимой мерой для предотвращения смертельных заболеваний людей всех возрастов, поэтому его популяризация и предоставление достоверной информации людям, заинтересованным в поддержании ЗОЖ так актуально в наши дни.

Существует большое количество общедоступных личных блогов, сайтов, журналов и приложений, через которые можно узнать информацию о своем здоровье. Однако они не проходят строгую проверку соответствия актуальным научным данным и медицинским рекомендациям. Нельзя исключать тот факт, что без подобного контроля, некоторые источники информации могут искажать представление людей о ЗОЖ. К примеру, в статье Международного журнала о расстройствах пищевого поведения исследователи продемонстрировали, что в 11 из 21 популярных блогах о ЗОЖ и правильном питании присутствовало негативное (вызывающее чувство вины) сообщение о еде.

Разработка концепции собственного просветительского блога студентами ПМГМУ имени И.М. Сеченова позволит рассказывать людям достоверные факты о ведении здорового образа жизни понятным языком. Вся информация будет предаваться проверке преподавателем или самим студентом с помощью тщательно исследованных источников (книг и научных статей). В таком случае пользу получает не только читатель блога. Для нас, студентов, данный проект является первой значимой ступенью в развитии социальной ответственности. Темы профессионализма, пропаганды ЗОЖ, социальных факторов здоровья и этики

должны преподаваться таким образом, чтобы помочь учащимся перейти от знаний к практике, приобретая необходимые навыки на протяжении всего медицинского образования. Студентам нужна возможность использовать знания для решения реальных проблем, чтобы в полной мере осознать значимость профессии врача для здоровья общества. Следовательно, студенты медицинских ВУЗов должны быть частью сообщества практиков, тесно сотрудничая со своими преподавателями и другими сотрудниками системы здравоохранения, которые разделяют общие интересы и желание развивать и продвигать концепцию социальной ответственности в той форме, которая окажет наибольшее положительное воздействие на благополучие общества.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Перед началом работы мы поставили цель и обозначили основные задачи для реализации нашей идеи, которые представлены ниже.

1. **Цель проекта**: создать информативный и авторитетный блог, предоставляющий точные и актуальные сведения о доказательной медицине, здоровом образе жизни, научных достижениях, современных методах предотвращения и лечения заболеваний.

2. **Целевая аудитория**: блог будет нацелен на широкую аудиторию всех возрастов, включая людей, интересующихся здоровьем, питанием и желающих вести здоровый образ жизни. Он также будет интересен студентам медицинских образовательных учреждений и специалистам в области здравоохранения.

3. **Контент**: блог будет предлагать разнообразный контент, включая статьи о последних исследованиях в медицине, обзоры клинических испытаний, «разоблачение» ложных представлений о здоровом образе жизни, советы по правильному питанию, рекомендации от профессоров и докторов медицины из различных кафедр ПМГМУ имени И.М. Сеченова. Темы будут охватывать широкий спектр заболеваний, профилактики, физической активности и психического благополучия. Информация будет преподноситься в формате статей оптимального объема, написанных доступным для широкой аудитории языком, образовательных видео, участниками которых будут студенты и преподаватели ПМГМУ имени И.М. Сеченова. Кроме того, будет происходить постоянное общение с аудиторией путем ответов на вопросы и работой над пожеланиями, оставленными в комментариях.

4. **Визуальный дизайн**: блог будет иметь профессиональный дизайн в минималистичном стиле, чтобы избежать визуального шума и соответствовать теме доказательной медицины. Будет использоваться читабельный шрифт, качественные изображения и удобная навигация для удовлетворения потребностей пользователей.

5. **Расширение аудитории**: для привлечения новых читателей будут использоваться социальные сети, электронная рассылка, реклама, а также постоянное обновление публикаций. Расширению аудитории будет способствовать сотрудничество с преподавателями, кандидатами и докторами медицинских, педагогических и психологических наук.

6. **Платформа для реализации блога**: Telegram. Написание статей, подкрепленных качественными и понятными схемами, изображениями и графиками, а также создание видеоконтента будет происходить в Telegram-канале. Его работа будет подкрепляться помощью Telegram-бота.

Telegram-каналы заняли лидирующие позиции практически сразу после их появления, в течение трех месяцев после запуска Telegram скачали один миллион раз. Платформа давно зарекомендовала себя доступностью, скоростью обработки данных, разнообразием графического продукта и полезными функциями, аналогов которых нет на других площадках. К тому же, Telegram-каналы хорошо адаптированы под коммерческое взаимодействие. Более

того, после признания экстремистскими на территории РФ таких платформ, как Instagram (упоминаемая здесь и далее социальная сеть Instagram запрещена на территории Российской Федерации на основании осуществления экстремистской деятельности.), Facebook (Упоминаемая здесь и далее социальная сеть Facebook запрещена на территории Российской Федерации на основании осуществления экстремистской деятельности.), Telegram-каналы для них стали выгодной заменой, а вследствие этого быстро обрели новых пользователей и любовь аудитории. Сейчас только в шести крупнейших странах СНГ аудитория мессенджера составляет более 4,5 миллиардов пользователей.

Telegram-бот – механизм ориентирования в информационном поле подписчиков. С его помощью пользователи смогут найти актуальные статьи и выпуски, найти ответы на часто задаваемые вопросы и даже обратиться к технической поддержке.

Примеры оформления Telegram-канала приведены на рисунке 1 и рисунке 2.

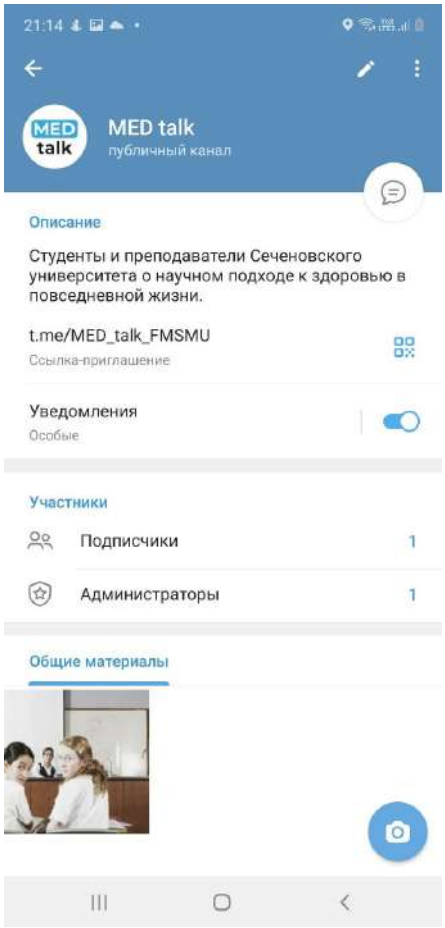


Рисунок 1 — Описательная часть канала



Рисунок 2 — Информационное поле канала

Далее будет освещена основная тема нашего блога, касающаяся питания.

Правильное питание. Почему это важно? Врачи доказательной медицины основывают свою практику на научных исследованиях и фактах, чтобы предоставлять пациентам точные и надежные рекомендации по питанию и диете.

Однако псевдоврачи-диетологи, прошедшие двухнедельный онлайн-курс по «супер-мега-рациональному питанию» могут накапливать и распространять недостоверную информацию о питании и диете, не подкрепленную научными доказательствами. Они могут продвигать различные модные диеты, методы очищения организма или пропагандировать неподкрепленные концепции, которые могут негативно повлиять на здоровье пациентов.

Когда псевдоврачи-диетологи предлагают неподтвержденные советы по питанию, обоснованные лишь субъективным опытом или материалом с первого попавшегося сайта «ПохудейНа30кгЗАдвеНедели.ru», который они не побоялись назвать научной статьей, это может запутать и ввести в заблуждение пациентов, а также подорвать доверие к врачам доказательной медицины.

Кроме того, такие «нутрициологи» могут создавать негативное представление о профессиональных врачах и диетологах, работающих в области доказательной медицины. Это может навредить имиджу профессии и вызвать вопросы о качестве и компетентности оказания медицинской помощи.

Перед тем, как начать раздавать советы по правильному питанию, рассмотрим его основные теории.

1. Теория сбалансированного питания рассматривает потребление пищи как способ поддержания постоянства молекулярного состава в организме, где энергетические и пластические расходы возмещаются новыми поступлениями пищи. В ее основе лежат следующие основные положения:

1. Энергетическая ценность питания должна соответствовать энергетическим и пластическим потребностям организма.

2. Состав питательных веществ должен быть сбалансированным и соответствовать физиологическим потребностям организма (белки, жиры, углеводы (1:1:4), незаменимые АМК, незаменимые ЖК, витамины, неорганические элементы).

3. Питание должно быть разнообразным и содержать продукты как животного, так и растительного происхождения.

4. Суточное поступление пищи должно быть порционным: 20- 25/10-15/40-45/20-25 (25-30, 45-50, 20-25).

5. Пища состоит из нескольких компонентов – питательных, балластных и токсических (рафинирование).

6. Мономерные диеты могут быть использованы только при определенных условиях.

Важно отметить, что данная теория не принимает во внимание важность балластных веществ.

2. Теория адекватного питания учитывает роль балластных веществ и кишечной микрофлоры в процессе пищеварения. Она получила достаточно широкое распространение, так как базируется на естественных физиологических особенностях организма, в разработку существенный вклад внес академик А.М. Уголев.

Ее сущность выражается в четырех принципах:

Питание должно поддерживать молекулярный состав и возмещать энергетические и пластические расходы.

Равенство поступления расхода питательных веществ достигается в относительно продолжительный период времени.

Питание обеспечивается потоками нутриентов – первичными (поглощаются с пищей) и вторичные (образуются из ее компонентов в результате ферментативного гидролиза), которые активно включаются в клеточный метаболизм.

Балластные вещества являются физиологически важными компонентами пищи, так как они:

- нормализуют моторику пищеварительного тракта;
- регулируют процессы всасывания;
- участвуют в электролитном обмене;
- адсорбируют токсические вещества;
- нормализуют среду обитания для микроорганизмов.

Таким образом, теория сбалансированного питания является составной частью теории адекватного питания.

3. Sustainable или устойчивое питание – наиболее современная концепция.

«Sustainable diets are those diets with low environmental impacts which contribute to food and nutrition security and to healthy life for present and future generations. Sustainable diets are protective and respectful of biodiversity and ecosystems, culturally acceptable, accessible, economically fair and affordable; nutritionally adequate, safe and healthy; while optimizing natural and human resources» – Adam Drewnowski [6].

Устойчивая диета – это диета с низким воздействием на окружающую среду, способствующая продовольственной безопасности, а также здоровому образу жизни нынешнего и будущих поколений. Устойчивые диеты обеспечивают защиту и биоразнообразие экосистем. Они достаточно доступны в экономическом плане и адекватны с точки зрения насыщенности питательными веществами.

В 2014 году Вторая Международная конференция FAO/WHO (FAO-Food and Agriculture Organization of the United Nations (Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций) по питанию определила устойчивое питание и преобразование продовольственных систем в качестве основных направлений Десятилетия действий ООН в области питания 2016-2025 годах. В 2019 году FAO и ВОЗ снова сотрудничали в разработке набора руководящих принципов по устойчивому питанию и их внедрению во всем мире [7].

Основные принципы устойчивой диеты (рисунок 3):

Баланс между потреблением энергии и энергетическими потребностями.

В основе: минимально обработанные клубни и цельные зерна; бобовые; фрукты и овощи.

Мясо – если его едят, то в умеренных количествах.

Молочные продукты или их альтернативы (например, обогащенные заменители молока и другие продукты, богатые кальцием и микроэлементами) следует употреблять в умеренных количествах.

Небольшое количество рыбы и морских продуктов, полученных из сертифицированных рыбных хозяйств.

Очень ограниченное потребление продуктов с высоким содержанием жиров, сахара или соли и низким содержанием микроэлементов.

Масла и жиры с полезным соотношением омега-3:6, такие как рапсовое и оливковое масло.

Кипяченая фильтрованная водопроводная вода предпочтительнее других напитков.

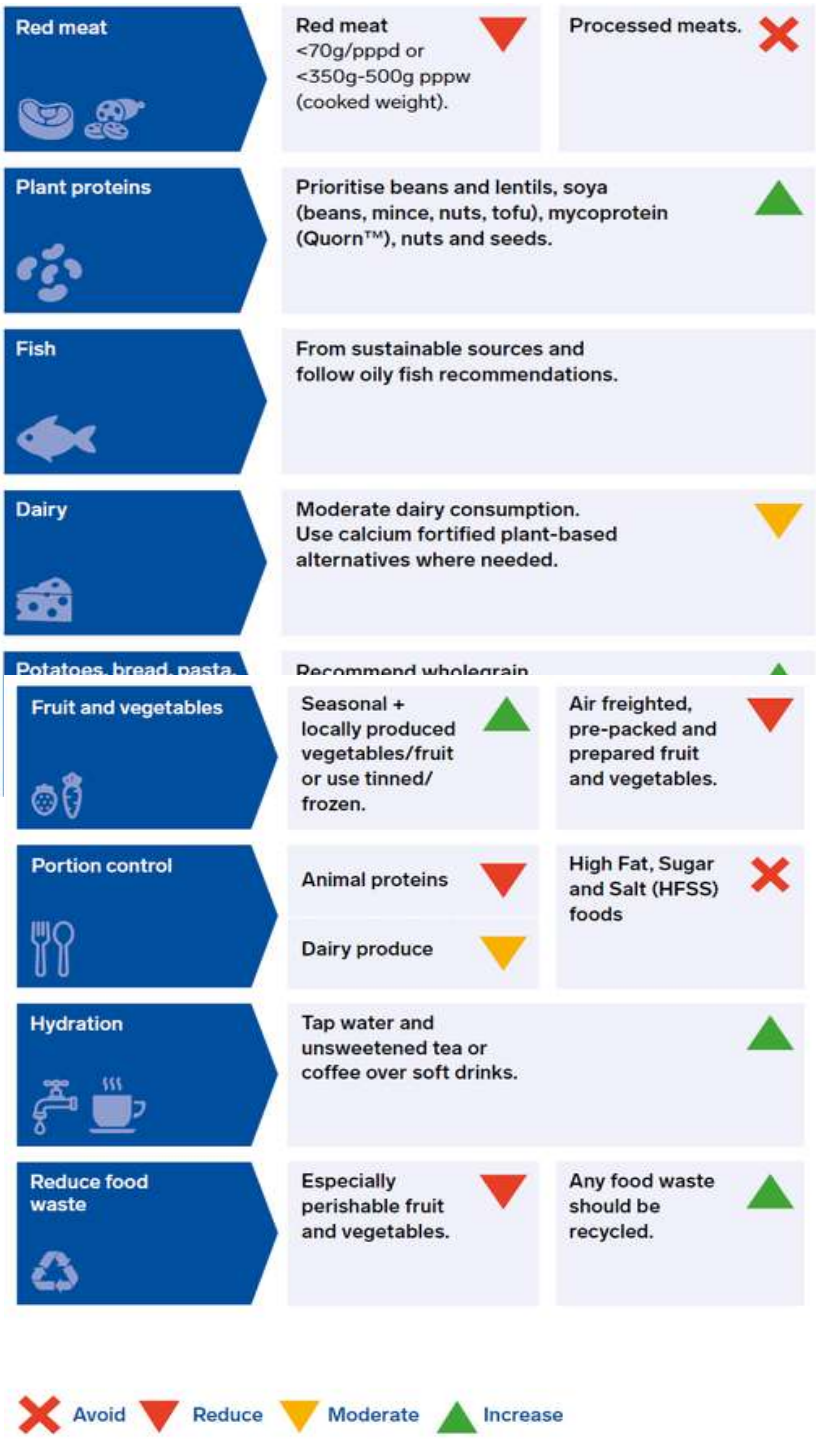


Рис. 3 — Основные принципы устойчивой диеты [8].

4. Альтернативные теории питания:

Вегетарианство – система питания преимущественно, либо исключительно, растительной пищей. Наиболее строгий вариант вегетарианства носит название веганство. Вот некоторые его подвиды:

- лакто-вегетарианцы – из продуктов животного происхождения едят только молочные продукты;
- ово-вегетарианцы – из продуктов животного происхождения едят только яйца;

- лакто-ово-вегетарианцы – из продуктов животного происхождения едят как молочные продукты, так и яйца.
- пескетарианство – помимо пищи растительного происхождения, в пищу употребляется рыба и другие морепродукты, часто также яйца и молоко;
- полло-вегетарианство – из мяса в пищу употребляется только мясо птицы, кроме того, также яйца и молоко;
- полувегетарианство или флекситарианство – исключается только красное мясо, но в пищу употребляются другие продукты животного происхождения; иногда полувегетарианством также могут называть т.н. гибкое вегетарианство, последователи которого в основном питаются растительной пищей, но готовы по разным причинам делать в своем рационе послабления (англ. – flexitarian).

Данное питание практически не имеет никаких доказанных преимуществ, зато обладает большим количеством недостатков: оно связано с низким потреблением витаминов B2, ниацина B3, B12, D, йода, цинка, кальция, калия, селена, значительно более низкие уровни ферритина в сыворотке [2, 3]. Такое питание дает значительно более низкие показатели минеральной плотности костей [4], особенно у женщин. Также оно требует постоянного контроля содержания определенных веществ в организме. Кроме того, мы обнаружили неоднородность исследований, подтверждающих безопасность и эффективность вегетарианских диет, обусловленных этническими, культурными и методологическими различиями, что не позволяет обобщить полученные результаты и сделать однозначные выводы.

Таким образом, все современные концепции питания являются отражением развития теории адекватного питания, представляя собой ее модификации. Исходя из данного тезиса можно разработать такой подход к пациенту в назначении диеты, который представляет собой иллюзию выбора. Важно отметить, что создание иллюзии выбора не означает, что пациенту предоставляются неправильные или вредные диетические варианты. Все предложенные варианты должны быть основаны на научной базе и соответствовать потребностям и целям пациента в рамках его здоровья. На наш взгляд, при диалоге с пациентом следует учитывать следующие моменты:

1. Повышение мотивации и соблюдение диеты: если пациент почувствует, что он имеет выбор и может определить свои предпочтения, это может повысить его мотивацию и сделать диету более приемлемой. При наличии видимости выбора пациенту комфортнее принять диетический план и максимально ответственно придерживаться ему.
2. Персонализация и индивидуальность: создание иллюзии выбора позволяет адаптировать диетический план к индивидуальным предпочтениям пациента, даже если все предложенные варианты являются модификациями одной концепции. Это может помочь удовлетворить потребности и предпочтения пациента, что может способствовать большей успешности применения диеты.
3. Участие и эмпатия: дать пациенту возможность выбрать из нескольких вариантов диеты может усилить его чувство участия в собственном лечении. Это может помочь пациенту чувствовать себя более вовлеченным и эмпатическим к своим потребностям, что может способствовать соблюдению диеты.
4. Психологический эффект и контроль: Имея ощущение выбора, пациент может чувствовать больший контроль над ситуацией, что может положительно влиять на его общее психологическое состояние. Это может создать более благоприятную обстановку для соблюдения диетического режима.

Резюмируя вышенаписанное, мы выделим наиболее важную и интересную информацию, которую разобьем на несколько небольших статей и выложим в блог.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективами развития блога станет затрагивание таких тем, как влияние циркадных ритмов на физическую активность человека, освещение рынка цифровой медицины и технических изделий, а также их проверка на подлинность выдаваемых результатов в сравнении с существующими медицинскими приборами. Кроме того, мы планируем разработать собственное мобильное приложение, которое объединит в себе учет жизненных показателей и упрощенный подсчет энергетической ценности потребляемой пищи, включая учет попадаемых в организм с пищей витаминов, макро- и микроэлементов, чего нет у приложений-конкурентов. Не менее важным отличием от существующих приложений будет то, что наш продукт пройдет проверку на подлинность выдаваемых данных и будет сертифицирован.

В заключении отметим, что наша команда во главе с научным руководителем видит значительный потенциал в пропаганде действительно полезных, а главное научно доказанных знаниях о ведении здорового образа жизни. Данный проект положит конец путанице в нескончаемом потоке недостоверной информации и поможет людям в формировании системного подхода к заботе о своем здоровье.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Указ Президента Российской Федерации от 17.05.2023 № 358 · Официальное опубликование правовых актов (pravo.gov.ru)
2. Bakaloudi DR, Halloran A, Rippin HL, Oikonomidou AC, Dardavesis TI, Williams J, Wickramasinghe K, Breda J, Chourdakis M, Intake and adequacy of the vegan diet. A systematic review of the evidence, Clinical Nutrition, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.035.
3. Haider, L. M., Schwingshackl, L., Hoffmann, G., & Ekmekcioglu, C. (2018). The effect of vegetarian diets on iron status in adults: A systematic review and meta-analysis. Critical reviews in food science and nutrition, 58(8), 1359–1374. https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1259210
4. Ma, Xingfa et al. “The impact of plant-based diets on female bone mineral density: Evidence based on seventeen studies.” Medicine vol. 100,46 (2021): e27480. doi:10.1097/MD.0000000000027480
5. https://medvestnik.ru/content/news/Hronicheskie-neinfekcionnye-zabolevaniya-nazvany-prichinoi-bolee-70-smertei-v-Rossii.html
6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540298/ doi: 10.17226/25192
7. https://www.who.int/news-room/events/detail/2014/11/19/default-calendar/fao-who-second-international-conference-on-nutrition-(icn2)
8. https://www.bda.uk.com/food-health/your-health/sustainable-diets.html

ПРОГРАММА «TILIMED» ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Проектная команда: Дудова К.А.[1], Рухляда Н.Н.[2]

1. Ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, врач акушер-гинеколог;

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, руководитель отдела гинекологии.

ВВЕДЕНИЕ

Глобальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире на сегодняшний день является распространенность инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), более 1 млн случаев заражения, ежедневно. В соответствии с действующей нормативно-правовой базой, ИППП отнесены к социально-значимым болезням. Здоровье молодежи рассматривается на государственном уровне как прогностический фактор в отношении демографической ситуации.

Известно, что половым путем, в том числе при вагинальном, анальном и оральном коитусе, могут передаваться более 30 различных бактерий, вирусов и паразитов. ИППП распространяются преимущественно половым путем, однако некоторые из них могут также передаваться гемоконтактно, от матери ребенку во время беременности, родов, через молоко при грудном вскармливании, парентеральным, контактно-бытовым путем через поцелуи, предметы общего пользования (полотенце, мочалка, нижнее белье и т.д.).

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире происходит 374 млн новых случаев заражения одной из четырех излечимых ИППП – хламидиозом (129 млн), гонореей (82 млн), сифилисом (7,1 млн) или трихомониазом (156 млн). Одно из исследований (Oakeshott P, 2010) показало, что один скрининг на хламидиоз предотвращает один случай симптоматического ВЗОМТ на каждые 12,5 женщин с хламидийной инфекцией, которые были выявлены и пролечены. Количество лиц с генитальной инфекцией вируса простого герпеса (ВПГ) оценивается на уровне свыше 500 млн человек (в возрасте 15-49 лет). При этом 300 млн женщин инфицированы вирусом папилломы человека (ВПЧ) – основной причиной предраковых поражений и рака шейки матки (РШМ), а также рака прямой кишки среди мужчин, практикующих половой акт с мужчинами. Каждый год в результате инфицирования ВПЧ происходит более 311 000 случаев смерти от РШМ, который можно предотвратить при регулярном скрининге и своевременном лечении. Согласно оценкам, в 2016 году почти 1 млн беременных были инфицированы сифилисом, что привело к более чем 350 000 случаев неблагоприятного исхода родов. Мировая численность носителей хронического гепатита В оценивается на уровне 296 млн человек. Согласно оценкам, в 2019

году в результате инфицирования гепатитом В умерло 820 000 человек, непосредственной причиной смерти большинства из которых стали цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

Показатели ИППП продолжают расти во всем мире, что приводит к значительному нарушению физического, психического и социального благополучия, долгосрочным последствиям для здоровья.

В Российской Федерации эпидемическая обстановка по ИППП также остается напряженной. За предыдущие 15 лет заболеваемость половыми инфекциями в нашей стране среди подростков и молодых людей увеличилась в 1,5 раза и в 4 раза превышает рост заболеваемости взрослого населения. В связи с этим, половые инфекции рассматриваются в числе первоочередных медико-социальных проблем молодежи.

Такие колоссальные показатели заражения ИППП являются неконтролируемой проблемой общественного здравоохранения первостепенной важности, поскольку инфекционные агенты, такие как бактерии, вирусы и грибки, могут нарушать различные функции человека, включая сексуальное и репродуктивное здоровье. У женщин инфекция может подниматься из влагалища через шейку матки в верхние отделы половых путей, и, в конечном счете, в фаллопиевы трубы, вызывая острое воспалительное заболевание органов малого таза (ВЗОМТ), а в дальнейшем и спаечный процесс малого таза и брюшной полости. Приблизительно у 15% женщин с ВЗОМТ затем развивается трубное бесплодие, а количество эпизодов ВЗОМТ прямо пропорционально риску бесплодия.

Гонорея и хламидиоз являются ведущими причинами ВЗОМТ и бесплодия у женщин. У подростков заболеваемость гонореей сопоставима с заболеваемостью всего населения. Трубный фактор входит в число наиболее распространенных причин бесплодия, на его долю приходится 30% проблем с фертильностью у женщин. Риски бесплодия особенно высоки, когда инфекция протекает длительно, переходит в хроническую форму.

На сегодняшний день инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта являются одной из самых распространенных причин мужского бесплодия. Попадание инфекционного агента в мочеполовую систему пациента приводит к развитию местного воспаления, а лейкоциты, как известно, обладают повреждающим действием на сперматогенный эпителий. ИППП, в особенности микоплазмы, уреаплазмы и хламидии, играют немаловажную роль в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта.

В настоящее время бесплодие является важнейшей медицинской и социально-психологической проблемой, а также экономической, так как охватывает не только двух индивидуумов, оказывая влияние на качество их жизни, но и в целом отражается на демографических показателях страны. Несмотря на достижения в медицине и внедрения современных инновационных технологий, проблема бесплодия остается одной из главных проблем в гинекологической практике.

Также одним из осложнений ИППП является внематочная беременность вследствие перенесенного воспалительного процесса в маточных трубах.

Передача ИППП от матери ребенку может приводить к невынашиванию беременности, преждевременным родам, мертворождению, смерти новорожденного, низкой массе тела при рождении, недоношенности, пневмонии, врожденным аномалиям развития, внутриутробному и интранатальному инфицированию плода, а также заражению новорожденного при грудном вскармливании. У мужчин заражение ИППП может привести к таким серьезным осложнениям, как эректильная дисфункция, простатит, орхит, эпидидимит, мужское бесплодие. Также ИППП могут вызывать синдром хронических тазовых болей и провоцировать развитие онкологических заболеваний, включая распространенные РШМ, рак прямой кишки, вызванные онкогенными штаммами ВПЧ, рак печени при заражении вирусным гепатитом В. Наличие таких ИППП, как герпес, гонорея и сифилис, могут повышать риск

заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вызывать клеточные изменения, предшествующие некоторым видам рака.

Выздоровление от болезни не дает иммунитета. Поэтому своевременные диагностика и лечение очень важны.

Следует отметить, что некоторые инфекции, передающиеся половым путем, называют «скрытыми», потому что чаще всего они протекают с очень скудной симптоматикой или даже при полном отсутствии каких-либо проявлений. Именно поэтому многие даже не подозревают их наличие у себя до тех пор, пока не разовьются осложнения. Таким образом, регулярно необходимо всем обследоваться на ИППП, а на этапе планирования беременности анализы на ИППП входят в обязательный минимум подготовки к зачатию.

Несмотря на то, что мы живем в то время, когда распространено активное и рискованное сексуальное поведение, обследование на половые инфекции среди молодых людей остается достаточно низким, особенно среди мужчин. И это подтверждено исследованиями, которые показывают, что за предыдущие 12 месяцев только 7 % лиц мужского пола провели тестирование на ИППП по сравнению с 20 % женщин.

1. Прежде всего, чтобы свести к минимуму данные последствия, необходимо определиться с чем все-таки связано такое количество инфицированных.

Низкая осведомленность населения о половом воспитании, ИППП, способах их распространения (половой путь при оральном, вагинальном или анальном половом акте, контактно-бытовой, парентеральный путь передачи, а также от матери к плоду в период внутриутробного развития или ребенку - во время родов, через молоко при грудном вскармливании) и мерах профилактики (одним из самых эффективных методов защиты от ИППП, включая ВИЧ, является барьерная контрацепция (презервативы) при условии ее правильного и регулярного применения, однако она не защищает от ИППП, вызывающих экстрагенитальные язвенные поражения, т.е. от сифилиса или генитального герпеса. Вместе с тем против гепатита В и ВПЧ имеются безопасные и высокоэффективные вакцины, но для элиминации РШМ во всем мире необходимо к 2030 году выйти на высокие целевые показатели охвата вакцинацией против ВПЧ, диагностики и лечения предраковых поражений и ведения онкологических заболеваний, а затем поддерживать их на этом высоком уровне в течение десятилетий).

К факторам риска ИППП относятся раннее начало половой жизни, беспорядочные половые связи, частая смена или наличие нескольких половых партнеров, пренебрежение к использованию барьерных методов контрацепции, самолечение и ряд других причин.

Начиная сексуальную жизнь, подростки чаще всего не задумываются о будущем, первый половой контакт у них, как правило, не запланирован, а иногда и стимулирован употреблением алкоголя, наркотиков и происходит без надлежащей контрацептивной защиты. Следствием этого является ранняя подростковая беременность и заражение ИППП. Прерывание беременности и ИППП, перенесенные в подростковом возрасте, зачастую приводят к нарушению репродуктивного здоровья и возникновению бесплодия.

Несмотря на активные усилия по поиску мер, способных уменьшить масштабы распространения ИППП, изменение сексуального поведения остается сложной задачей. Благодаря распространению информации, разъяснительной работе, своевременному обследованию люди могут научиться лучше распознавать симптомы ИППП и чаще обращаться за помощью самостоятельно или рекомендовать своим половым партнерам.

После незащищенного полового акта необходимо через неделю сдать мазок на инфекции, вызываемые микоплазмой (Mycoplasma genitalium), хламидией (Chlamydia trachomatis), трихомонадой (Trichomonas vaginalis), гонококком (Neisseria gonorrhoeae), через 3 месяца кровь на ВИЧ, гепатиты В, С и сифилис.

2. Зачастую течение ИППП бывает бессимптомным, не имея специфических клинических проявлений, таких как необычные выделения (обильные, желтоватые пенистые, творожистые нередко с неприятным запахом) из влагалища, мочеиспускательного канала или из прямой кишки; возникновение зуда, раздражения, жжения, отека половых органов и анального отверстия; частые позывы к мочеиспусканию, рези при мочеиспускании, помутнение мочи; межменструальные кровянистые выделения; боли внизу живота, в области поясницы у женщин и в области яичек и промежности у мужчин, боль и дискомфорт при половом контакте; появление разрастаний на слизистой оболочке наружных половых органов; появление сыпи на теле, половых органах, ладонях; ранки, язвочки, пузырьки, эрозии на половых органах, в полости рта, в области анального отверстия; увеличение лимфоузлов; в некоторых случаях повышение температуры тела. При отсутствии жалоб ИППП могут проявляться серь езными осложнениями спустя длительный период времени после заражения.

3. Недавний обзор клинико-профилактических служб показал, что скрининг на ИППП проводится недостаточно, несмотря на то что он предоставляет существенные возможности для улучшения здоровья населения. Диагностические тесты не доступны в странах и регионах с низким и средним уровнем дохода, однако в странах с высоким уровнем дохода они имеются, но тестирование не получило широкого распространения, поскольку является дорогостоящим и осложняется длительным временем ожидания результатов, что может затруднять последующее ведение пациента и приводить к предоставлению медицинской помощи или лечения в неполном объеме.

4. В странах и регионах со средним и низким уровнем дохода лечение назначается после выявления специфических симптомов инфекции без проведения лабораторных тестов. Такой способ выбора терапии является простой методикой, которая позволяет начать лечение в день обращения за помощью и не требует выполнения дорогостоящих или труднодоступных тестов у пациентов с симптоматическим течением заболевания. Однако такой подход может приводить к назначению ненужного лечения, дальнейшему развитию заболевания и резистентности противомикробных препаратов. Вследствие этого ВОЗ рекомендует назначение терапии на основе результатов лабораторной диагностики. Вместе с тем особое значение проведения скрининга на ИППП должно уделяться группам повышенного риска заражения, включая работников секс-индустрии, мужчин, практикующих половые отношения с мужчинами, некоторых категорий подростков, а также беременных. При лечении пациентов с ИППП, важная составляющая должна быть направлена на предупреждение передачи инфекции и профилактику рецидивов, обследование и назначение терапии их сексуальным партнерам.

5. В последние годы растет устойчивость ИППП, в частности гонореи, к противомикробным препаратам, что сужает спектр вариантов лечения (на сегодняшний день выявлены высокие показатели резистентности ко многим антибиотикам, даже к таким, которые являются препаратами “последней линии” терапии, включая хинолон, азитромицин и цефалоспорины расширенного спектра действия, что значительно усугубляет ситуацию.

6. Сексуальность по-прежнему является деликатной темой для большинства лиц населения. Страх, вызванный возможным заражением ИППП, смущение перед медицинскими работниками, ожидание негативной реакции со стороны родителей и сверстников не позволяют многим подросткам и молодым людям обращаться за помощью.

7. Недостаточность времени, необходимость записи к врачу – все это часто является поводом отложить обследование.

8. Культурные и религиозные соображения, широкая распространенность сложившихся социальных предрассудков в отношении ИППП, опасения встретить знакомых или членов семьи в месте тестирования – серьезное препятствие для скрининга ИППП. Некоторые

группы населения с самыми высокими показателями заболеваемости ИППП, такие как работники секс-индустрии, мужчины, практикующие секс с мужчинами, потребители инъекционных наркотиков, заключенные, мобильные группы населения и подростки в странах с тяжелым бременем ВИЧ, часто не имеют возможности получать надлежащую медицинскую помощь в комфортных условиях.

9. Социально-экономические условия. Стоимость обследования особенно важна для молодых людей и лиц с низким уровнем дохода. Подростки и молодое поколение обучаются в школах, колледжах, университетах, не имея собственных денежных средств, что не позволяет пройти обследование на половые инфекции, особенно при отсутствии жалоб. Во многих странах скрининг и оказание помощи при ИППП не получает достаточного финансирования. Это затрудняет проведение тестирования на выявление бессимптомных инфекций, приводит к нехватке квалифицированного персонала, ограничивает развитие лабораторной базы и вызывает дефицит необходимых лекарственных средств.

Учитывая все вышеуказанные факторы, препятствующие обследованию на ИППП, происходит поиск альтернативных методов скрининга, позволяющих увеличить показатели тестирования и охват недиагностированных групп населения.

На сегодняшний день сеть интернет представляет собой глобальную информационную среду, повсеместно используемую абсолютным большинством населения планеты, являясь неотъемлемой частью повседневной жизни. Наряду с постоянно возрастающей ролью интернет-индустрии в повседневной жизни, продолжает развиваться такая ее отрасль, как медицинская информационная система.

Проведение телеконсультаций пациентов и персонала, обмен информацией о больных между различными учреждениями, дистанционное фиксирование физиологических параметров, контроль за проведением операций в реальном времени — все эти возможности дает внедрение информационных технологии в медицину. Это выводит информатизацию здравоохранения на новый уровень развития, положительно сказываясь на всех аспектах его деятельности, в том числе совершенствовании оказания медицинской помощи населению.

Активно разрабатываются новые программные продукты, вносящие весомый вклад в развитие медицинских высоких технологий. Несмотря на это, в России сегодня наблюдается и рост необходимости внедрения в систему здравоохранения инноваций. Во времена современных информационных технологий впервые в нашей стране стало возможным проведение самотестирования на ИППП, которое может помочь решить ряд вышеперечисленных практических и личных преград для обследования.

В 2021 году нами разработана программа «TILIMED» для самостоятельной проверки на ИППП, которая представляет собой инновационный, быстрый и простой в применении способ диагностики интимных инфекций (рисуное 1). С помощью нашей программы пациенты могут провериться на такие ИППП, как гонорея, хламидиоз, трихомониаз, микоплазмоз (mycoplasma hominis, mycomplasma genitalium), уреаплазмоз (ureaplasma urealyticum, ureaplasma parvum), кандидоз, гарднереллез, бактероиды, сифилис, ВПЧ (16, 18, 31, 33, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы), вирус герпеса, цитомегаловирус, Более того, внедрение «Андрофлор» и «Фемофлор – 8, 13, 16» позволяет также оценить микробиотический фон и выявить звенья, требующие его коррекции у обследуемой когорты пациентов.



Рисунок 1 — Программа «TILIMED» для самостоятельного тестирования на ИППП.

Самостоятельное тестирование на ИППП в домашних условиях особенно подходит для пациентов, которые:

- ведут активную половую жизнь со сменой партнеров;
- хотят позаботиться о своем сексуальном и репродуктивном здоровье;
- не могут или не хотят выделить время для посещения врача с предварительной записью для сдачи анализов;
- предпочитают пройти тестирование самостоятельно, чтобы защитить свою конфиденциальность.

К наиболее важным преимуществам самостоятельного обследования на ИППП, используя программу «TILIMED» относятся:

- Абсолютная анонимность, ваша конфиденциальность всегда надежно защищена, однако при необходимости получения результатов анализов с указанием ФИО и даты рождения возможно зарегистрироваться под собственным именем.
- Легковыполнимый метод диагностики, не требующий специальной подготовки для проведения тестирования (рисунок 2).
- Нет необходимости записи на прием к врачу в медицинское учреждение, если не требуется осмотр и получены отрицательные результаты теста на ИППП.
- Возможность пациентам самостоятельно решать в какое время сдавать анализы в комфортных условиях, что адаптирует обследование к потребностям пользователей.
- Отсутствие потенциального дискомфорта и смущения перед медицинским персоналом во время обследования.
- Достоверность, обусловленная применением метода амплификации нуклеиновых кислот, а именно полимеразной цепной реакции – высокочувствительного метода для определения малых концентраций определенных фрагментов ДНК возбудителя в пробе биологического материала.
- Информативность самодиагностики равноценна информативности забора анализов квалифицированными медицинскими работниками в пунктах забора материала филиалов сетевых лабораторий, медицинских центров.
- Сотрудничество с крупными сетями лабораторий (гемотест, лабстори), расположенными по всей территории России, делает обследование доступным для населения всей нашей страны.
- Уменьшение стоимости анализов до 50% от изначального тарифа за счет бесплатного самостоятельного взятия исследуемого материала, уменьшения оплаты работы медицинского персонала.



Рисунок 2 — Процесс самотестирования.

В прилагаемой инструкции подробно представлена техника проведения самостоятельного забора анализов (рисунок 3). Мужчины, желающие пройти самотестирование, предоставляют образец мочи; женщины – мазок из влагалища. С пациентами, имеющими положительные результаты теста, связываются медработники для дополнительного сбора анамнеза, а также предоставления дальнейших рекомендаций и разъяснений по заболеванию.

(а) **(б)**

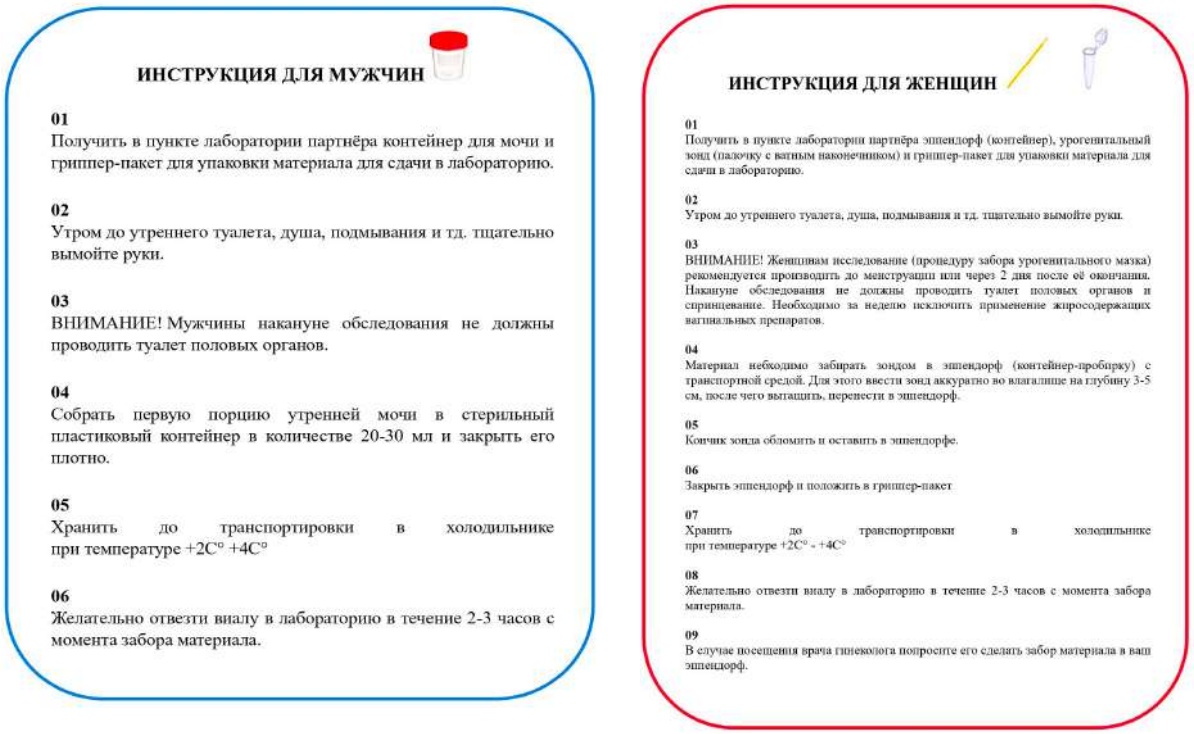


Рисунок 3. Инструкции для самостоятельного забора анализов (а – для мужчин, б – женщин)

При необходимости клиент может получить консультацию онлайн, во время которой наши консультанты ответят на все заданные вопросы о тестировании, сексуальном здоровье, частоте обследования на половые инфекции и взятии анализов на дому.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Самотестирование с использованием программы «TILIMED» – эффективный и доступный метод диагностики ИППП, гарантирующий простоту, надежность и качество обследования, а также адаптацию к жизни и потребностям пользователей, сводя к минимуму инвазивность тестирования.
- Наш проект «TILIMED» не имеет аналогов, что представляет собой уникальную разработку, показывающую многообещающие результаты.
- Крупномасштабное внедрение программы самотестирования может повысить показатели обследования молодых людей, особенно из группы риска, что снизит распространенность половых инфекций, а также вероятность осложнений течения ИППП.
- Самотестирование может стать большим достижением в клинических условиях, поскольку оно позволяет врачам начать лечить инфекцию при первом обращении пациента.
- В рамках данного проекта планируются:
    - усовершенствование и оптимизация работы сайта;
    - создание мобильного приложения;
    - увеличение ширины охвата целевой аудитории поэтапно. Сначала распространение в крупных городах, затем в малонаселенных, в которых располагаются лаборатории;

- заключение договоров на лабораторные услуги с различными лабораторными сетями и медицинскими центрами;
- возможности сбора санитарно-статистической информации для медицинских и эпидемиологических целей.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Владимирова Е.В., Ковалык В.П., Мураков С.В., Владимиров А.А., Маркова Ю.А. Анализ распространенности инфекций, передаваемых половым путем, в России, по данным федеральной лабораторной сети // Клиническая практика. - 2019. - Т. 10. - №3. - С. 35-41.
2. Заргарова А.Э., Владимирова Е.В., Владимиров В.В., Сачкова О.С. Эпидемиология заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, среди лиц молодого возраста // Социальные аспекты здоровья населения. — 2018. — No5. — С. 10.
3. Иванова М.А., Сон И.М., Воробьев М.В. Современные тенденции по социально значимым заболеваниям в Российской Федерации. М.: РИО «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ - 2013. – 104 с.
4. Кисина В.И., Анохина Л.С., Романова И. В., Гущин А. Е. Эпидемиология и факторы, влияющие на частоту выявления инфекций, передаваемых половым путем /// Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 375-381. – DOI 10.17116/klinderma202322041375. – EDN EWUSWR.
5. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Динамика изменений интенсивных показателей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в оценке эпидемиологического процесса и состояния здоровья населения Российской Федерации за 2006–2016 годы // Вестник дерматологии и венерологии. — 2018. — Т.94. — No1. — С. 27–37
6. Ленкин С.Г. Учет и контроль инфекций, передаваемых половым путем, в коммерческих медицинских организациях // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2018. №2.
7. Макарова, Е. В., Белошедова К.А. Риск заражения ИППП при орально-генитальном контакте и мерах их предотвращения /// Справочник врача общей практики. – 2023. – № 8. – С. 6-12. – DOI 10.33920/med-10-2308-01. – EDN DUSMIE.
8. Рахматулина М. Р., Большенко Н.В., Малеев В.В. Изучение распространенности и клинических особенностей экстрагенитальных форм инфекций, передаваемых половым путем (проспективное наблюдательное клинико-лабораторное исследование) /// Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99, № 1. – С. 27-36. – DOI 10.25208/vdv1366. – EDN YSDTHZ.
9. Юлдашева Р.Ж., Мухажанова Б.С., Султанова Д.Д. ИППП - как одна из причин бесплодия // Вестник КазНМУ. 2016. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ippp-kak-odna-iz-prichin-besplodiya.
10. Fielder RL, Carey KB, Carey MP. Acceptability of sexually transmitted infection testing using self-collected vaginal swabs among college women. J Am Coll Health 2013; 61:46–53.
11. Lunny C, Taylor D, Hoang L, Wong T, Gilbert M, Lester R, Krajden M, Ogilvie G. Self-Collected versus Clinician-Collected Sampling for Chlamydia and Gonorrhea Screening: A Systemic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Jul 13;10(7):e0132776. doi: 10.1371/journal.pone.0132776. PMID: 26168051; PMCID: PMC4500554.

12. Medero K., Merrill Jr K., Ross M.Q. Modeling Access Across the Digital Divide for Intersectional Groups Seeking Web-Based Health Information: National Survey (2022) Journal of Medical Internet Research, 24 (3) , art. no. e32678
13. Peterman, Thomas A. MD, MSc; Kreisel, Kristen PhD; Habel, Melissa A. MPH; Pearson, William S. PhD, MHA; Dittus, Patricia J. PhD; Papp, John R. PhD. Preparing for the Chlamydia and Gonorrhea Self-Test. Sexually Transmitted Diseases 45(3):p e7-e9, March 2018. | DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000737.
14. Shannon CL, Klausner JD. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population. Curr Opin Pediatr. 2018 Feb;30(1):137-143. doi: 10.1097/MOP.0000000000000578. PMID: 29315111; PMCID: PMC5856484.
15. Shih, Shirley L; Graseck, Anna S; Secura, Gina M; Peipert, Jeffrey F. Screening for sexually transmitted infections at home or in the clinic. Current Opinion in Infectious Diseases 24(1):p 78-84, February 2011. | DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834204a8.
16. Smolarczyk K, Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka E, Szukiewicz D, Meczekalski B, Smolarczyk R, Pieta W. The Impact of Selected Bacterial Sexually Transmitted Diseases on Pregnancy and Female Fertility. Int J Mol Sci. 2021 Feb 22;22(4):2170. doi: 10.3390/ijms22042170. PMID: 33671616; PMCID: PMC7926516.
17. Trepka MJ, Kim S. Prevalence of human immunodeficiency virus testing and high-risk human immunodeficiency virus behavior among 18 to 22 year-old students and nonstudents: Results of the National Survey of Family Growth. Sex Transm Dis 2010; 37:653–659.

В РИТМЕ СЕРДЦА – ПРОГРАММА ДЛЯ КОНТРОЛЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ЗДОРОВЬЕ.РУ И ПЕРСОНАЛЬНОГО РЕГИСТРАТОРА ЭКГ

Организация: Общество с ограниченной ответственностью «Здоровье города» (Здоровье.ру)

Проектная команда: Есева С.Е., Бровко Э.В.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы активно развиваются различные технологии для скрининга. диагностики и контроля нарушений ритма сердца (НРС). Это связано с трудностями фиксации ЭКГ в моменте пароксизмальных форм НРС. Особенно это актуально для пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Высокая распространенность ФП, в т.ч. бессимптомных форм, тесная связь ФП с кардиоэмболическими инсультами и возможность их профилактики при своевременном выявлении ФП и корректной тактике ведения таких пациентов – все эти факторы делают ФП перспективной нозологией для дальнейших разработок цифровых программ.

Консенсусом экспертов «Контроль аритмий с помощью технологий мобильного здравоохранения: цифровые медицинские технологии для специалистов по сердечному ритму» (2021) рекомендуется использование мобильных технологий для скрининга НРС у пациентов высокого риска или выбора тактики и оценки эффективности лечения при установленном диагнозе, в т.ч. и при ФП. В качестве устройств для регистрации ЭКГ возможно использование одноканальных ЭКГ-регистраторов. Чувствительность и специфичность одноканальной ЭКГ в регистрации эпизодов ФП – 94-98% и 76-95% соответственно (в зависимости от характеристик девайса-регистратора).

По данным литературы использование мобильного приложения в дополнение к стандартной терапии ФП в течение 30 дней достоверно повышает качество жизни, повседневную активность и приверженность к терапии ФП. Пожилой возраст, женский пол, отсутствие диабета и предшествующая аблация ФП – предикторы максимальной мотивации и приверженности к контролю ритма с помощью мобильных приложений.

Все это стало основой для разработки программы для врачей-кардиологов и пациентов с НРС.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В 2022 году на базе мобильных приложений «Здоровье.ру» и «Здоровье.ру Врач» началась разработка программы для врачей и пациентов с НРС. В качестве пилотной нозологии была выбрана пароксизмальная форма ФП. По результатам анализа актуальных публикаций на похожие темы, а также интервью с врачами-кардиологами и пациентами с ФП, был определен перечень необходимых сервисов. В приложении пациента такими сервисами стали:

- дневник ЭКГ с возможностью хранения всех сделанных измерений ЭКГ, интерпретацией ритма, аналитикой по динамике ЭКГ-параметров;
- дневник АД и ЧСС с функцией аналитики измерений за день, неделю и месяц;
- дневник приема лекарств с возможностью напоминаний;

- онлайн-запись к врачу;
- образовательные материалы о ФП.
- Для врача ключевыми сервисами стали:
- доступ к дневникам пациента (ЭКГ, АД и ЧСС, дневник лекарств);
- уведомления об отклонениях ЭКГ параметров у пациентов;
- образовательные материалы о нозологиях и тонкостях лечения.

Все сервисы можно увидеть ниже в разделе «Приложение».

Также в рамках проекта была проведена интеграция в приложение пациента одноканального ЭКГ-регистратора (КардиоКарта, ООО «КардиоКВАРК»). Кардиокарта была апробирована на базе Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и доказала свою высокую точность в диагностике ФП.

В 2023 году программа была разработана и успешно протестирована. Официальный старт работы программы был объявлен на X Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» 21-22 апреля 2023 года.

Для оценки работы программы “В ритме сердца” в настоящий момент проводится исследование контроля эффективности антиаритмической терапии пациентов с ФП. В рамках программы пациенту на 1 месяц выдается одноканальный ЭКГ-регистратор, который передает результаты измерений ЭКГ в приложение пациента. Пациенту также доступны дневник АД и ЧСС, дневник терапии, сервис онлайн-записи к врачу и образовательные материалы. Врач в своем приложении может просматривать данные дневников пациента, скачать ЭКГ, оценить приверженность пациента к терапии, а также изучить материалы курса по антиаритмической терапии с участием заведующего отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ Терапии и профилактической медицины» Тарасова А.В. Кроме того, умный алгоритм оповещает врача о появлении отклонений ЭКГ-параметров у пациентов, находящихся на его наблюдении. Исследование рассчитано сроком на 1 год и реализуется в партнерстве с фармацевтической компанией Олайнфарм.

В исследовании участвуют 22 врача из Москвы, Санкт-Петербурга, Красноярска, Ярославля, Перми и др. К настоящему моменту один месяц участия в программе завершили 93 пациента. Из них 39% мужчин (n = 36), 61% женщин (n = 57), средний возраст 55,7 лет (от 38 до 72 лет). Длительность ФП составила, в среднем, 2,5 года, средний балл по шкале CHA2DS2VASc 2,3. У 78% пациентов есть АГ (n = 72), у одного пациента – ИБС (1%), у 15% патология ЩЖ в анамнезе (n = 14). По данным ЭхоКГ при первичном осмотре: передне-задний размер ЛП в среднем 39 мм, средняя ФВ ЛЖ 60,07%, средняя толщина МЖП 10,5 мм. У всех пациентов при первичном осмотре на ЭКГ бы зафиксирован синусовый ритм, средняя ЧСС 71,9 в мин, QRS 93,2 мсек, PQ 165 мсек, QTc 388 мсек.

Программе и исследованию «В ритме сердца» был посвящен симпозиум «Фибрилляция предсердий: новые перспективы антиаритмической терапии на амбулаторном этапе» на Национальном конгрессе кардиологов 21.09.2023-23.09.2023.

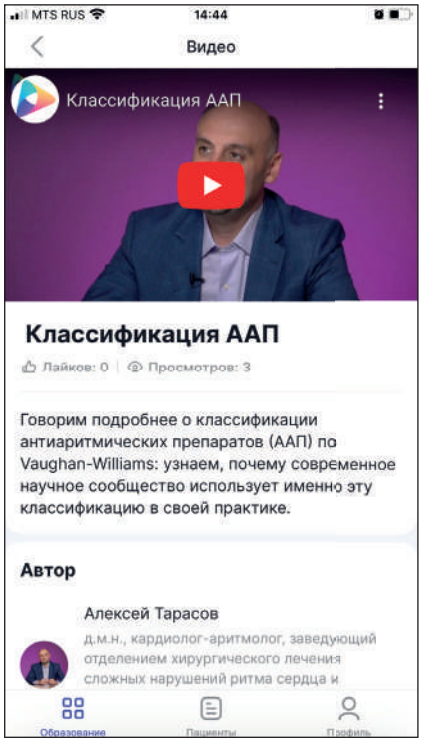
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

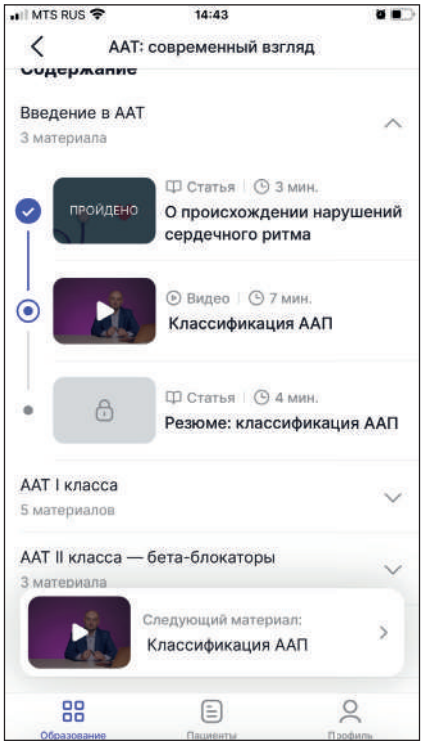
Первые месяцы работы программы продемонстрировали высокий интерес врачей и пациентов к использованию цифровых технологий для повышения качества оказания медицинской помощи при ФП. Мы предполагаем, что использование программы «В ритме сердца» на мобильной платформе «Здоровье.ру» может упростить наблюдение за пациентами с ФП, увеличить приверженность пациента к терапии, увеличить процент нахождения введенных данных АД и ЧСС в целевом диапазоне, снизить частоту использования ресур-

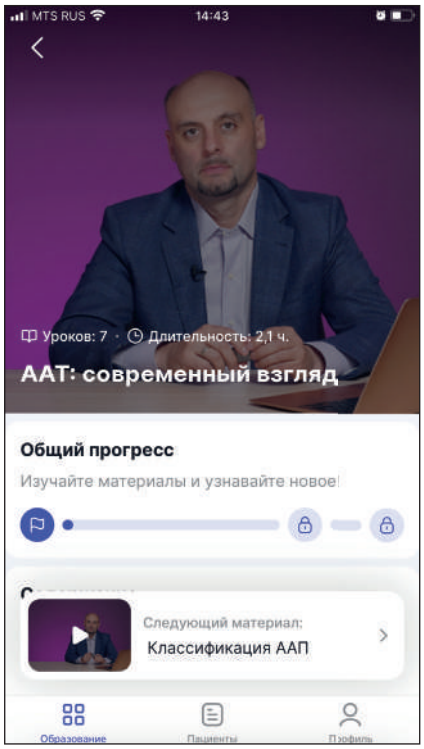
сов здравоохранения. Окончание исследования и анализ результатов состоится в 2024 году. Промежуточные результаты будут публиковаться по мере работы программы.

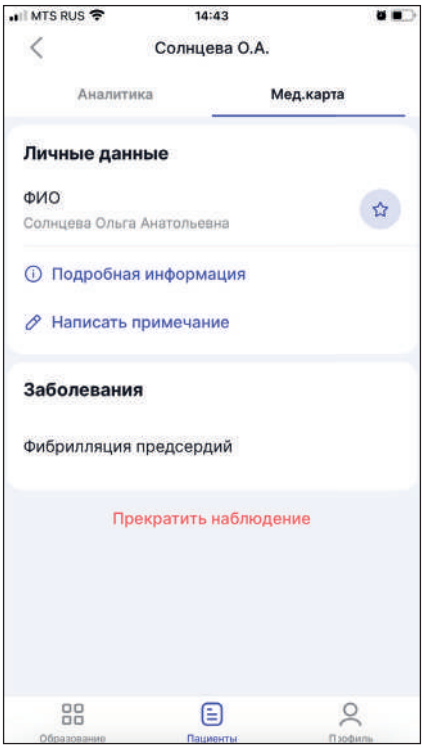
Приложение

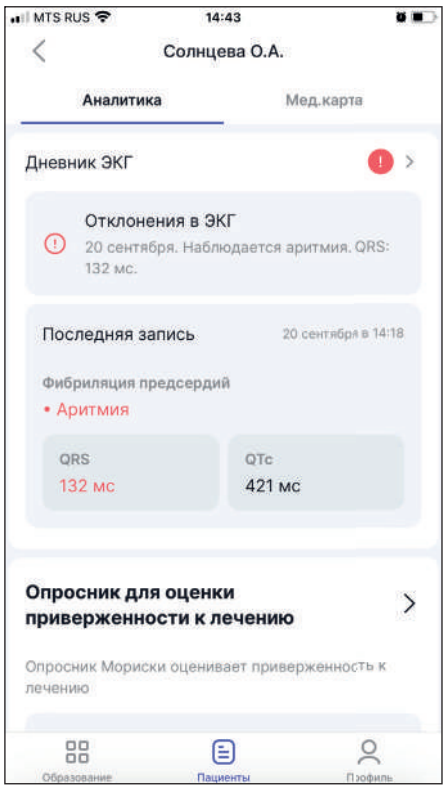
Сервисы приложения врача и пациента

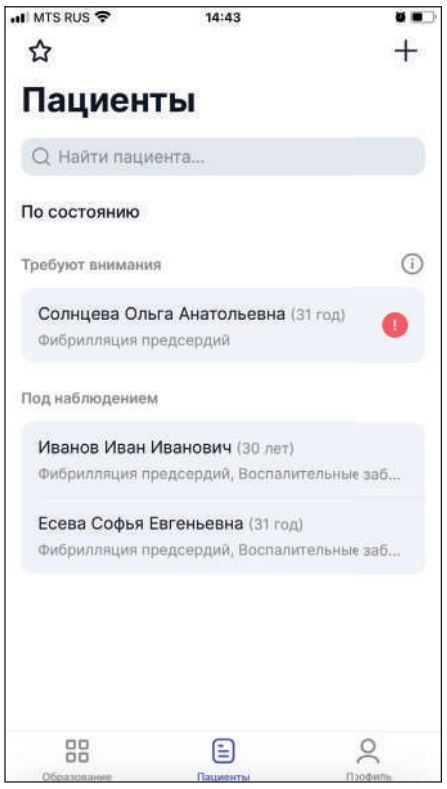


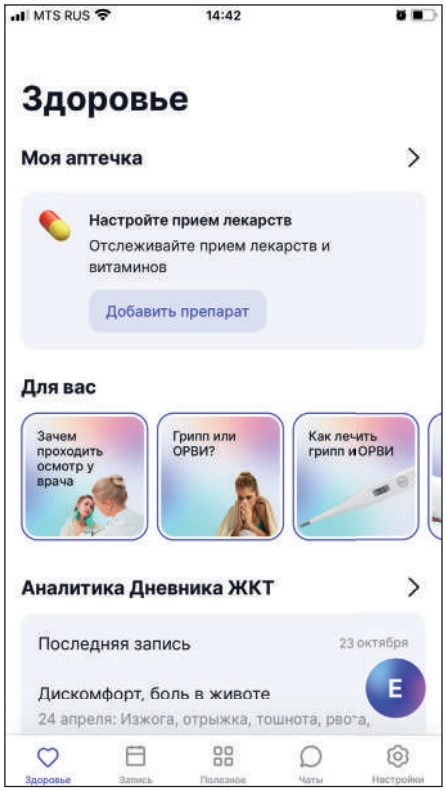


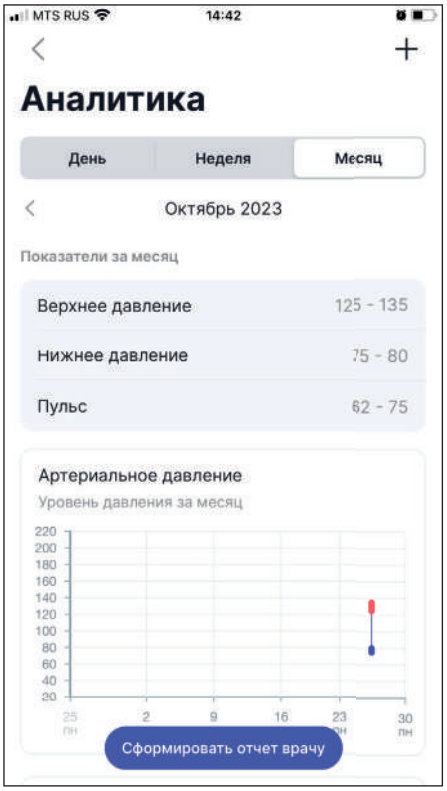


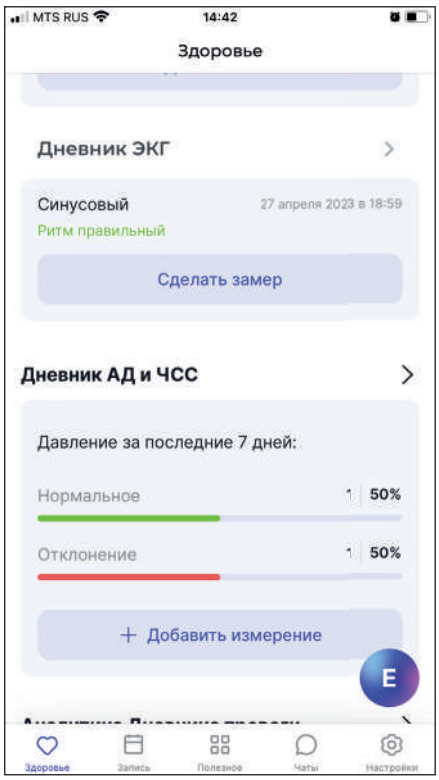


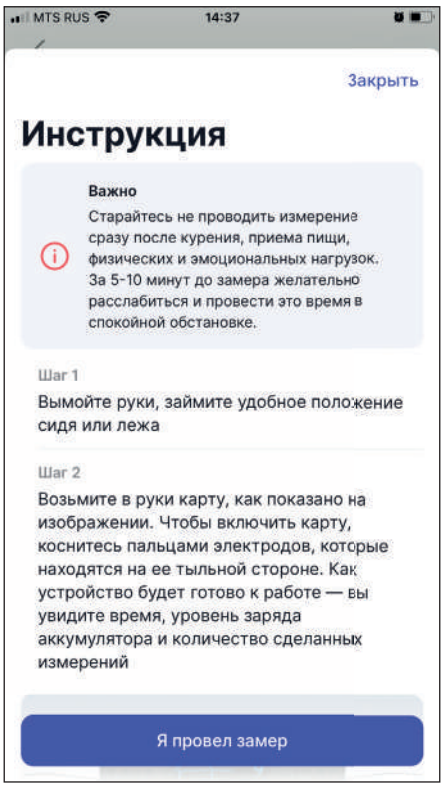

MTS RUS
14:43
Солнцева О.А.
Аналитика
Мед.карта
Дневник ЭКГ
Отклонения в ЭКГ
20 сентября. Наблюдается аритмия. QRS: 132 мс.
Последняя запись
20 сентября в 14:18
Фибриляция предсердий
• Аритмия
QRS
132 мс
QTc
421 мс
Опросник для оценки приверженности к лечению
Опросник Мориски оценивает приверженность к лечению
Образование
Пациенты
Профиль

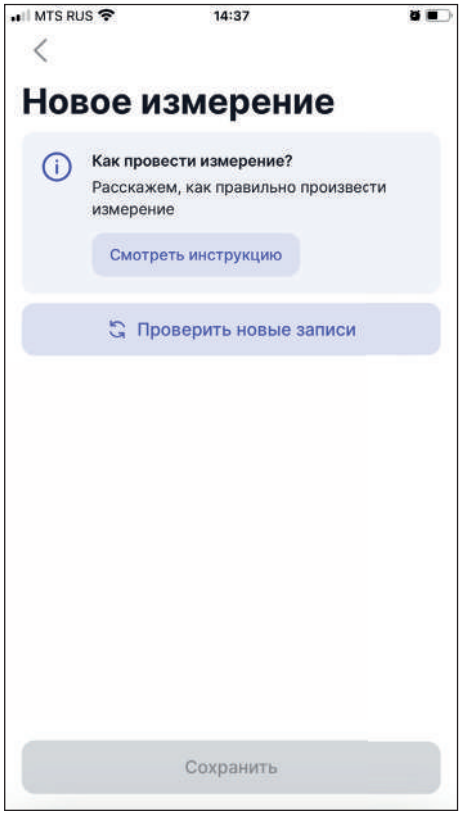

MTS RUS
14:43
Пациенты
Найти пациента...
По состоянию
Требуют внимания
Солнцева Ольга Анатольевна (31 год)
Фибрилляция предсердий
Под наблюдением
Иванов Иван Иванович (30 лет)
Фибрилляция предсердий, Воспалительные заб...
Есева Софья Евгеньевна (31 год)
Фибрилляция предсердий, Воспалительные заб...
Образование
Пациенты
Профиль

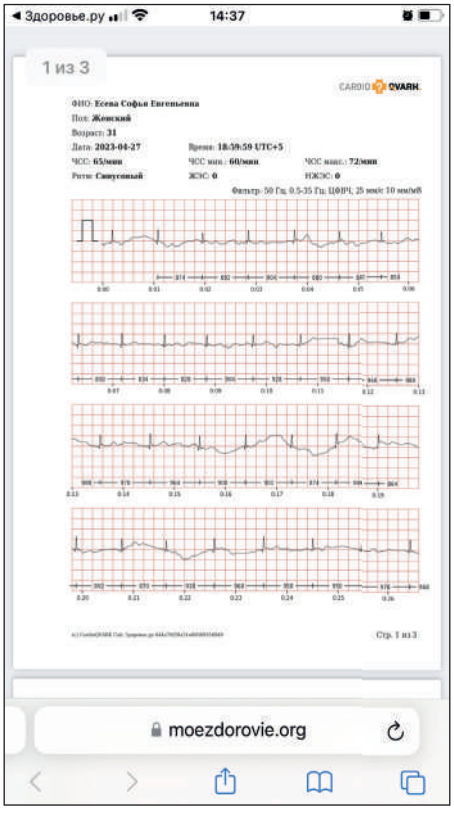

MTS RUS
14:42
Здоровье
Моя аптечка
Настройте прием лекарств
Отслеживайте прием лекарств и витаминов
Добавить препарат
Для вас
Зачем проходить осмотр у врача
Грипп или ОРВИ?
Как лечить грипп и ОРВИ
Аналитика Дневника ЖКТ
Последняя запись
23 октября
Дискомфорт, боль в животе
24 апреля: Изжога, отрыжка, тошнота, рвота,
Здоровье
Запись
Полезное
Чаты
Настройки

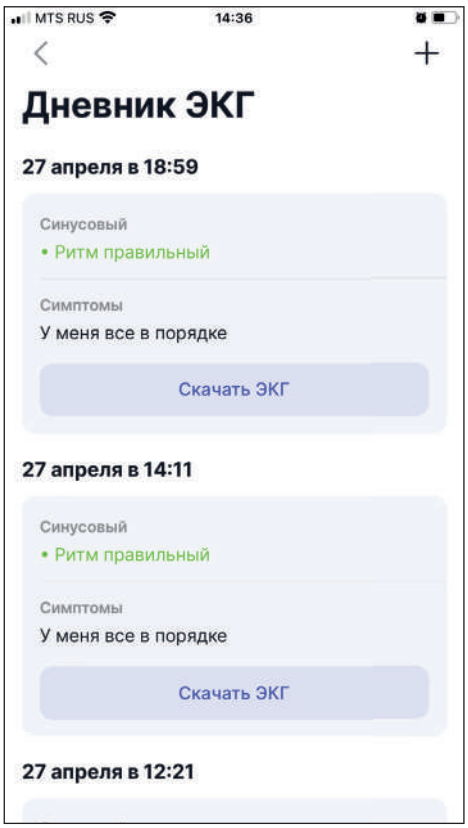

MTS RUS
14:42
Аналитика
День
Неделя
Месяц
Октябрь 2023
Показатели за месяц
Верхнее давление
125 - 135
Нижнее давление
75 - 80
Пульс
62 - 75
Артериальное давление
Уровень давления за месяц
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
25
пн
2
9
16
23
30
пн
Сформировать отчет врачу


MTS RUS
14:42
Здоровье
Дневник ЭКГ
Синусовый
27 апреля 2023 в 18:59
Ритм правильный
Сделать замер
Дневник АД и ЧСС
Давление за последние 7 дней:
Нормальное
50%
Отклонение
50%
Добавить измерение
E
Здоровье
Запись
Полезное
Чаты
Настройки


MTS RUS
14:37
Закрыть
Инструкция
Важно
Старайтесь не проводить измерение сразу после курения, приема пищи, физических и эмоциональных нагрузок. За 5-10 минут до замера желательно расслабиться и провести это время в спокойной обстановке.
Шаг 1
Вымойте руки, займите удобное положение сидя или лежа
Шаг 2
Возьмите в руки карту, как показано на изображении. Чтобы включить карту, коснитесь пальцами электродов, которые находятся на ее тыльной стороне. Как устройство будет готово к работе — вы увидите время, уровень заряда аккумулятора и количество сделанных измерений
Я провел замер


MTS RUS
14:37
Новое измерение
Как провести измерение?
Расскажем, как правильно произвести измерение
Смотреть инструкцию
Проверить новые записи
Сохранить


Здоровье.ру
14:37
1 из 3
CARDIOQVARK
moezdorovie.org



ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4701. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4701
2. Hermans ANL, Gawalko M, Dohmen L, van der Velden RMJ, Betz K, Verhaert DVM, Pluymaekers NAHA, Hendriks JM, Linz D. A systematic review of mobile health opportunities for atrial fibrillation detection and management. Eur J Prev Cardiol. 2022 May 5;29(5):e205-e208. doi: 10.1093/eurjpc/zwab158. PMID: 34550370.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et al (2020) ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 42:373–498
4. Gawałko M, Hermans AN, van der Velden RM, et al. Patient motivation and adherence to an on-demand app-based heart rate and rhythm monitoring for atrial fibrillation management: data from the TeleCheck-AF project. Eur J Cardiovasc Nurs. 2022 Aug 6:zvac061. doi: 10.1093/eurjcn/zvac061. Epub ahead of print. PMID: 35932189.
5. Guhl E, Althouse AD, Pusateri AM, Kimani E, Paasche-Orlow MK, Bickmore TW, Magnani JW. The Atrial Fibrillation Health Literacy Information Technology Trial: Pilot Trial of a Mobile Health App for Atrial Fibrillation. JMIR Cardio. 2020 Sep 4;4(1):e17162. doi: 10.2196/17162. PMID: 32886070; PMCID: PMC7501575.

РАЗРАБОТКА МОДИФИКАЦИИ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Казанчи Фатима Байзетовна[1]

1. Аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог ГБУЗ ККБ №2 МЗ КК.

г. Краснодар, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проекта и его новизна.

По данным Министерства здравоохранения РФ структура причин материнской смертности в целом по РФ за последние 5 лет практически не изменилась. Преэклампсия занимает второе место по частоте встречаемости, уступая только кровотечениям. По данным В.И. Кулакова, снижение частоты преэклампсии не происходит, она составляет до 21,6%[1]. Если 10-15 лет назад частота развития преэклампсии составляла 8-10%, то с 2014 г. и позже — 17-24% от общего количества беременных и рожениц.

В структуре материнской смертности, по данным Росстата, в 2018 и 2020 гг. на первом месте остаются экстрагенитальные заболевания, на втором — акушерские кровотечения, на третьем — акушерская эмболия, отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности. В то же время следует отметить, что в 2013 г. материнская смертность от осложнений, связанных с отеками, протеинурией и гипертензивными расстройствами во время беременности, в общем по России выросла на 13,8% по сравнению с 2012 г. (с 1,16 до 1,32 на 100 000 родившихся живыми). В некоторых федеральных округах увеличение этого показателя составило 133,8% (Центральный округ), 52,5% (Северо-Кавказский округ), 33,7% (Южный округ).

Смерть матерей при развитии тяжелых форм преэклампсии (ПЭ) в 2019 г. в 1/3 наблюдений была обусловлена эклампсией, в 1/3 — острой почечной, печеночной недостаточностью, HELLP-синдромом, острым жировым гепатозом, в 1/3 — массивными акушерскими кровотечениями. В 35% произведена гистерэктомия. Результаты конфиденциального аудита в 2018 г. показали, что материнская смертность от ПЭ и эклампсии была предотвратима и условно предотвратима в 85,3%; по данным Минздрава, этот показатель составил 78,3%.

Рассмотрим на примере Краснодарского края за 2019 г.

Перед нами структура населения Краснодарского края за 2019 г., представленная в виде рисунка 1.

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России



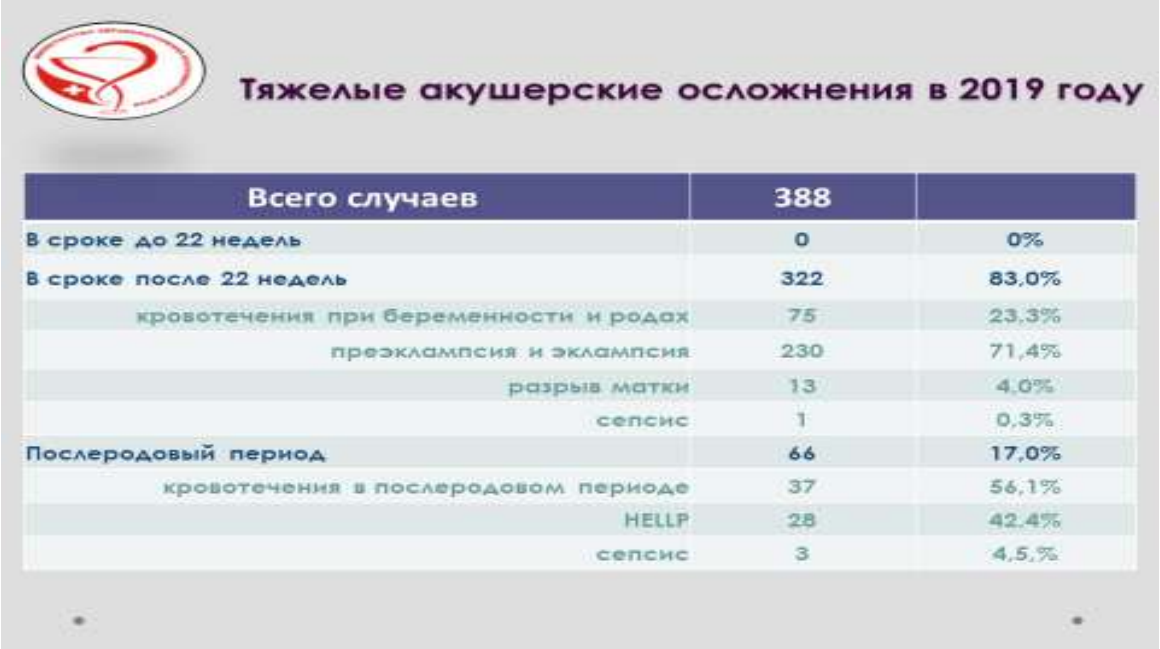
Рисунок 1 — Структура населения Краснодарского края, 2019 г.

Рисунок 2 отображает корреляционную связь числа родов и материнской смертности в 2019 г.



Рисунок 2 — Корреляционная связь числа родов и материнской смертности в 2019 г.

Всего акушерских осложнений в 2019 г. было 388. Преэклампсия и эклампсия занимают первое место среди всех осложнений. Их абсолютное число за 2019 г. равно 230 случаям. Данные отображены на рисунке 3.



Тяжелые акушерские осложнения в 2019 году

Всего случаев	388	
В сроке до 22 недель	0	0%
В сроке после 22 недель	322	83,0%
кровотечения при беременности и родах	75	23,3%
преэклампсия и эклампсия	230	71,4%
разрыв матки	13	4,0%
сепсис	1	0,3%
Послеродовый период	66	17,0%
кровотечения в послеродовом периоде	37	56,1%
HELLP	28	42,4%
сепсис	3	4,5,%

Рисунок 3 — Доля распределения акушерских осложнений 2019 г.

Раннее начало ПЭ (с дебютом до 34 недель беременности) является основным фактором, приводящим к материнской и перинатальной смертности. Частота преэклампсии на 388 родов в 2019 г. составила 230 случаев. Преэклампсия является причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их детей. Перенесенная во время беременности ПЭ является значимым фактором риска развития тяжелых соматических заболеваний у матери и ее потомства (атеросклероза, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, терминальной почечной недостаточности) в отдаленном периоде, поэтому эта проблема имеет не только медицинское, но и важное социальное значение.

Преэклампия (ПЭ) – тяжелое осложнение беременности, характеризующееся нарушением процессов плацентации и развитием эндотелиальной дисфункции и приводящее к высокой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. и соавт., 2021; ВОЗ, 2021, Шалина Р.И., Коноплянников А.Г. и соавт., 2021; Huppertz B., 2021 Armaly Z. et al., 2021 Clara].

Патогенез ПЭ остается неясным, но общепринято, что ПЭ развивается в два этапа: на первом этапе нарушение инвазии трофобласта приводит к недостаточной гестационной перестройке спиральных артерий, вследствие развивается ишемия плаценты с последующим выбросом вазоактивных ферментов в системный кровоток. На втором этапе развивается эндотелиальная дисфункция, что клинически проявляется артериальной гипертензией, протеинурией и/или полиорганной недостаточностью [Макацария А.Д. и соавт., 2019, Стрижаков А.Н. и соавт., 2020; Huppertz B. et al., 2019; Than NG, Romero R. et al., 2021 Takuji T. et al., 2021; Staff A.C., 2021; Liu N. et al., 2020].

Современная классификация выделяет ПЭ по сроку возникновения клинических проявлений: раннюю ПЭ – до 34 недель беременности и позднюю ПЭ – после 34 недель беременности.

Преэклампсия до сих пор остается нерешенной проблемой современного акушерства.

Учитывая сдвиг в обществе в сторону более позднего деторождения, отчасти связанный с тем, что с повышением карьерного роста женщины все чаще откладывают деторождение и, как следствие, сталкиваются со снижением биологической фертильности и ростом материнской заболеваемости и неблагоприятных перинатальных исходов беременности. Преэклампсия осложняет 2% беременностей и является ведущей причиной тяжелых материнских и перинатальных осложнений. Лечения не существует, и единственной признанной полезной первичной профилактикой является прием низких доз аспирина. Поиск эффективного метода прогнозирования и предотвращения плацентарной дисфункции (ПД) у женщин, пациенток старшего материнского возраста, применяющих вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), остается сложной задачей.

Скрининг первого триместра, разработанный нашей командой, включает в себя анамнез, выявление отягощающих факторов, измерение среднего артериального давления и скорости кровотока в маточной артерии, доплерометрию, биомаркеры: PAPP-A, ПлФР и является наиболее эффективным. Разработка оптимальной тактики выявления преэклампсии до 12 недели позволит предотвратить преэклампсию.

В настоящее время существует необходимость в разработке более точных и доступных инструментов для прогнозирования и определения преэклампсии. Использование специального программного обеспечения может предложить новый подход к раннему обнаружению и лечению этого заболевания.

Разработка программного обеспечения для прогнозирования преэклампсии позволит развивать персонализированный подход к диагностике и лечению. Учет индивидуальных клинических данных и факторов риска поможет помочь определить риск развития преэклампсии у конкретной беременной женщины и предложить соответствующие меры предосторожности. Раннее обнаружение и лечение преэклампсии имеет потенциал значительно улучшить результаты в здравоохранении для матери и плода.

К основным проблемам, на решение которых направлено выполнение настоящей НИОКР, можно отнести:

– определение влияния стратегии клинического скрининга и геномного анализа факторов, участвующих в дисфункции плаценты (преэклампсия и ЗВУР) у женщин старшего материнского возраста, подвергающихся вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ, в частности, экстракорпоральному оплодотворению ЭКО) и донорству ооцитов;

– лечения преэклампсии не существует, и единственной признанной полезной первичной профилактикой является прием низких доз аспирина. Поиск эффективного метода прогнозирования и предотвращения плацентарной дисфункции (ПД) у женщин старшего материнского возраста, получающих ВРТ, остается сложной задачей, которая требует проведения современных исследований и разработки инновационных продуктов и средств;

– имеющийся скрининг является неэффективным для внешней проверки модели прогнозирования развития ПЭ и ЗВУР во время беременности. Скрининг результаты разрабатываемого продукта могут быть применены в большинстве медицинских учреждений и иметь важные результаты для обеспечения здоровья матери и плода.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Разработка и проведение тестирования единого программного комплекса, предназначенного для раннего выявления риска преэклампсии у беременных с целью своевременного предупреждения и профилактики отдаленных осложнений преэклампсии, а также сокращения затрат на лечение возможных осложнений преэклампсии для матери и плода.

Расчет индивидуального риска развития преэклампсии, осуществляемый благодаря разрабатываемому программному продукту, позволит своевременно выявлять беременных, относящихся к группе высокого риска, что обеспечит персонифицированный подход, будет способствовать качественному проведению профилактических мероприятий, даст возможность доказать необходимость дополнительного обследования данной категории пациенток.

Настоящий проект может имеет значительный потенциал в области акушерства и гинекологии и способствует прогрессу в диагностике и лечении преэклампсии.

Создаваемый продукт.

Конечный продукт проекта – программное обеспечение, которое позволит врачу на участке внести вводные данные по каждой пациентке и установить высокий или низкий риск развития преэклампсии. Суть программного обеспечения состоит в том, что подсчет риска с помощью детализированного программного обеспечения позволит вовремя назначить препарат для профилактики осложнений отдаленных последствий преэклампсии у беременных.

Разрабатываемый программный продукт предназначен для того, чтобы систематизировать прием врача, четко подсчитать риск развития преэклампсии и вовремя назначить препарат для профилактики осложнений.

В разрабатываемом программном продукте планируется реализация следующих основных модулей:

1. Модуль ввода данных. Этот модуль позволит пользователям вводить необходимые данные о беременной женщине. Входные данные будут включать историю беременности, данные клинических анализов, факторы риска и другую соответствующую информацию.
2. Модуль предварительной обработки данных. В этом модуле выполняется предварительная обработка введенных данных для проверки на наличие недостающих значений, нормализацию данных и другие методы обработки данных.
3. Модуль анализа данных. Этот модуль выполняет анализ введенных данных, чтобы выявить важные признаки и паттерны, связанные с развитием преэклампсии. В нем планируется использовать различные методы статистического анализа и алгоритмы машинного обучения для идентификации корреляций и зависимостей.
4. Модуль построения модели. В этом модуле будет выбираться и строится модель обучения для прогнозирования или определения преэклампсии. Могут применяться различные модели, такие как логистическая регрессия, случайные леса, градиентный бустинг или нейронные сети. Обучение модели выполняется с использованием предварительно обработанных данных.
5. Модуль прогнозирования или определения преэклампсии. В этом модуле осуществляется прогнозирование или определение преэклампсии на основе введенных данных и обученной модели. Пользователю предоставляются соответствующие результаты, которые могут указывать на наличие преэклампсии и ее степень.
6. Модуль пользовательского интерфейса. Этот модуль отвечает за создание удобного и интуитивно понятного пользовательского интерфейса. Он обеспечивает взаимодействие пользователя с программным обеспечением, предоставляя возможность ввода данных и отображения результатов прогнозирования или определения преэклампсии.
7. Модуль управления базой данных. Этот модуль отвечает за управление базой данных, где хранятся введенные пользовательские данные и их результаты. Он обеспечивает безопасное хранение, обновление и извлечение данных, а также защиту кон-

фиденциальности пациентов в соответствии с соответствующими нормативными требованиями.

8. Модуль обновления и сопровождения. Этот модуль обеспечивает регулярные обновления программного обеспечения. Он позволяет внедрять новые научные исследования, методы и данные, которые могут улучшить точность и эффективность прогнозирования или определения преэклампсии. Также модуль сопровождения обеспечивает поддержку и решение возникающих проблем, чтобы гарантировать бесперебойную работу программы.

Каждый из этих модулей будет играть важную роль в прогнозировании и определении преэклампсии у беременных. Вместе они обеспечат полный функционал и удобство использования, позволяя пользователям получать надежные и точные результаты для принятия информированных медицинских решений.

Язык программирования: Python

Разрабатываемое ПО не будет требовать установки. Для начала работы необходимо будет запустить скомпилированный .exe файл.

tkinter, customtkinter – библиотеки для написания gui (графического интерфейса).

Counter – класс для подсчёта хэш-обьектов dict.

datetime – библиотека работы с датами.

logging – библиотека для голов программы.

PyInstaller – для упаковки исходного кода в exe.

Минимальные вычислительные ресурсы, достаточные для их выполнения:

1. Тип – общий процессор для настольного ПК;
2. Марка – intel, AMD совместимые 32, 64 битные процессоры;
3. Частота процессора – от 2 Ghz;
4. Объем оперативной памяти – 2 Гб;
5. Объем памяти видеокарты – 512 Мб.

Функции, выполнение которых должен обеспечивать разрабатываемый научно-технический продукт:

1. Ввод и хранение данных. Пользователь будет иметь возможность вводить данные о беременной женщине, такие как история беременности, клинические анализы, факторы риска и другую соответствующую информацию. Программное обеспечение должно обеспечивать безопасное хранение этих данных и возможность обновления или добавления новых данных при необходимости.
2. Предварительная обработка данных. Программное обеспечение должно выполнять предварительную обработку введенных данных, включая проверку на наличие недостающих значений, нормализацию данных, удаление выбросов. Это поможет гарантировать качество данных и повысить точность прогнозирования или определения преэклампсии.
3. Анализ данных и построение модели. Программное обеспечение должно использовать методы статистического анализа и алгоритмы обучения для анализа данных и выявления важных признаков, связанных с преэклампсией. На основе этих данных должна быть построена модель, способная прогнозировать или определять преэклампсию с высокой точностью.
4. Прогнозирование и определение преэклампсии. Главная функция программного обеспечения – предоставление прогнозов или определение преэклампсии на основе введенных данных и обученной модели. Результаты должны быть понятными и надежными, помогая врачам и медицинскому персоналу принимать информированные решения и предоставлять соответствующую медицинскую помощь.

5. Сохранение и отчетность. Программное обеспечение должно обеспечивать возможность сохранения результатов прогнозирования или определения преэклампсии и генерации отчетов. Это поможет врачам и медицинскому персоналу в ведении документации и мониторинге прогресса беременной и ее состояния. Отчеты могут содержать информацию о рисках преэклампсии, рекомендации по лечению и мониторингу, а также другую сопутствующую информацию, которая поможет врачам принимать информированные решения;
6. Актуализация и обновление. Программное обеспечение должно иметь возможность обновляться и актуализироваться в соответствии с новыми научными исследованиями, методами и данными, связанными с преэклампсией. Это включает в себя постоянное обновление моделей обучения, алгоритмов и базы данных, чтобы гарантировать высокую точность и актуальность результатов.
7. Защита конфиденциальности данных. Программное обеспечение должно обеспечивать высокий уровень защиты и конфиденциальности введенных данных пациентов. Это включает соблюдение соответствующих нормативных требований и применение мер безопасности для предотвращения несанкционированного доступа и утечки данных.
8. Поддержка и обучение пользователей. Программное обеспечение должно предоставлять поддержку и обучение пользователям. Это может включать документацию, обучающие материалы и техническую поддержку, чтобы пользователи могли эффективно использовать программу и получать максимальную пользу от ее функционала.

Эти функции обеспечат полный цикл работы программного обеспечения для прогнозирования или определения преэклампсии у беременных. Они позволят пользователям вводить данные, анализировать их, получать надежные результаты и принимать информированные решения в области акушерства и гинекологии.

Количественные параметры, определяющие выполнение научно-техническим продуктом своих функций:

– точность прогнозирования от 75 %;

– время выполнения анализа и выдачи результатов до 30 секунд.

Проект, реализуемый в рамках настоящей НИОКР, включает в себя программное обеспечение, состоящее из следующих входных данных:

– сбор лабораторных данных: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением ассоциированного с беременностью плацентарного белка А (PAPP-A), хорионического гонадотропина человека (ß-ХГЧ), плацентарного фактора ростам (PIGF);

– инструментальные исследования: ультразвуковое допплеровское исследование беременной и плода, мониторирование АД;

– специальные методы исследования: определение полиморфизмов генов метилтетрагидрофолатредуктазы, метиленсинтетазы-редуктазы, фактора II, фактора V, фактора VII, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, антитромбина 3, бета-фибриногена у женщин высокой группы риска и в группе контроля.

Статистическая обработка данных будет выполнятся при помощи компьютерных программ по анализу и обработке данных SPSSv15.0, Systatv11.00.01, Microsoft Excel 2007.

Входные воздействия, необходимые для выполнения научно-техническим продуктом заданных функции:

1. Информация о пациенте:

- дата рождения;
- срок беременности;
- акушерский анамнез;

- метод зачатия;
- масса тела;
- рост;
- индекс массы тела (ИМТ);
- преэклампсия во время предыдущей беременности;
- гипертензия беременных во время предыдущей беременности;
- протеинурия во время предыдущей беременности;
- курение;
- хроническое заболевание почек;
- наименование заболевания;
- гипертензия вне беременности;
- сахарный диабет;
- тип диабета;
- системная красная волчанка;
- антифосфолипидный синдром;
- преэклампсия у матери или сестры;
- наследственная предрасположенность к тромбофилическим осложнениям;
- хроническая гипертония.

2. Биохимические измерения:
- плацентарный фактор роста (PLGF);
- плацентарный белок (PAPP-A);
- sFlt-1/PlGF.

3. Ультразвуковое исследование:
- процентиль;
- ПИ маточных артерий.

Выходные реакции, обеспечиваемые научно-техническим продуктом в результате выполнения своих функций. Если при анализе введенных данных система определит 3 и более риска (данные полей не входят в норму установленных значений), то пользователю выводится диалоговое окно: «При подсчете выявлен высокий риск».

Способы и методы решения поставленных задач.

В рамках реализации настоящей НИОКР планируется решение следующих задач:

– сравнить общую концентрацию основных популяций MV в материнской крови популяции пациенток с преэклампсией и популяции пациенток без преэклампсии;

– доказать непосредственное участие синцитиотрофобластов в развитии преэклампсии у беременных, посредством их множественных эффектов, в том числе в качестве прокоагулянтных, иммуностимулирующих и антиангиогенных факторов;

– доказать, что изменение увеличения диаметра оболочки зрительного нерва может косвенно отражать состояние внутричерепного отека, который может быть частью генерализованного отека преэклампсии и возможным маркером генерализованного отека тканей и перегрузки жидкости у этих пациентов;

– сравнить количество плодов с диагнозом задержка внутриутробного развития (ЗВУР) во время беременности у женщин с преэклампсией;

– определение систолического артериального давления ≥140 мм рт. ст. или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. с интервалом не менее 4 ч. после 20 недель

беременности плюс любой из следующих признаков: (i) протеинурия (>300 мг/24 ч.) или белок мочи/креатинин соотношение > 0,3 мг/ммоль) (ii);

– определение дисфункции органов-мишеней: систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление >110 мм рт. ст., количество тромбоцитов <100х109/л, аланин – и аспартатаминотрансферазы >70 МЕ/л, креатинин сыворотки >1,1 мг/дл, лактатдегидрогеназа >700 МЕ/л, боль в правом подреберье или эпигастрии, одышка и/или церебральные/зрительные нарушения. Или (iii) маточно-плацентарная дисфункция (оценочная масса плода <3-го центиля или <10-го центиля с аномальной маточной или пупочной допплерографией пульсационный индекс).

Поставленные задачи будут решаться путем создания научно-технического задела в области акушерства, гинекологии и перинатологии.

К основным используемым способам и методам решения поставленных задач относятся:

1. Лабораторная диагностика;
2. Проведение ультразвукового исследования;
3. Изменения диаметра оболочки зрительного нерва, выявляемые при УЗИ;
3. Статистическая обработка данных.

ВЫВОДЫ

В ходе начала реализации проекта был выполнен следующий план работы:

– исследование лабораторных биохимических маркеров, влияющих на развитие преэклампсии;

– разработка оптимальных индивидуальных лабораторных референсных значений, коррелирующих с данными доплерометрии;

– исследование доплерометрических данных при проведении ультразвука;

– оптимизация алгоритма обследования беременных для наиболее раннего прогнозирования преэклампсии в женских консультациях;

– разработка индивидуальной карты беременной с подсчетом риском развития преэклампсии до 12 недель;

– исследование маркеров нарушения ангиогенеза маточно-плацентарного кровообращения, таких как sFlt-1 и PlGF, для возможной предикции преэклампсии в I триместре;

– разработка лабораторной математической модели с помощью полученных данных;

– исследование микробиоценоза плодных оболочек в раннем послеродовом периоде;

– разработка инструментальной математической модели с учетом данных доплерометрических исследований;

– разработка экспериментального программного обеспечения для ранней диагностики и профилактики преэклампсии у беременных;

– исследование биоптата плаценты методом иммуногистохимического исследования в раннем послеродовом периоде.

В рамках проекта был разработан скрининговый алгоритм, на основе которого разработан первый прототип программного обеспечения. Принцип работы заключается в определении ранних предикторов развития преэклампсии и подсчете рисков развития преэклампсии. Разработка сопоставляет все биохимические параметры, влияющие на развитие преэклампсии.

Точные данные о текущем объеме рынка программного обеспечения для прогнозирования и определения преэклампсии еще не представлены в открытых источниках, так как это относительно новое направление разработки. Однако, с учетом значимости преэклампсии как одной из ведущих осложнений беременности и необходимости раннего выявления

и управления этим заболеванием, можно предположить, что потенциальный рынок в этой области является очень значительным и оценивается в миллиарды долларов. В сочетании с увеличением осведомленности о преэклампсии и стремлением улучшить практику ведения беременности, ожидается, что спрос на программное обеспечение, способное предсказывать и определять преэклампсию, будет только расти.

Учитывая серьезность проблемы и ее глобальную распространенность, разработка программного обеспечения для прогнозирования и определения преэклампсии представляет собой важную задачу, направленную на раннюю диагностику и предупреждение преэклампсии у беременных.

ЦИФРОВОЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ЗРЕНИЯ «EYESAVER»

Организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Кечин Е.В.[1], Алексеев А.С.[2], Павлов К.В.[2], Вологжанин В.Р.[2], Постольник А.А.

1. Кандидат медицинских наук;
2. Врач-ординатор.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Дети, рожденные после 2010 года, принадлежат к поколению Т и исследуют мир через экраны цифровых устройств. Современные дети вырастают в окружении смартфонов, телевизоров, планшетов и компьютеров, которые стали неотъемлемой частью их повседневной жизни. Они используют эти электронные устройства как в школе, так и дома [1]. Один из трех онлайн-пользователей моложе 18 лет [2].

Все больше детей в настоящее время обладают своими собственными цифровыми устройствами, такими как мобильные телефоны и планшеты. Даже дети в возрасте до 3 лет имеют доступ к гаджетам, причем каждый десятый ребенок обладает своим собственным устройством. В 2018 году 5% детей в возрасте от 5 до 7 лет во всем мире уже имели свой мобильный телефон, а 42% обладали планшетом [1]. Также стало распространенным явлением ежедневное просмотр видеоконтента на «YouTube» детьми в возрасте от 0 до 12 лет (48%), использование мессенджеров детьми в возрасте от 8 до 12 лет (35%) и общение в социальных сетях детьми в возрасте от 8 до 10 лет (36%). Мобильные игры на планшетах или телефонах стали популярным способом проведения свободного времени для каждого второго ребенка в возрасте от рождения до 12 лет (45%). В возрасте от 3 до 6 лет почти половина детей (42%) обладает своими устройствами, а к 10 годам собственный мобильный телефон или планшет имеют 9 из 10 детей в России (91%) [4]. Кроме того, среднее время использования экрана детьми в возрасте от 8 до 12 лет увеличилось на 49 минут в день: среднее время использования экрана в день составляло 4 часа 18 минут в 2016 году и увеличилось до 5 часов 7 минут в 2019 году [3].

Существует четкая связь между чрезмерным использованием электронных устройств и увеличением распространенности близорукости [6].

Проблема близорукости у детей становится все более значимой для общественного здравоохранения и требует принятия мер на индивидуальном и общественном уровнях для поддержания здорового образа жизни [1].

Во время школьного обучения развитие миопии происходит особенно интенсивно, что приводит к высокой распространенности этого заболевания у детей. По прогнозам, к 2050 году количество людей с близорукостью в мире достигнет 5 миллиардов. В Европе этот показатель достигнет 56,2% [5].

Сегодня близорукость является одной из главных проблем общественного здравоохранения по всему миру. Распространенность этого заболевания варьируется в зависимости от

географического положения, особенно высокая распространенность наблюдается в Азии, где процент детей школьного возраста с близорукостью достигает 80-90% в различных регионах [6].

В Российской Федерации миопия занимает 2-е место в структуре детской инвалидности и 3-е место – в инвалидности всего населения [7].

В 2015 году было показано, что дети, страдающие от близорукости, проводят перед компьютером в среднем около часа в день, в то время как дети без этого заболевания проводят перед компьютером 41 минуту в день. Также было обнаружено, что частое использование компьютеров и экранов среди студентов университетов связано с увеличением случаев близорукости [8].

Исследование среди 50 участников показало, что использование смартфона в течение 4 часов приводит к увеличению индекса заболеваний глаз (миопия, астенопия, синдром сухого глаза) по сравнению с исходным уровнем [9].

По этой причине в 2016 году Американская академия оптометрии рекомендовала ограничить время экрана у детей в возрасте от 2 до 5 лет до 1 часа в день, а также сократить использование электронных устройств детьми старше 6 лет [10].

Проблема. 41% родителей сложно контролировать экранное время своего ребенка, согласно последним данным [11].

Эпизоды непрерывного использования в течение 20 минут были связаны с увеличением количества близоруких аномалий рефракции. Это исследование показало, что частые перерывы должны стать рекомендацией для использования смартфона подростками [12].

Именно эпизоды непрерывного использования гаджетов несут в себе опасность развития аномалий рефракции. Необходимо разработать механизм, предупреждающий о длительном эпизоде экранного времени (>20 минут).

Дети и молодые люди имеют больший риск негативных последствий от чрезмерного использования смартфона, так как у них меньше самоконтроля.

Использование смартфона в течение длительного времени может повысить вероятность возникновения проблем со зрением, включая близорукость, астенопию и заболевания поверхности глаза, особенно у детей. Поэтому рекомендуется регулировать время использования смартфона и ограничивать его продолжительность, чтобы предотвратить появление проблем со зрением [13].

Социальная значимость. К 2017-2018 годам среди учеников 1 классов распространенность миопии составила 2,4%, среди учеников 5 классов – 19,7%, среди выпускников школ – 38,6%, при этом у выпускников гимназий этот показатель достиг 50,7% [14].

Важным аспектом близорукости в России является неуклонный рост уровня слепоты и слабовидения. За последние 17 лет он увеличился с 13,6 до 17,0 на 10 тыс. населения, инвалидность у детей составляет 5,2 на 10 тыс. населения [Либман Е. С., 2010].

Необратимые изменения глазного дна и зрительного нерва при прогрессирующей близорукости приводят к существенному снижению зрения у подростков и молодых людей трудоспособного возраста, что придет данной проблеме медико-социальное значение, так как молодые люди вносят немалый вклад в экономику страны, и являются залогом будущего. [Аветисов Э.С., 1986; Катаргина Л.А., 2012; Тарутта Е.П., 2005].

На данный момент основной упор на борьбу с аномалиями рефракции идёт на коррекцию уже возникших нарушений. Людям предлагают различные варианты коррекции: ношение очков, мягкие контактные линзы, различные рефракционные операции на роговице. Почему так распространены способы борьбы с миопией и так скромно представлены и исследованы варианты её профилактики? На очки/линзы/рефракционные операции тратятся огромные суммы денег по всему миру, хотя профилактика глазных заболеваний вышла бы

куда дешевле. Из доклада Е.В. Кечина можно отметить, что на использование очков и контактных линз (либо же одновременное их использование) тратится ежегодно на одного человека от 10 780 руб. до 62 572 руб. [15].

Необходимо разрабатывать и совершенствовать методы снижения зрительной нагрузки и профилактики развития аномалий рефракции.

На сегодняшний день существует ряд программ для смартфонов, цель которых снизить негативное влияние длительного времяпрепровождения за девайсом на зрение. Приложения предлагают разные методики для решения данной проблемы. Рассмотрим основные методы воздействия на зрение, существующие в приложениях на системе Android из маркета приложений «Google play».

Упражнения для профилактики нарушений и коррекции зрения можно разделить на следующие группы:

1. Физические упражнения общеукрепляющего воздействия;
2. Упражнения специфической направленности, нормализующие функции мышечного аппарата глаза;
3. Упражнения, способствующие снятию психического и физического напряжения с целью нормализации функций зрительной системы.

Зрительная гимнастика – группа специальных упражнений, направленных на восстановление зрительной работоспособности и профилактику зрительного утомления. Профилактика нарушения зрения – основная цель гимнастики для глаз. Основными задачами являются:

- укрепление глазных мышц и предупреждение их переутомления;
- улучшение кровоснабжения тканей глаза;
- снятие напряжения зрительного аппарата;
- укрепление мышцы век;
- общее оздоровление зрительного аппарата.

Таким образом, учитывая специфику взаимодействия со смартфоном, выделяются следующие типы упражнений для зрения, которые можно использовать в мобильных приложениях:

1. Различные типы морганий, отличающиеся скоростью движений век и силой их сжатия, в том числе зажмуривания;
2. Слежение глазами (трекинг) за двигающимся объектом в разные стороны;
3. Стереограммы;
4. Пальминг (массаж глаз);
5. Расфокусировка между точками (близко-далеко).

Главная идея проекта. Профилактика снижения зрения вследствие ненормированной зрительной нагрузки у детей и взрослых, посредством разработки и популяризации приложения для ежедневного пользования.

Пути достижения целей:

1. Разработка приложение и его техническое обеспечение.
2. Популяризация разработанного приложения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше приложение будет иметь возможность подсчеета экранного времени, что в свою очередь обеспечит правильную гигиену пользования смартфоном и планшетом. А также будет способно профилактировать развитие и прогрессирование ряда глазных патологий у детей и взрослых.

Приложение EyeSaver позволит сделать полезные для здоровья глаз перерывы в процессе использования гаджетов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. The Office of Communications Children and Parents: Media Use and Attitudes Report 2018.
2. Samantha Wauchope United Nations Children's Fund (UNICEF) December 2017 ISBN: 978-92-806-4930-7
3. Rideout VJ, Robb MB. The Common Sense Census: Media Use by Tweens and Teens. Common Sense Media; (2019).
4. ДЕТИ. МЕДИАПОТРЕБЛЕНИЕ. 2017. Отчет MOMRI 2018
5. Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A., Jong M., Naidoo K.S., Sankaridurg P., Wong, T.J. Naduvilath T.Y., Resnikoff S. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 // Ophthalmology. – 2016.- Vol.123, No 5.- P.1036-1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006. Epub 2016 Feb 11.
6. Alvarez-Peregrina C, Sánchez-Tena MÁ, Martinez-Perez C, Villa-Collar C. The Relationship Between Screen and Outdoor Time With Rates of Myopia in Spanish Children. Front Public 2020
7. Какорина Е. П. Заболеваемость населения по субъектам РФ по данным на 2007 год: Доклад / Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Департамент развития медицинской помощи и курортного дела и ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития РФ». — М., 2008.
8. Smaldone G, Campagna O, Pacella F, Pacella E, La Torre G. Computer use and onset of myopia in children: a systematic review. Senses and Sciences. (2015)
9. Choi JH, Li Y, Kim SH, Jin R, Kim YH, Choi W, You IC, Yoon KC. The influences of smartphone use on the status of the tear film and ocular surface. PLoS One. 2018
10. Reid Chassiakos YL, Radesky J, Christakis D, Moreno MA, Cross C, Council on Communications and Media . Children and adolescents and digital media. Pediatrics
11. Ofcom Children and Parents. Children and Parents: Media Use and Attitudes Report // 29 November 2017. - C. 303.
12. Clair A. Enthoven, Jan Roelof Polling, Timo Verzijden, J. Willem L. Smartphone Use Associated with Refractive Error in Teenagers The Myopia App Study // 2021
13. Wang J, Li M, Zhu D, Cao Y. Smartphone Overuse and Visual Impairment in Children and Young Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. J Med Internet Res. 2020
14. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржский В.В., Ефимова Е.Л., Ефимова М.Н., Хватова Н.В., Слышалова Н.Н., Егорова А.В. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России // Офтальмология.- 2018.- Т.15, No 3.- С.348– 353. DOI:10.18008/1816-5095-2018-3-348-353
15. Кечин Е.В., Дога А.В., Мушкова И.А., Каримова А.Н., Петров А.А. Сравнительный клинико-экономический анализ коррекции миопии с использованием лазерных кераторефракционных операций и контактных линз // Современные технологии в офтальмологии. - 2023 - No 4 (50) - С. 21-26.

ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОНЛАЙН-ПЛАТФОРМА ДЛЯ ДЕТЕЙ, РОДИТЕЛЕЙ И УЧИТЕЛЕЙ ПО ВОПРОСАМ ПРАВИЛЬНОГО ПИТАНИЯ «ПРАВИЛЬНО»

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Кишка О.В.[1], Попова О.С., Гаврилова Д.А., Завьялова П.С., Добрых П.А., Кузнецова А.В., Елфимов М.Ф., Тулкин Е.Е., Сафаров Ш.Ф.о., Коновалова Д.А., Дандыбаева Н.Д., Попова Е.С.

1. Ординатор 2 года обучения.

ВВЕДЕНИЕ

Свердловская область с 2019 года реализует региональный проект «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек», являющийся частью национального проекта «Демография», в задачи которого входит создание центров общественного здоровья, разработка нормативно-правовых актов, закрепляющих основные понятия здорового образа жизни, а также регулирующих качество пищевой продукции. В частности, одним из целевых направлений является формирование у разных групп населения представления о здоровом питании [1]. И поэтому, цель создания цифровой образовательной среды, способствующей повышению осведомленности и мотивации к соблюдению принципов правильного питания, среди детского и подросткового населения, была определена нами как приоритетная.

Обоснованность мер, предпринимаемых государством, подтверждается некоторыми статистическими данными. Факторы образа жизни, такие как табакокурение, употребление алкоголя, несбалансированное питание, оказывают выраженное воздействие на состояние здоровья около 75,9 млн человек в 48 субъектах Российской Федерации (51,8 % населения). В значительной степени такие показатели обусловлены растущей долей несбалансированного питания. Общее число ассоциированных с данным фактором заболеваний в последние годы практически не меняется, но показатели продолжают оставаться довольно высокими. [2].

Одним из важнейших критериев социального благополучия общества является состояние здоровья детей, которое в самой ближайшей перспективе определяет здоровье всей нации.

По данным ВОЗ молодые люди, которые с раннего возраста выработали здоровые пищевые привычки, имеют больше вероятности сохранить их и в зрелом возрасте, и у них будет меньше риска таких хронических заболеваний, как сердечно-сосудистые, рак, инсулинзависимый диабет и остеопороз. Сбалансированное и рациональное питание в детском и подростковом возрасте способно уменьшить риск возникновения кариеса зубов, анемии, задержки физического развития, избыточной масса тела и ожирения [3].

Так как, имея достаточное количество теоретического материала и практических навыков, каждый человек, а в нашем случае – ребенок, сможет сделать правильные выводы и применить полученные знания на практике, тем самым закладывая фундамент своего здоровья.

Началом проекта послужил анализ собственного исследования, которое мы проводили в феврале 2023 года среди двух школ города Екатеринбурга. Исследование проводилось в два этапа: обследование, в котором приняли участие 458 школьников, из которых 38% юношей и 62% девушек и анкетный опрос, на вопросы которого ответили 374 ребенка, из которых 55% девушек и 45% юношей. Возраст участников находится в диапазоне от 13 до 18 лет, что соответствует 8 классу (48%), 9 классу (24%), 10 классу (11%) и 11 классу (17%).

По результатам осмотра выявлено, что значение Индекса массы тела (ИМТ) находится в пределах нормы только у 50% обследуемых. Остальные 50% разделились таким образом: у 26% ребят недостаточная масса тела, избыточный вес – 14%. У остальных 10% значения индекса соответствуют первой, второй и третьей степени ожирения (Рисунок 1).



Рисунок 1 — Индекс массы тела

Второй этап – опрос школьников по методике «Health Behaviour in School-Aged Children» (HBSC) для более полного представления о состоянии здоровья и благополучия молодого поколения [3]. На вопросы данной анкеты в формате Google-формы ответили 374 ребенка, из которых 55% девушек и 45% юношей. При анализе полученных материалов выявлено: завтракают, обедают и ужинают в течение недели «Никогда /Не каждый день» - 39%, 19% и 16% восьмиклассников соответственно (Таблица 1).

Приемы пищи в течение недели	**8 класс**	**9 класс**	**10 класс**	**11 класс**
Завтрак	**39%**	**36%**	**45%**	**37%**
Обед	19%	20%	23%	11%
Ужин	16%	19%	21%	15%

Таблица 1 — Частота приемов пищи: «Не каждый день/Никогда»

Из приведенных данных можно сделать вывод, что очень большой процент детей идут в школу голодными, что сказывается на состоянии их здоровья и качестве обучения.

Около 96% респондентов отметили, что перерывы между приемами пищи часто составляют 5-6 часов и более. В семьях школьников режим питания соблюдают редко или не соблюдают в 79% случаях. Не принимают пищу в течение учебного дня 23% учеников. Школьники не едят в школьных столовых по разным причинам, но чаще потому, что их не устраивают органолептические свойства предлагаемых блюд. Чипсы, сухарики и другие

снэки несколько раз в день и неделю едят 33% детей. На вопрос о том, ходят ли дети в школу или ложатся спать голодными, так как дома нет достаточного количества еды 11% ребят ответили положительно. У четырех процентов опрошенных выявлены врачом следующие заболевания желудочно-кишечного тракта: гастрит, гастродуоденит.

Из приведенный данных следует:

1. Режим питания во многих семьях не соблюдается.
2. Дети не едят в течение учебного дня либо заменяют качественный прием пищи быстрой, готовой едой.
3. Перерыв в приемах пищи часто составляет более пяти часов.

Так же, с помощью опроса, мы выяснили, что 29 и 44% школьников используют компьютер, телефон для различной работы online в социальных сетях и Интернете более 6 часов в день в учебные дни и в выходные соответственно.

Современные Интернет-технологии имеют большое значение в жизни детей и подростков. Это новое информационное пространство, иная форма социальной реальности детей и подростков [11].

По материалам отчетов современные школьники чаще всего посещают сайты категории «Аудио и видео» (43,6%): в первую очередь смотрят блогеров на различных видеохостингах, слушают музыку на стриминговых платформах и проводят время за сериалами, социальные сети с короткими роликами тоже довольно популярны.

Наравне с безграничными коммуникативными, информационными, развлекательными возможностями, с одной стороны, эта сфера является мощным средством интеллектуального развития ребенка, с другой – оказывает негативное влияние, подменяя мир реальных отношений и действий ребенка, формируя зависимость. Существуют такие проблемы как игровая и Интернет-зависимости. В компьютерные игры вовлечено 23% всего населения России, при этом минимальный возраст компьютерного игрока составляет 2 года [12].

Частота встречаемости Интернет-зависимости увеличивается с возрастом: с 6,0% у подростков 12-14 лет до 8,0% – у подростков 15-18 лет ($p = 0,0324$). Потребляемый подростками контент включал игровую зависимость (11%), зависимость от социальных сетей (8,0%), смешанную (2,6%) и недифференцированную Интернет-зависимость (2,8%). У младших подростков чаще формируется зависимость от онлайн-игр (12,2%), социальных сетей (9,3%) и смешанная (3,3%), у старших подростков – недифференцированная ИЗ (39,5%) [8].

Кроме этого, при поиске информации в сети, ребята не всегда могут критично воспринять сведения, которые им транслируют. Отсутствие фильтров информационных потоков и несовершенная система контроля за контентом и его создателями в Интернете делает виртуальное пространство небезопасным для подростков и молодежи, вследствие чего может возрастать вероятность рискованного поведения среди данной группы населения.

Таким образом, создание безопасной образовательной платформы с материалами, составленными на основе нормативных документов и методических рекомендаций, для изучения основ правильного питания, и прав потребителей, поможет прояснить ситуацию, направив внимание детей в правильное русло и сформировать правильное отношение к этой проблеме.

На данный момент существуют несколько реализованных проектов, посвященных проблемам здорового образа жизни и в частности, питания (Таблица 2).

Программа «Разговор о правильном питании», разработанная в Институте возрастной физиологии РАО, (https://www.prav-pit.ru/) содержит методические материалы, игры, предназначенные для обучения школьников 6-14 лет. Так же сайт предлагает статьи и материалы для ознакомления родителей и позволяет учителям организовать классные часы.

Официальный Интернет-портал Министерства здравоохранения Российской Федерации «Так здорово» (https://www.takzdorovo.ru) содержит большое количество рекомендаций по правильному питанию, включая счетчик калорий и множество другой полезной информации от экспертов. Целевая аудитория – взрослое население. Материал подается в виде статей, интерактивных сервисов и онлайн-конференций.

Критерии	**Характеристики**	**«Разговор о правильном питании»**	**Проект «Так здорово»**
Тематика	Питание	✓	✓
Обучение детей (материал рассчитан для изучения детьми)	Школьники 6- 14 лет	✓	×
	Школьники 15-17 лет	×	×
Дидактические материалы, статьи	Для учителей	✓	×
	Для родителей	✓	✓
	О детях	✓	✓
Образовательный Интернет-ресурс	Образовательный Интернет-ресурс – платформа, образовательная система, содержащая средства организационно-методического обеспечения образовательного процесса, с возможностью применения полученных за время обучения знаний по средствам выполнения определенных заданий.	×	×
Социальные сети	Тематический блок в социальных сетях	×	×

Таблица 2 — Сравнение проектов

Несмотря на то, что актуальность проблемы возрастает, подростковая аудитория во многих профилактических проектах остаётся неохваченной. Но именно она нуждается в повышенном внимании. С возрастом, контроль родителей над режимом и качеством питания детей ослабевает, школьники сами выбирают, где и чем питаться, а также формируют нездоровые пищевые привычки под воздействием многих окружающих факторов. В связи с чем особенно важно освещать основные принципы правильного питания в группах от 10-17 лет.

Методика подачи учебных материалов основывается на двух принципах.

Первый – концепция типов восприятия, по которой людей условно можно разделить по преобладающему каналу: визуалы, аудиалы кинестетики и дигиталы. Первая группа лучше обрабатывает информацию посредством зрения - визуальные образы, яркие цвета, схемы и картины. Аудиалы – восприятие мира через слух. Кинестетики познают окружающую действительность через тактильные органы чувств, идентифицируя физические характеристики объектов, сравнивая их. Опыт дигиталов состоит из алгоритмов, упорядоченности слов и систематизации получаемой информации [7]. В соответствии с описанными характеристиками, реализовать подачу материалов уроков в рамках нашего образовательного проекта можно таким образом:

Таблица 3 — Типы восприятия и формы образовательного процесса.

Тип восприятия	**Формы реализации образовательного процесса**
Визуал	Видеоролики с использованием ярких, ассоциативных образов. Изложение конспекта урока в виде таблиц и схем. Демонстрационные материалы.
Аудиал	Творческие задания на воспроизведение полученной в ходе занятия информации.
Кинестетик	Упражнения, цель которых создание моделей на основе полученных знаний. Демонстрационные материалы реальных объектов.
Дигитал	Задания на соответствие, а также сбор и анализ полученной информации.

Второй – из-за явления цифровизации для современных подростков разрабатываются новые методы обучения и подачи информации, отличающиеся от существовавших ранее.

Таблица 4 — Предлагаемые методы, приёмы обучения [6].

Методы обучения, приемы	**Причина**	**Комментарий**
Графические варианты представления информации	Подросткам сложно концентрироваться на сплошном тексте	Лекции сопровождаются видео сообщениями, схемами, графиками, яркими картинками
Чередование вида занятости на уроках		Информация – выполнение задания – обсуждение
Синтез информации из разных источников	Подростки вынуждены быстро переключать внимание	Подготовка сообщений из различных источников: учебники, статьи, информация с сайтов, видеозаписи
Поощрение за успехи	Подростки привыкли к стимулированию, поощрению	Устное поощрение, грамоты, благодарности, рейтинги, ступени, баллы и др.
Виртуальное портфолио		Сканы дипломов, сертификатов и др.
Игровой метод	Подростки настроены на развлечения Доступность информации в цифровом пространстве (даже электронная почта – это «вчера»)	Способ увлечь, привлечь внимание. Квесты, ситуационные игры, кейс-методы и др.
Освоение цифрового пространства		Чаты – в социальных сетях, мессенджерах; общение с помощью различных платформ
Оффлайн обучение Онлайн обучение		Общение с лектором с помощью технических средств, запись лекции, дистанционный доступ к заданиям, информации
Метод проектов		Самостоятельное выполнение работы
Перепланировка учебных пространств	Сотрудничество с обучающимися («ученик тоже учит учителя»)	Стол учителя в центре аудитории; наличие мультимедийной техники для демонстрации информации

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель проекта. Разработать образовательный цифровой онлайн-сервис, а также создать тематические страницы в социальных сетях (Вконтакте, Телеграм) для обучения детей, родителей и учителей, повышения грамотности населения в вопросах питания, прав потребителей, и формирования мотивации сохранения здоровья.

Задачи проекта:

- Разработать образовательный цифровой онлайн-сервис, с помощью которого будет проводится обучение населения, в частности, школьников;
- Разработать удобный дизайн пользовательского интерфейса, который будет интуитивно понятен и прост для использования;
- Создать и оформить аккаунты в социальных сетях, настроить чат-бот, добавить в них образовательный контент;
- Адаптировать разработанные очные программы уроков и практических заданий для демонстрации и взаимодействия на цифровых платформах;
- Разработать методические материалы для учителей в помощь проведения тематических классных часов на основе опыта проведения очных занятий;
- Разработать пособия для родителей, содержащее информацию о питании детей разных возрастов, методики для подбора индивидуальных рекомендаций, а также сведения, необходимые для поддержания их собственного здоровья;
- Получение и анализ данных о первичных знаниях до и после участия в образовательной программе, а также в течение процесса обучения, сбор оценок анкетного опроса удовлетворенности курсом с помощью форм обратной связи для детей, родителей и учителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание образовательной цифровой платформы и чат-помощников в социальных сетях, позволит сформировать у детей и подростков понимание важности соблюдения принципов здорового образа жизни, и в частности, правильного питания. Так как данный способ распространения информации наиболее доступен для каждого.

Изучение современных педагогических и психологических подходов к обучению позволит сделать процесс познания для школьников более интересным и полезным.

Ещё одним из важнейших результатов можно считать повышение грамотности населения, поскольку в целевую аудиторию проекта включены родители и учителя. Стоит отметить, что в курсе наших лекций также рассматриваются основы прав потребителей, знание которых позволит эффективно защитить свои интересы в сфере товаров и услуг.

Перед участниками проекта откроется понимание возможности нахождения альтернативы в продуктах разной ценовой категории, которые подходили бы под принципы правильного питания.

Получаемые результаты от взаимодействия с платформой и социальными сетями помогут определить направления развития проекта. На данный момент, после достижения поставленных целей, мы планируем расширить наш проект, включив остальные составляющие здорового образа жизни, а именно физическую активность, закаливание, психоэмоциональную культуру, отказ от вредных привычек, личную гигиену.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Паспорт национального проекта «Демография» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16) // СПС Консультант Плюс [Электронный ресурс]. – режим доступа: http://www.consultant.ru/
2. О санитарно-эпидемиологического обстановке в РФ: гос. доклад за 2022 г. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2022. – 368с.
3. Кучма В.Р., Соколова С.Б. Поведенческие риски, опасные для здоровья школьников XXI века. Монография. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2017 170 с.
4. Андреев Ю.А. Новые Три кита здоровья. – М.: Феникс. 2009. – 350 с.
5. Позняковский В.М. Гигиенические основы питания, безопасность и экспертиза пищевых продуктов. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2012. – 350 с.
6. Большедворская М.В. Особенности обучения современных обучающихся // Информация и образование: границы коммуникаций INFO. 2018. №10 (18).
7. Долженкова Владлена Игоревна Теоретические основы визуального обучения // Проблемы педагогики. 2015. №4 (5).
8. Эверт Л.С., Терещенко С.Ю., Зайцева О.И., Семенова Н.Б., Шубина М.В. Интернет–зависимость у подростков Центральной Сибири: анализ распространенности и структура потребляемого контента. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19 (4): 189–197.
9. Файзуллина Р. А. Питание современных школьников: состояние проблемы, возможные пути решения // ПМ. 2005. №5 (14).
10. Лазарева Л.А., Гордеева Е.В. Анализ заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения // МНИЖ. 2017. №1–1 (55).
11. Бедулина Г. Ф., Лазуков С. А. Интернет как фактор социализации подростков в условиях информационного общества XXI века // Веснік МДПУ імя І. П. Шамякіна. 2020. №1 (55).
12. Волкова Елена Николаевна, Гришина Анна Викторовна Оценка распространенности игровой компьютерной зависимости у младших подростков // Вестник Мининского университета. 2014. №3 (7)

СОЗДАНИЕ ИНТЕРНЕТ-ПЛАТФОРМЫ С ВИДЕО РАЗБОРАМИ ПО ФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Организация. Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Проектная команда. Коновалов Д.А.[1], Свободина Е.С., Филатова Н.С., Хучуа Ш., Гаджимурадов Т.Р.

1 профессор, доктор фармацевтических наук

ВВЕДЕНИЕ

В современном обществе студенты и молодые ученые делают выбор в пользу получения информации через видео-контент. Поэтому мы намерены предоставить возможность получения достоверной и качественной информации от высококвалифицированных специалистов. На данной интернет-платформе студенты и молодые ученые смогут пройти тестовый контроль и проверить свои знания по выбранной теме в области фармакологии. Несмотря на наличие немалого количества подобных ресурсов, новизна нашего проекта заключается в следующем. по прохождению теста будут выявлены пробелы в знаниях по данной теме, на ошибки будут предложены видео-разъяснения с кратким пояснением правильного ответа.

Цель проектной работы состоит в создании информационного ресурса, который поможет людям лучше понимать основные медицинские термины и понятия, а также получать надежную информацию о различных заболеваниях, методах лечения и профилактике.

Главной задачей сайта является повышение медицинской грамотности населения и улучшение здоровья людей.

Для достижения этой цели проектная работа включает в себя следующие **задачи**.

1. Сбор и анализ информации о наиболее распространенных заболеваниях, методах диагностики и лечения, а также о профилактических мерах.

2. Разработка понятной и доступной для широкой аудитории структуры сайта, которая позволит быстро и легко найти нужную информацию.

3. Создание качественного контента, который будет содержать не только описание заболеваний и методов лечения, но и советы по профилактике, поддержанию здорового образа жизни и укреплению иммунитета.

4. Обеспечение актуальности информации на сайте путем ее регулярного обновления и проверки на достоверность.

5. Проведение мероприятий по привлечению посетителей на сайт, в том числе использование социальных сетей и рекламных кампаний.

6. Организация обратной связи с посетителями сайта, чтобы получать от них обратную связь и учитывать их пожелания при дальнейшей работе над контентом.

В результате выполнения проектной работы ожидается создание полезного и удобного ресурса, который поможет людям лучше понимать свое здоровье и принимать осознанные решения в отношении своего здоровья.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Социальный опрос для студентов и научных сотрудников.

Проведение социального опроса среди студентов и научных сотрудников по вопросу о необходимости создания веб-сайта с объяснениями по фармакологии – это важный шаг для понимания потребностей целевой аудитории и определения, насколько актуальна идея создания такого ресурса

Шаг 1. Определение целей и целевой аудитории опроса.

Определяем, что именно хотели бы видеть студенты и научных сотрудники на предоставляемой платформе.

Возможные параметры опроса:

- Их интересе к фармакологии.
- Потребности в дополнительной информации о фармакологии.
- Предпочтения относительно формата и содержания сайта.
- Готовность использовать такой ресурс в своей работе и учебе.

Шаг 2. Разработка опроса.

Создание опроса, включающего вопросы, которые помогут нам собрать информацию, необходимую для принятия решения о создании веб-сайта. Опрос может быть анонимным, чтобы участники могли честно выразить свое мнение. Примеры вопросов могут включать.

- Насколько часто вы встречаете ситуации, когда вам нужно было бы получить дополнительные объяснения по фармакологии?
- Какие конкретные темы или аспекты фармакологии вас наиболее интересуют?
- В каких форматах (текст, видео, интерактивные уроки и т. д.) вам было бы удобно получать информацию о фармакологии?
- Готовы ли вы использовать веб-сайт с объяснениями по фармакологии в своей учебной или профессиональной деятельности?

Шаг 3. Проведение опроса.

Сбор результатов опроса среди студентов и научных сотрудников. Это можно сделать через различные каналы. электронные опросы, бумажные анкеты, интервью и так далее.

Шаг 4. Анализ результатов.

Проанализируем полученные данные, выявим основные тенденции и потребности аудитории. Определим, насколько высока потребность в создании веб-сайта по фармакологии.

Шаг 5. Принятие решения и дальнейшие шаги.

На основе результатов опроса примем решение о создании веб-сайта или его доработке. Если большинство респондентов выразили интерес к такому ресурсу, начните разработку веб-сайта с учетом их предпочтений.

2. Подбор квалифицированных специалистов, которые полностью удовлетворят наши требования.

Определение требований. Сначала определим конкретные требования к специалистам. Учитывая, какие навыки и опыт нужны для создания сайта о фармакологии, включая знание веб-разработки, дизайна, контента и, возможно, медицинских аспектов.

Поиск специалистов. Используем различные каналы для поиска специалистов, такие как фриланс-платформы, LinkedIn, форумы, рекомендации от коллег, веб-студии и университетские программы.

Фильтрация кандидатов. Проанализируем резюме и портфолио кандидатов, чтобы убедиться, что их опыт соответствует нашим требованиям.

Проведение интервью. Проведем интервью с потенциальными кандидатами, чтобы лучше понять их навыки, опыт и способности. Зададим им вопросы, связанные с фармакологией и образованием, чтобы убедиться в их квалификации и способности создать контент для данной темы.

Проведение тестовых заданий. Предложим кандидатам выполнить тестовые задания, связанные с нашим проектом. Это могут быть задания по созданию дизайна, написанию кода или контента о фармакологии.

Проверка рекомендаций. Свяжемся с предыдущими работодателями кандидатов и проверьте их рекомендации.

Оценка качества работы. Посмотрим на примеры работ, выполненные кандидатами, и удостоверимся, что они соответствуют нашим ожиданиям.

Выбор лучших кандидатов. Оценим всех кандидатов и выберем тех, которые наилучшим образом соответствуют нашим требованиям и будут способны качественно выполнить проект.

Заключение контракта. После выбора специалистов, заключим с ними контракт, в котором укажите все условия проекта, сроки и оплату.

3. Составление плана и выбор необходимых материалов для создания сайта, посвященного объяснению фармакологии, требует систематического подхода и понимания целей нашего проекта.

1. Определение целей и аудитории.

Целевая аудитория.

Определим вашу целевую аудиторию (студенты, медицинские специалисты, пациенты и т. д.). Это определит уровень детализации и сложности материалов.

2. Создание структуры сайта.

Разработаем подробный план структуры сайта, включая разделы, подразделы и страницы. Например, разделы могут включать «Введение в фармакологию», «Типы лекарств», «Дозировка и побочные эффекты», «Исследования и разработки» и т.д.

3. Сбор и подготовка контента.

Составим список тем, которые мы хотим охватить в каждом разделе сайта.

Будем искать информацию в академических и научных источниках, медицинских книгах, журналах и базах данных. Убедимся, что информация надежна и актуальна.

Создадим графику, диаграммы, таблицы и иллюстрации, которые помогут визуализировать сложные концепции.

4. Подготовка текстов и материалов.

Напишем информационные материалы, объясняющие ключевые аспекты фармакологии. Учтем, что текст должен быть понятен и легко воспринимаем для вашей целевой аудитории.

Подготовим ссылки на источники и ресурсы, чтобы подкрепить информацию на сайте.

5. Разработка мультимедийных материалов.

Создадим видеоматериалы, диаграммы и анимации, которые могут облегчить понимание сложных фармакологических концепций.

Задумаемся о создании интерактивных элементов, таких как квизы или викторины, чтобы привлечь внимание аудитории.

6. Оптимизация для поисковых систем.

Учтем SEO-аспекты при написании заголовков, метатегов и описаний для каждой страницы.

Включим ключевые слова и фразы, связанные с фармакологией, в текст и метатеги.

7. Дизайн и разработка сайта.

Разработаем дизайн сайта, который соответствует вашей тематике и удовлетворяет потребности аудитории.

Создадим навигацию, которая делает контент доступным и понятным.

8. Тестирование и отладка.

Проверим сайт на наличие ошибок, битых ссылок и других проблем.

Удостоверимся, что все материалы отображаются корректно и доступны.

4. Поиск специалистов в области IT

1. Фриланс-платформы. Зарегистрируемся на фриланс-платформах, таких как Upwork, Freelancer, Toptal, или других подобных. После регистрации мы можем создать проект и опубликовать его, указав все требования и детали. Фрилансеры с различными навыками и опытом будут предлагать вам свои услуги.

2. Профессиональные социальные сети. Используйте LinkedIn для поиска IT-специалистов. Мы можем использовать функцию поиска по ключевым навыкам и связываться с потенциальными кандидатами.

3. Спросим у коллег, друзей или бизнес-партнеров, если они могут порекомендовать кого-то, кто хорошо разбирается в веб-разработке и может помочь в создании сайта.

4. Специализированные форумы и сообщества. Посетите форумы и сообщества, связанные с веб-разработкой и IT. Мы можем найти специалистов, которые активно участвуют в обсуждениях и делятся своим опытом.

5. Сотрудничество с веб-студиями. Обратимся к веб-студиям, специализирующимся на веб-разработке. Они обычно имеют команды разработчиков, готовых взяться за проект.

6. Университетские программы и студенты. Если бюджет ограничен, рассмотрим возможность найма студентов учебных заведений, специализирующихся в IT и веб-разработке. Многие студенты могут быть заинтересованы в проекте для набора опыта.

7. Оценка портфолио. При выборе кандидатов обратим внимание на их портфолио, предыдущие работы и опыт в создании сайтов. Это позволит нам оценить их компетентность.

8. Интервью и тестовые задания. Проведем интервью и предложим тестовые задания, чтобы убедиться, что выбранные специалисты соответствуют вашим требованиям.

9. Оценка рекомендаций и отзывов. Просмотрим рекомендации и отзывы, оставленные другими клиентами, которые работали с выбранными специалистами.

10. Заключение контракта. После выбора подходящих кандидатов, заключим контракт, в котором укажим все детали проекта, сроки выполнения, оплату и другие условия.

5. Выбор наиболее востребованных и актуальных тем в области фармакологии.

Выбор актуальных и востребованных тем для нашего сайта, посвященного фармакологии, является важным шагом для привлечения аудитории и удовлетворения их информационных потребностей. Вот подробный план по выбору тем.

1. Исследование трендов и актуальных проблем в фармакологии. Ознакомимся со свежими научными и медицинскими исследованиями, журнальными статьями и новостями в области фармакологии. Изучим текущие проблемы, тенденции и недостатки в сфере. Это поможет нам определить интересные и актуальные темы для нашего сайта.

2. Анализ аудитории и ее потребностей. Определим, кто является нашей целевой аудиторией. Разберемся, какие темы больше всего интересуют ваших посетителей и имеют наибольший спрос. Используем инструменты аналитики и опросы для оценки предпочтений и потребностей пользователей.

3. Изучение конкурентов. Исследуем другие веб-сайты, посвященные фармакологии, чтобы определить, какие темы и материалы имеют успех. Обратим внимание на популярные статьи,

комментарии и обсуждения. Это поможет нам понять, какие темы идут в тренде и как можно предложить что-то уникальное и новое.

4. Определение ключевых тем. Составим список наиболее важных и интересных тем, основываясь на полученной информации. Выберем те, которые вызывают наибольший интерес у вашей аудитории и отражают текущие тенденции в фармакологии.

5. Создание контента. Разработаем подробные видео-обзоры, статьи-инструкции и другой контент на выбранные темы. Учтем рекомендации наших читателей, предоставим им полезную информацию, поддерживаемую проверенными источниками и дополненной вашими профессиональными знаниями.

6. Регулярное обновление. Помним, что фармакология постоянно развивается, и новые исследования и открытия происходят постоянно. Следим за обновлениями в отрасли и регулярно добавляем новый контент, чтобы наш сайт всегда оставался актуальным и интересным для посетителей.

7. Приобретение необходимого съемочного оборудования.

8. Подготовка видеоматериала и соответствующего графического видео ряда.

Заключение по проекту создания интернет-платформы с видео-разборами по фармакологии для студентов медицинских вузов и молодых ученых.

На протяжении всего проекта, наша команда уделяла особое внимание образованию и доступу к качественной информации в области фармакологии. Создание интернет-платформы с видео-разборами стало важным шагом в этом направлении, и мы рады представить заключительное обобщение наших усилий.

Образовательная ценность. Наша платформа призвана обеспечить студентов медицинских вузов и молодых ученых доступом к образовательным видео-разборам, которые предоставляют не только теоретическую базу, но и практические применения фармакологии в медицинской практике. Это значимо для их обучения и профессионального роста.

Актуальность. Современная фармакология постоянно развивается, и доступ к актуальной информации является ключевым фактором для студентов и молодых специалистов. Наша платформа предоставляет видео-разборы, которые отражают последние тенденции и исследования в области фармакологии.

Доступность. Одним из наших приоритетов было обеспечение доступности контента для широкой аудитории. Все видео-разборы предоставляются бесплатно, что делает их доступными для студентов и молодых ученых, независимо от их географического положения и финансовых возможностей.

Интерактивность и обратная связь. Мы предоставляем возможность взаимодействия пользователей с контентом, путем оставления комментариев и задания вопросов. Это способствует обмену знаний и опытом в области фармакологии.

Долгосрочное развитие. Проект создания интернет-платформы с видео-разборами по фармакологии не заканчивается на этом этапе. Мы намерены постоянно обновлять контент, добавлять новые видео-разборы и следить за потребностями наших пользователей.

Мы убеждены, что данная интернет-платформа будет полезным ресурсом для обучения и профессионального развития студентов медицинских вузов и молодых ученых, и с нетерпением ожидаем долгосрочного влияния этого проекта на мир фармакологии и медицины в целом.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. PubMed Central (https.//www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/). Электронная библиотека научных статей и исследований в области медицины и фармакологии.
2. ScienceDirect (https.//www.sciencedirect.com/). Электронная платформа, предоставляющая доступ к множеству научных журналов и статей, включая фармакологические исследования.
3. Google Scholar (https.//scholar.google.com/). Поисковик научных статей и исследований, позволяющий находить актуальные материалы в области фармакологии.
4. Pharmacology Education Project (https.//pharmacologyeducation.org/). Ресурс, предоставляющий бесплатные учебные материалы и видео по фармакологии.
5. YouTube (https.//www.youtube.com/). Популярная видео-платформа, где вы можете найти множество образовательных каналов по фармакологии.

ЦИФРОВАЯ ПЛАТФОРМА СОПРОВОЖДЕНИЯ СКРИНИНГА

Организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО»

Проектная команда: Коржук В.М., Андрейченко А.Е., Барчук А.А., Кондратенко С.С., Голованев А.В., Борисов Г.И.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время цифровые технологии революционизируют медицину, предоставляя невероятные возможности для улучшения скорости и качества диагностики, повышения эффективности лечения и обслуживания пациентов. С помощью медицинских приложений и информационных систем и возможности вести электронные медицинские записи врачи и медицинский персонал могут собирать и анализировать большое количество данных, что позволяет им более точно определить диагноз, предсказать и предупредить заболевание, а также принимать более информированные решения о лечении. Виртуальная реальность и аугментированная реальность используются для обучения медицинского персонала и улучшения навыков хирургов. Технологии телемедицины позволяют пациентам получать качественную медицинскую помощь на расстоянии, особенно для тех, кто живет в удаленных местах или имеет ограниченный доступ к медицинским услугам. Цифровые технологии становятся неотъемлемой частью медицины, повышая уровень персонификации, скорость и эффективность медицинской помощи [1, 2].

Программы скрининга являются важной составляющей для обеспечения и поддержания здорового образа жизни как отдельного человека, так и общества в целом, поскольку они позволяют выявить потенциальные проблемы здоровья на ранних стадиях и предотвратить их развитие [3]. Такие программы включают в себя различные тесты и обследования, например, маммографию для выявления рака груди или контроль кровяного давления для наблюдения за сердечно-сосудистой системой. Регулярное прохождение программ скрининга помогает выявить заболевания и состояния, когда они еще не вызывают симптомов, что позволяет начать лечение на ранних стадиях и повысить шансы на полное выздоровление. [4, 5]

Недостаток (или сложность) таких программ состоит в том, что чаще всего они проводятся вручную - оператор отвечает на телефонные звонки или сообщения, собирает данные о человеке, который заинтересовался скринингом, маршрутизирует его для проведения исследования и фиксирует результаты. В таком формате скрининг является ресурсоемким и времязатратным, но не всегда эффективным процессом. Кроме того, такой подход может быть ограниченным в привлечении населения к скринингу, особенно в регионах с недостатком медицинских кадров [6]. Поэтому разработка и внедрение цифровых продуктов для программ скрининга является необходимым шагом для повышения эффективности и доступности таких программ.

Предлагаемая цифровая платформы сопровождения скрининга представляет собой актуальное и научно-практическое решение, которое потенциально может оказать воздействие на многие аспекты современного общества и науки. Во-первых, такой проект предоставляет возможность улучшить процессы диагностики и прогнозирования различных заболеваний благодаря инновационным технологиям и потенциально применимым алго-

ритмам машинного обучения. Платформа цифрового скрининга является универсальной и может быть использована практически для любых клинических задач после уточнений и незначительных доработок. Кроме того, существующие исследования формируют новые методики и алгоритмы, способные увеличить точность скрининга и предсказания заболеваний, что открывает перспективы для развития медицины и улучшения здравоохранения [7].

Открытый код важен для цифровизации медицины, особенно в условиях ограниченного финансирования, поскольку он предоставляет доступ к инновационным информационным продуктам и технологиям без необходимости больших инвестиций. В сфере здравоохранения, где доступ к качественным информационным решениям критичен для улучшения медицинской практики и обслуживания пациентов, открытый код позволяет максимально эффективно использовать ограниченный бюджет.

Цифровые платформы для скрининга в основном представлены крупными зарубежными технологическими компаниями (IBM и другие), что может ограничивать доступ к таким ресурсам для некоторых медицинских организаций. Это создает дисбаланс в возможности применять современные методы скрининга в здравоохранении. Поэтому разработка новой платформы сопровождения скрининга на открытом коде становится крайне актуальной и современной задачей.

Благодаря открытому коду, медицинские учреждения и исследовательские группы могут разрабатывать и адаптировать цифровые продукты под свои уникальные потребности, сокращая расходы на лицензии и управление программами. Это также способствует коллаборации и обмену знаний в области медицины и информационных технологий, что ускоряет развитие и внедрение новых цифровых решений в здравоохранении. В итоге, открытый код стимулирует инновации, повышает доступность современных медицинских информационных продуктов и способствует улучшению качества медицинской помощи, даже при ограниченных финансовых ресурсах.

Естественно, для такой области, как медицина, необходима сертификация программного обеспечения и программно-аппаратных комплексов. Медицинские устройства обязаны соответствовать строгим законодательным нормативам и регулированиям в области здравоохранения. Использование открытого кода не противоречит условиям сертификации; авторы предлагаемой платформы сопровождения скрининга предполагают последующую сертификацию на медицинское изделие.

Автоматизация скрининга играет немаловажную роль в процессе сборе качественных медицинских данных и формования эталонных наборов медицинских данных в соответствии с Национальным проектом «Здравоохранение» [8, 9], и это особенно важно, поскольку она позволяет снизить нагрузку на врачей, не выделяя сбор данных как отдельную задачу.

На рисунке 1 представлены потенциально заинтересованные в разработке цифровой платформы сопровождения скрининга стороны. К ним авторы отнесли непосредственных исполнителей, функциональных заказчиков, службы контроля и технических писателей и методологов.

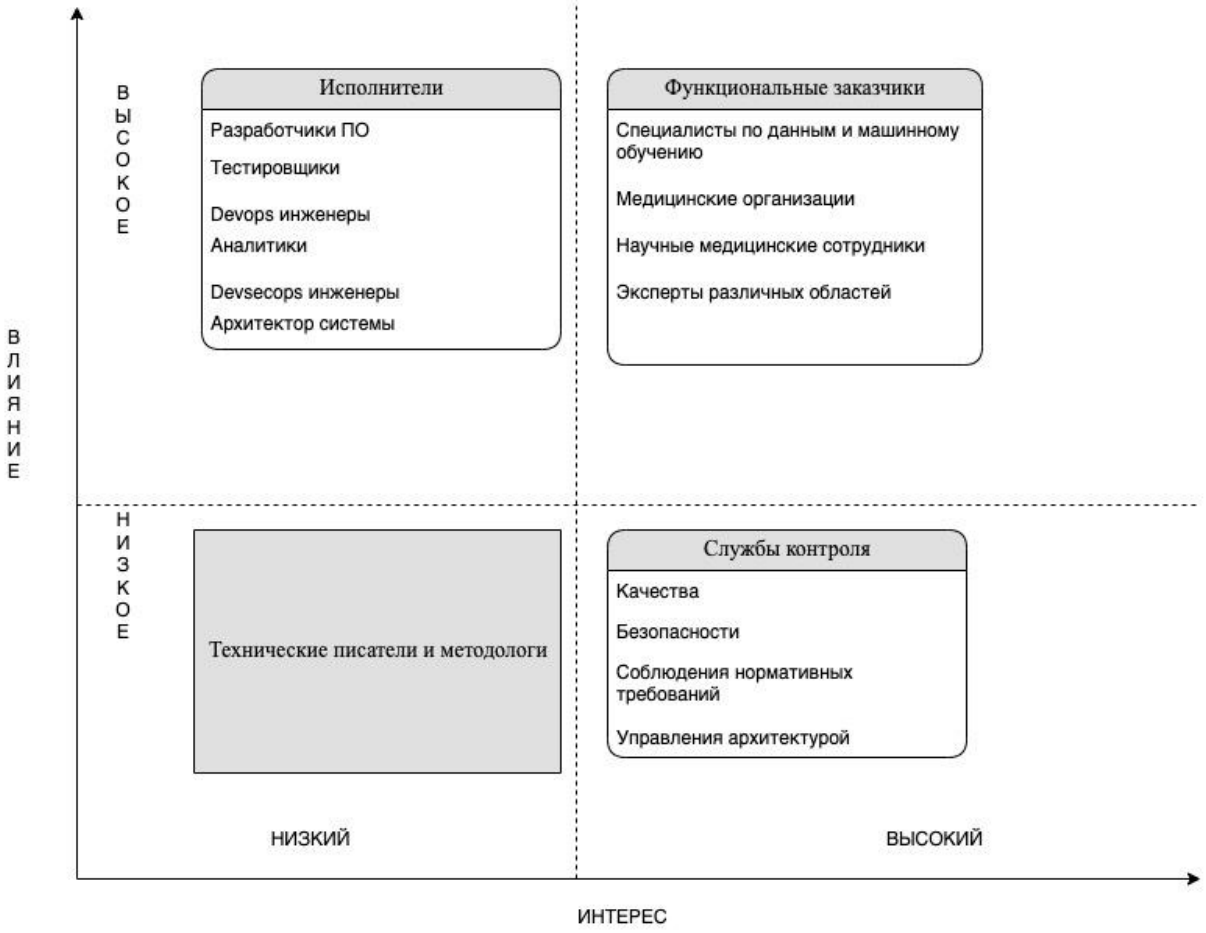


Рисунок 1 — Заинтересованные в цифровой платформе сопровождения скрининга стороны.

Разработка цифровых продуктов для медицины требует междисциплинарных команд по нескольким ключевым причинам:

1. Знание медицинских аспектов: врачи и другие специалисты в области медицины в команде придают глубокое понимание медицинских процессов, стандартов и потребностей пациентов. Они могут определить, какие информационные решения могут действительно улучшить диагностику, лечение и уход за пациентами, что является ключевым аспектом разработки успешных медицинских продуктов.

2. Техническая экспертиза. IT-специалисты и разработчики обеспечивают техническую реализацию медицинских решений. Они отвечают за создание надежных и безопасных платформ, а также интеграцию с существующими информационными системами в здравоохранении. Эффективное воплощение медицинских идей в цифровые продукты требует глубоких знаний в области программирования, сетей и информационной безопасности.

3. Дизайн и пользовательский опыт. Участие дизайнеров и специалистов по пользовательскому опыту помогает создать продукты, которые максимально учитывают потребности и ожидания пользователей, включая врачей и пациентов. Удобство использования, эффективное взаимодействие и наглядная репрезентация данных – важные аспекты, которые формируют успешные медицинские продукты.

4. Этика и безопасность. Медицинские данные требуют особой осторожности и соблюдения этических норм. Эксперты по этике и безопасности данных в команде помогают разрабатывать продукты, соответствующие регулирующим стандартам и обеспечивающие конфиденциальность пациентов.

Таким образом, междисциплинарные команды объединяют разнообразные навыки и знания, необходимые для успешной разработки цифровых продуктов для медицины, что способствует созданию более полноценных и эффективных решений в области здравоохранения.

У руководителя команды и членов команды имеется значительный опыт и экспертиза в области цифровых продуктов для здравоохранения и медицины, что подтверждается рядом публикаций, статей [10, 11, 12] и участия в тематических мероприятиях в качестве организаторов и партнеров, модераторов секций и спикеров (XI и XII Петербургский Международный Форум Здоровья, ТелеМедФорум, Белый Ночи; Чемпионат Высоких Технологий, Open-Source MeetUp и другие). Эти исследования и профессиональные активности служат важным заделом для успешного развития цифровых решений в медицинской области. Также члены команды являются сотрудниками Молодежной лаборатории «Цифровые технологии в общественном здоровье» Университета ИТМО в рамках Национального проекта «Наука и университеты» по направлению «Новая медицина».

Партнеры Университета ИТМО со стороны медицины также оказывают консультативную поддержку в рамках данного и других проектов. Среди партнеров Университета ИТМО необходимо отметить: Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт Фтизиопульмонологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ Нмиц онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России, Клиника высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова СПбГУ, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Клиника «Скандинавия», ООО «Нетрика Медицина».

Имеющийся задел команды в области цифровизации здравоохранения подчеркивает компетентность и обязательство команды по разработке качественных и научно-обоснованных медицинских решений, которые могут способствовать улучшению качества здравоохранения.

Главная идея проекта. Разработка цифровой платформы сопровождения скрининга представляет собой проект, в результате которого появится инновационный конкретный продукт, направленный на оптимизацию процесса скрининга и формирование эталонных наборов данных без дополнительной нагрузки на врача. Проект будет представлять собой инновационное программное обеспечение, способное автоматизировать и усовершенствовать процессы скрининга на научной основе. разрабатываемая платформа будет обладать возможностью анализировать большие объемы медицинских данных, выявлять скрытые закономерности и риски заболеваний, что сделает его мощным инструментом для ранней диагностики и профилактики многих заболеваний. С возможностью постоянного обновления и совершенствования, эта цифровая платформа сопровождения скрининга может стать мощным инструментом, способствующим улучшению здравоохранения и снижению заболеваемости населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проект по цифровой платформе сопровождения скрининга обладает высокой социальной значимостью по ряду важных аспектов:

1. Раннее выявление и профилактика заболеваний. Платформа позволяет проводить регулярные медицинские скрининги, что способствует раннему выявлению потенциально опасных заболеваний. Это может привести к более эффективной лечебной помощи и увеличению шансов на выздоровление.

2. Сокращение медицинских затрат. Раннее выявление и профилактика заболеваний могут сократить медицинские расходы в целом, так как лечение в ранних стадиях часто более эффективно и дешевле, чем в случае поздней диагностики.

3. Увеличение доступности медицинской помощи. Цифровая платформа может сделать скрининг более доступным для широкого круга населения, включая тех, кто живет в удаленных районах. Это способствует увеличению процента населения, которое может получить своевременную медицинскую помощь.

4. Улучшение общественного здоровья. Проект способствует общему улучшению здоровья нации, что может повысить качество жизни людей и продлить продолжительность их жизни.

5. Увеличение информированности пациентов. Пациенты получают доступ к информации о своем здоровье и результатах скрининга, что помогает им принимать более осознанные решения о своем лечении и образе жизни.

6. Научные исследования и медицинская статистика. Платформа может собирать анонимизированные данные о здоровье большого числа людей, что создает базу для научных исследований и анализа медицинской статистики. Эти исследования могут привести к новым открытиям и методам лечения.

7. Содействие государственным программам здравоохранения. Платформа может интегрироваться в государственные программы по здравоохранению и стать частью усилий по улучшению общественного здоровья.

8. Формирование эталонных наборов медицинских данных. Платформа позволяет в рамках основой деятельности врача, занимающегося скрининговыми исследованиями, формировать специфические эталонные наборы данных, которые в последующем могут быть использованы для обучения и тестирования алгоритмов машинного обучения в разных клинических задачах.

Цифровая платформа сопровождения скрининга на основе открытого кода обладает значительной инвестиционной привлекательностью по нескольким ключевым аспектам:

1. Снижение затрат: использование открытого кода позволяет снизить начальные инвестиционные затраты. Возможность бесплатного доступа к исходному коду и использования существующих открытых решений сокращает расходы на разработку с нуля.

2. Гибкость и настраиваемость: открытый код обеспечивает гибкость в настройке платформы под конкретные потребности клиентов и медицинских организаций. Это делает решение более привлекательным для разнообразных секторов здравоохранения и рынков.

3. Активное сообщество разработчиков: открытый код обычно привлекает большое сообщество разработчиков, которые могут вносить вклад в улучшение платформы. Это способствует непрерывному развитию и обновлению системы.

4. Соответствие стандартам безопасности: открытый код позволяет более прозрачно аудитировать и проверять систему на предмет безопасности и соответствия регуляторным требованиям. Это важно в контексте медицинской безопасности и конфиденциальности данных.

5. Интеграция с другими системами: открытый код упрощает интеграцию с другими медицинскими информационными системами и сторонними приложениями. Это повышает привлекательность платформы для медицинских учреждений, которые уже используют другие технологические решения.

6. Масштабируемость и расширяемость: открытый код позволяет масштабировать систему в соответствии с ростом числа пользователей и потребностей клиентов. Это делает платформу привлекательной для инвесторов, ищущих решения, способные масштабироваться на большие объемы.

7. Участие в развитии медицинской сферы: инвестирование в цифровую платформу с открытым кодом способствует развитию и совершенствованию медицинских технологий, что может привести к созданию инновационных продуктов и улучшению качества здравоохранения в целом.

Все эти факторы делают проект цифровой платформы сопровождения скрининга на основе открытого кода привлекательным вложением с потенциалом для успешной реализации.

Также предлагаемая платформа сопровождения скрининга обладает гибкостью и может быть использована различными способами в зависимости от клинической задачи, потребностей и целей конкретной медицинской организации или коммерческого предприятия:

1. Самостоятельное решение: предложенная цифровая платформа может быть использована как отдельное, автономное приложение. Это идеальный вариант для медицинских учреждений, которые хотят иметь специализированный инструмент для проведения скрининга, не внося изменений в существующую медицинскую информационную систему.

2. Интеграция в медицинскую информационную систему. Цифровая платформа может быть интегрирована в существующую МИС организации. Это позволяет совместно использовать данные и облегчает доступ медицинскому персоналу к результатам скрининга, интегрируя их с другой медицинской информацией пациентов.

3. Коммерческие решения. Компании и коммерческие медицинские организации также могут предложить цифровую платформу сопровождения скрининга как коммерческое решение. Это может включать в себя предоставление услуг скрининга на абонентской основе или продажу продукта другим медицинским учреждениям.

Важно отметить, что выбор способа внедрения зависит от уникальных потребностей и возможностей организации. Главное, что предлагаемая цифровая платформа обеспечивает достаточную точность и безопасность при проведении скрининга, а также удовлетворяет стандартам и регулирующим требованиям в области здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Фалько А. В., Уголева П. Д., Хованская М. М. Цифровизация здравоохранения. – 2023.
2. Цифровизация здравоохранения: опыт и примеры трансформации в системах здравоохранения в мире / Е. И. Аксенова, С. Ю. Горбатов. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020 – 44 с.
3. Лучшие программы скринингов в мире и их сравнение с Москвой [Электронный ресурс] : экспертный обзор / Н. Н. Камынина, А. А. Кравчук. – Электрон. текстовые дан. – М. : ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022 – URL:https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/ izdaniya-nii/obzory/ . – Загл. с экрана. – 35 с.
4. Егоров К. Н., Медведев Н. В. СКРИНИНГ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 //г. Курск, 1 июня 2023 г. – 2023. – С. 20.
5. Баринова А. Н., Гусаров М. В., Тайц Б. М. ОПРОС ВРАЧЕЙ О ПРОФИЛАКТИКЕ, СКРИНИНГЕ И ПУТЯХ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОЖИ //Медицина и организация здравоохранения. – 2023. – Т. 8. – №. 2. – С. 62-72.
6. Волчек В. С., Похожай В. В. Анализ международного опыта организации скрининговых программ для раннего выявления злокачественных новообразований //Juvenis scientia. – 2023. – Т. 9. – №. 1. – С. 5-23.

7. Науразов А. А., Исмаилов А. У. Искусственный интеллект в медицине //Современные тенденции развития науки и мирового сообщества в эпоху цифровизации. – 2023. – С. 373-376.
8. «Национальный проект «Здравоохранение». Федеральный проект «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)». Концепция и план разработки единой системы нормативно-справочной информации в сфере здравоохранения на период 2019 - 2024 гг. (Версия: 1.0)" (утв. Минздравом России 16.10.2019, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России 01.10.2019)
9. Серия стандартов ГОСТ Р 59921 - Системы искусственного интеллекта в клинической медицине.
10. Горбунов Н.А., Коржук В.М., Кулешова В.О. ПЕРСОНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ, ОБРАБАТЫВАЕМЫЕ В МЕДИЦИНСКИХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМАХ // Международный научно-исследовательский журнал -2023. - № №9 (135). - С. Электронная версия
11. Коржук В.М. Керимбай А., Коржук В.М. ОСОБЕННОСТИ ЗАЩИТЫ ИНФОРМАЦИИ ПРИ АВТОМАТИЗИРОВАННОМ ФОРМИРОВАНИИ ДИАГНОЗА// Сборник тезисов докладов конгресса молодых ученых. Электронное издание. – СПб: Университет ИТМО, [2022]. - 2022 - 2022
12. Четвериков С.Ф., Арзамасов К.М., Андрейченко А., Новик В.П., Бобровская Т.М., Владзимирский А.В. Подходы к формированию выборки для контроля качества работы систем искусственного интеллекта в медико-биологических исследованиях [Approaches to Sampling for Quality Control of Artificial Intelligence in Biomedical Research] // Современные технологии в медицине [Sovremennye Tehnologii v Medicine] -2023. - Т. 15. - № 2. - С. 19-27
13. СПИРАЛ НДКТ (СКРИНИНГОВОЕ ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАКА ЛЕГКОГО) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://spiral-ldct.ru
14. Нефедов А. О. и др. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГА РАКА ЛЕГКОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ //XII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИО-ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ». – 2023. – Т. 22. – С. 88.
15. Куфельд А. П. Конфиденциальность медицинских данных пациентов: этическая проблема //Глобальные вызовы в меняющемся мире: тенденции и перспективы развития социально-гуманитарного знания: 6-й молодежный конвент УрФУ.—Екатеринбург, 2022. – 2022. – С. 823-825.
16. Романов В. Г., Романова И. В. Социальное мошенничество "COVID-19" и манипулятивные технологии социальной инженерии //Вестник Забайкальского государственного университета. – 2020. – Т. 26. – №. 9. – С. 57-67.
17. Харченко Е. Б., Шейдаков Н. Е. ОБ ОПАСНОСТИ КИБЕРАТАК НА ИС УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ //Информационные системы, экономика и управление. – 2021. – С. 76-79.
18. Куприяновский В. П., Намиот Д. Е., Синягов С. А. Кибер-физические системы как основа цифровой экономики //International Journal of Open Information Technologies. – 2016. – Т. 4. – №. 2. – С. 18-25.
19. Столбов А. П. Обезличивание персональных данных в здравоохранении //Врач и информационные технологии. – 2017. – №. 3. – С. 76-91.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОНДУКТИВНОЙ ТУГОУХОСТИ ПРИ ЭКССУДАТИВНОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПОМОЩЬЮ IT-ТЕХНОЛОГИЙ

Организация: ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Проектная команда: Кузнецова Н.Е.[1], Кукин К.А., Сухова Е.А., Радостев А.А.

1. Доктор медицинских наук, кандидат медицинских наук, доцент кафедры.

ВВЕДЕНИЕ

Стойкая потеря слуха у детей является проблемой общественного здравоохранения [1]. Согласно новым глобальным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 360 миллионов человек во всем мире страдают от потери слуха [2]. Слух является неотъемлемой частью речевого развития, а его задержка негативно влияет на языковые навыки, а также на поведенческое и эмоциональное развитие детей [3].

Патология среднего уха, приводящая к кондуктивной тугоухости, – это острый средний отит и экссудативный средний отит (средний отит с выпотом, «клеевое ухо») [4]. Основной причиной снижения слуха у детей в возрасте от 2 до 7 лет (30,2% случаев) является экссудативный средний отит (ЭСО) [5]. Ежегодная заболеваемость ЭСО в мире составляет 10,85%, причем половина из них, как сообщается, возникает в возрасте до 5 лет [6]. Итак, кондуктивная потеря слуха включает в себя целый ряд состояний. Это связано с тем, что патология в любом месте, от ушной раковины и наружного слухового прохода до основания стремени, может привести к кондуктивной тугоухости (аномальная механическая передача звука от наружного уха к улитке). Многие анатомические структуры этой области подвержены широкому спектру патологий.

Младенцы с диагнозом кондуктивная тугоухость подвергаются повышенному риску задержки развития. Детская потеря слуха ограничивает способность ребенка развивать эффективные слуховые и речевые способности. Ранняя реабилитация потери слуха приводит к более высокому уровню языковых, академических и социальных навыков [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка и модификация метода диагностики кондуктивной тугоухости при экссудативном среднем отите у детей дошкольного возраста с помощью IT-технологий позволит своевременно выявить степень потери слуха, провести своевременно лечение и снизить риски развития стойкой потери слуха и инвалидизации среди детей.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Vos B, Noll D, Pigeon M, Bagatto M, Fitzpatrick EM. Risk factors for hearing loss in children: A systematic literature review and meta-analysis protocol. Syst Rev. 2019;8:172.
2. Khalifa AFM, Khalifa AFM. Pathological and clinical profile of hearing loss among Sudanese children attending the Khartoum Teaching Hospital. J Family Med Prim Care. 2020 Jun 30;9(6):2720-2723. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_348_20. PMID: 32984114; PMCID: PMC7491811.

3. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Pediatrics. 2007;120:898–921.
4. Coleman A, Cervin A. Probiotics in the treatment of otitis media. The past, the present and the future. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019 Jan;116:135-140.
5. Кунельская НЛ, Ивойлов АЮ, Пакина ВР, Яновский ВВ. Экссудативный средний отит в детском возрасте. Вестник оториноларингологии. 2015;(1):75–78. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/ vestnik-otorinolaringologii/2015/1/ downloads/ru/500042-466820150120. Kunelskaya NL, Ivoilov AYu, Pakina VR, Yanovsky VV. Exudative otitis media in childhood. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2015;(1):75–78. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2015/1/downloads/ru/500042-466820150120.
6. Kuznetsova NE, Mamedov RR, Shcherbakova AF. Prevalence of otitis media with effusion in children. Int J BioMed. 2020;10(1):86–88. (In Russ.) Available at: http://www.ijbm.org/articles/i37/ijbm_10(1)_shc1.pdf.
7. Крюков АИ, Ивойлов АЮ, Пакина ВР, Яновский ВВ, Акмулдиева НР. Алгоритм лечения детей с экссудативным средним отитом. Медицинский совет. 2013;(7):52–53. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-52-53. Kryukov AI, Ivoylov AYu, Pakina VR, Yanovskiy VV, Akmuldieva NR. Algorithm for the treatment of children with otitis media with effusion. Meditsinskiy Sovet. 2013;(7):52–53. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-52-53.
8. Кузнецова НЕ, Вешкурцева ИМ, Кузнецова ТБ. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций у детей с хроническим экссудативным средним отитом в послеоперационный период. Медицинский совет. 2023;17(17):46–50. https://doi.org/10.21518/ms2023-334.
9. Карпова ЕП, Бурлакова КЮ. Возможности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом. Вестник оториноларингологии. 2018;83(6):40–43. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/ issues/vestnik-otorin olaringologii/2018/6/1004246682018061040. Karpova EP, Burlakova KY. Possibilities of treatment of inflammatory pathology of the nasopharynx in children with chronic adenoiditis and otitis media with effusion. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2018;83(6):40–43. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/vestnikotorinolaringologii/2018/6/1004246682018061040.
10. Гаращенко ТИ, Богомильский МР, Радциг ЕЮ. Мукоактивные препараты в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, негнойных заболеваний среднего уха у детей. В: Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней лор-органов. Юбилейный сборник научных трудов. М.; 2001.
11. Ястремский АП. Диагностика острых воспалительных заболеваний глотки с применением информационных технологий. Тюмень: Тюменский дом печати. 2021; 178 с. Режим доступа: https://elibrary.ru/uwdhns.
12. Кузнецова НЕ, Вешкурцева ИМ, Пономарева МН, Егоров ДБ, Кузнецова ТБ. Способ прогнозирования характера развития и лечения хронического экссудативного отита у детей. Патент RU 2758568, C1 29.10.2021. Режим доступа: https://elibrary.ru/kuhoir.
13. Zeng J, Kang W, Chen S, Lin Y, Deng W, Wang Y, Chen G, Ma K, Zhao F, Zheng Y, Liang M, Zeng L, Ye W, Li P, Chen Y, Chen G, Gao J, Wu M, Su Y, Zheng Y, Cai Y. A Deep Learning Approach to Predict Conductive Hearing Loss in Patients With Otitis Media With Effusion

Using Otoscopic Images. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Jul 1;148(7):612-620. doi: 10.1001/jamaoto.2022.0900. PMID: 35588049; PMCID: PMC9121299.
14. Kleinman K, Psoter KJ, Nyhan A, Solomon BS, Kim JM, Canares T. Evaluation of digital otoscopy in pediatric patients: A prospective randomized controlled clinical trial. Am J Emerg Med. 2021 Aug;46:150-155. doi: 10.1016/j.ajem.2021.04.030. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33945977.
15. Khan MA, Kwon S, Choo J, Hong SM, Kang SH, Park IH, Kim SK, Hong SJ. Automatic detection of tympanic membrane and middle ear infection from oto-endoscopic images via convolutional neural networks. Neural Netw. 2020 Jun;126:384-394. doi: 10.1016/j.neunet.2020.03.023. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32311656

ФОРМИРОВАНИЕ ПОТРЕБНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В ЗДОРОВОМ ПИТАНИИ С ПОМОЩЬЮ IT-ТЕХНОЛОГИЙ

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Куканова М.А.[1], Борисова А.Н., Хоменчук А.А., Шацкая А.С.

1. Студентка 6 курса, лечебного факультета

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), здоровый образ жизни (ЗОЖ) – это образ жизни, снижающий риск серьезного заболевания или преждевременной смерти. Среди компонентов, составляющих основу ЗОЖ, ВОЗ выделяет отсутствие таких поведенческих факторов риска (ФР), как курение, недостаточная физическая активность и нездоровый рацион питания, а также чрезмерное потребление алкоголя [1].

В Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» [2] одним из мероприятия по сохранению и укреплению здоровья является формирование ЗОЖ, предусматривающее, в том числе приверженность к рациональному питанию. Неполноценность последнего в любой из форм его проявлений (избыточное потребление, недоедание и дефицит питательных веществ) является ФР развития многих заболеваний [3]. В рамках национального проекта «Демография» в его федеральном проекте «Укрепление общественного здоровья» акцентировано внимание на таком показателе, как доля граждан, ведущих ЗОЖ [4]. В его расчет вошли пять показателей, в том числе два критерия, связанные с питанием: потребление овощей и фруктов не <400 г/день и нормальное употребление соли (не >5 г/сут.). Проблеме питания уделено большое внимание и в приказе Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. № 8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года» [5]. При их реализации предусмотрено привлечение волонтерских движений и использование IT-технологий.

По данным исследования ЭССЕ-РФ, недостаточное употребление овощей и фруктов среди взрослого населения РФ отмечается у 40,3 %, недостаточное употребление рыбы и рыбопродуктов — у 34,9 %, избыточное употребление соли — у 49,9 % (чаще у мужчин, чем у женщин: соответственно 54,2 % и 47,1 %), в т. ч. широко распространена и привычка досаливания уже приготовленного блюда — 40,5 %, практически половина россиян включают изделия с добавленным сахаром в ежедневный рацион — 47,6 %, а рекомендуемый в рамках здорового питания уровень потребления красного мяса соблюдают лишь 40,2 % [6]. Обращает на себя внимание, что в целом привержены к здоровому питанию только 7 % населения [7].

В 2017 г. 11 млн смертей в мире были обусловлены нарушениями в структуре питания: избыточным употреблением натрия/соли, недостаточным употреблением цельнозерновых продуктов, овощей и фруктов [8]. Около 30-40 % случаев рака имеют причинную связь только с факторами питания [9]. В то же время увеличение потребления овощей и фруктов в среднем на 150 г/сут. может снизить риск смерти от ишемической болезни сердца на 20-40 %, инсульта – 25 % и ССЗ на 6-22 % [10].

Особое опасение вызывает увеличение числа детей и подростков с ожирением. Так, в целом по России этот показатель увеличился на 5,3 % за 2017 год [11].

На протяжении уже нескольких десятилетий в жизни общества активно используются информационно-коммуникационные технологии (ИКТ). Они органично вписались во все направления жизнедеятельности современного общества. Наиболее ярким примером их развития стало появление Интернета, который значительно изменил нашу жизнь. Это коснулось и здравоохранения. ИКТ в деятельности медицинских организаций охватывают практически все стороны их деятельности, включая управление ресурсами, лечебным процессом и оказание медицинской помощи, в том числе профилактику заболеваний и формирование ЗОЖ [12].

Современный уровень развития ИКТ расширяет возможности профилактической медицины [13]. Их использование при проведении профилактических вмешательств является перспективной технологией, имеющей достаточную доказательную базу [14-20].

Развитие ИКТ способствовало становлению такого явления как социальный маркетинг, который применяется в том числе с целью пропаганды ЗОЖ. Особенностью его использования является возможность применения вирусно-ориентированного распространения информации, когда один пользователь социальных сетей рассылает информацию о ЗОЖ другим, а последние своим знакомым и т. д. Применение технологий социального маркетинга в муниципальном здравоохранении г. Самары продемонстрировало высокую эффективность в области формирования ЗОЖ городского населения [21]. Можно полагать, что дальнейшее развитие медиавирусной технологии пропаганды ЗОЖ, в том числе и здорового питания, поможет быстрее сформировать положительное общественное мнение о необходимости придерживаться рационального питания.

В последние годы стало развиваться такое направление в социальном маркетинге как социальный геронтомаркетинг в сфере здравоохранения [22]. Важно отметить, что для достижения целей геронтомаркетинга необходимо взаимодействовать не только с гражданами пожилого возраста, но и в большей степени с молодежью, что позволит формировать фундамент для активного долголетия будущих поколений. Таким образом, можно констатировать, что целевой аудиторией социального геронтомаркетинга в сфере здравоохранения являются представители всех возрастных групп. На это направлена одна из задач геронтомаркетинга – пропаганда ЗОЖ, в том числе формирование потребности членов семьи в здоровом питании.

Перспективность внедрения ИКТ в медицине заключается также и в том, что их применение позволяет использовать элементы геймификации. Последняя помогает пациентам в игровой форме мотивированно принимать активное участие в управлении своим здоровьем [23].

В заключении следует отметить, что развитие информационного глобального пространства, в частности, сети «Интернет» позволяет не только существенно расширить аудиторию пропаганды ЗОЖ, в том числе и здорового питания, но и подойти к решению этих вопросов комплексно, эффективно и объемно. Поэтому так важна дальнейшая разработка и реализация новых онлайн-проектов в сфере здравоохранения с целью повышения приверженности населения к здоровому питанию с помощью IT-технологий.

Цель проекта «Формирование потребности населения в здоровом питании с помощью IT-технологий» (далее Проект) – представить оригинальные подходы к разработке и опыт внедрения ИКТ по формированию здорового питания среди населения. Проект может быть интересен практикам здравоохранения и экспертам в области общественного здоровья, занимающимися разработкой информационно-коммуникационных кампаний по повышению приверженности населения к здоровому питанию на групповом и популяционном уровнях.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Оригинальность проекта.

В представленном Проекте не только учтены, но и оригинально использованы все вышеизложенные аспекты внедрения ИКТ в практическое здравоохранение вплоть до оценки эффективности коррекции питания. Его основные позиции отражены в схеме 1.

Важной особенностью Проекта является возможность активного вовлечения населения в процесс формирования рационального питания, а не пассивное ознакомление с информацией о здоровом питании. Так происходит:

1. после заполнения опросников, отправив который с помощью сервиса «Google Формы» участник может ознакомиться с правильными ответами, самостоятельно отметив при этом проблемы в собственном питании;
2. при просмотре красочно оформленных презентаций о здоровом питании, в которых наглядно отражены результаты предыдущих опросов, показывающих взаимосвязь между структурой питания и здоровьем членов семьи;
3. при участии в онлайн-игре «Властелин питания», с помощью которой представляется возможность взглянуть на продуктовый чек с точки зрения здорового питания, а не только традиционно, как контроль соответствия стоимости продуктов питания их ценнику и итог истраченных денег.

Еще одной особенностью предложенного Проекта является возможность организовать соревнование в достижении наилучших результатов в структуре питания как между участниками Проекта, так и населением. Подобный аспект Проекта будет способствовать большей эффективности в достижении его целей.

Несомненным преимуществом Проекта является организация мониторинга его эффективности. Последнее обстоятельство позволяет повторно онлайн взаимодействовать с лицами, не достигшими положительных результатов в структуре питания при первичном онлайн-взаимодействии.



Схема 1 — Взаимодействие участников Проекта по формированию здорового питания у населения с помощью IT-технологий.

Содержание проекта.

Руководитель Проекта, взаимодействуя с его участниками, организует и контролирует их работу. В первом случае он объясняет алгоритм работы участникам Проекта. Он заключается в последовательном взаимодействии с пользователями мессенджера WhatsApp для рассылки им пяти опросников, составленных с помощью сервиса «Google Формы» («Учет ежедневного употребления продуктов питания», «Оценка в баллах здорового образа жизни», «Частота употребления продуктов питания» и «Питание, здоровье семьи и родословной») и 11 презентаций о здоровом питании (приложение 1). Кроме этого, используются элементы геймификации в виде онлайн-игры «Властелин здорового питания» (приложение 2). Во втором случае руководитель Проекта с помощью сервиса «Google Формы» контролирует, учитывая идентификационный номер участника Проекта, не только текущий объем его работы, но и ее качество. Последний аспект оценивается с помощью повторного опроса структуры питания участников Проекта.

Апробация Проекта.

I. Динамика структуры питания организованного населения.

В качестве участников организованного населения были 75 студентов 1 и 2 курсов лечебного факультета ФГБОУ ВО Тверская ГМУ Минздрава России (ТвГМУ). Через полгода после онлайн-взаимодействия с ними с помощью IT-технологий у них улучшилась структура питания: стало меньше показателей с баллами ≤9 баллов и больше 10-19 баллов (все $p < 0,05$), тогда как процент студентов с 20 баллами и больше не изменился ($p > 0,05$) (диаграмма 1).

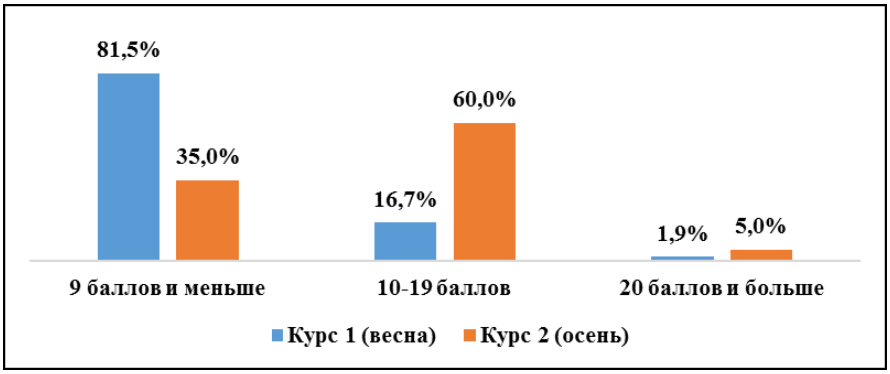


Диаграмма 1 — Динамика балльной оценки питания студентов: первый (весна) и второй (осень) курсы (чем больше баллов, тем лучше).

II. Структура питания членов семьи и их здоровье.

Пищевые привычки человека во многом формируются в семье. Учитывая это, нами при разработке Проекта особое внимание акцентировалась на вовлечение в Проект всех членов семьи. Анализ опросника «Питание, здоровье семьи и родословной» 454 респондентов выявил четкую ассоциативную связь между семейными традициями питания и здоровьем членов семей, и их долголетием. Установлено, что чем чаще употребляются колбасные изделия, сыры, сливочное масло, кондитерские изделия, соления, тем чаще выявляется избыточная масса и ожирение, уровень холестерина 5 ммоль/л и больше, гипертоническая болезнь, заболевания сердца, рак и меньше регистрируется долгожителей (диаграммы 2-13; все $p < 0,05$). Несомненно, столь конкретная информация, высылаемая членам семьи, может положительно сказаться на структуре питания ее членов.

Диаграмма 2. Выявляемость избыточной массы тела и ожирения у студентов и их родителей в зависимости от частоты употребления колбасных изделий

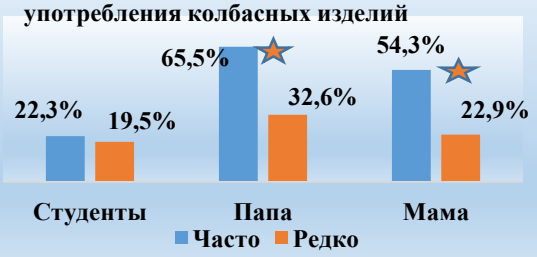


Диаграмма 3. Выявляемость у родителей уровня общего холестерина 5 ммоль/л и выше в зависимости от частоты совместного употребления колбасных изделий, сыров и сливочного масла

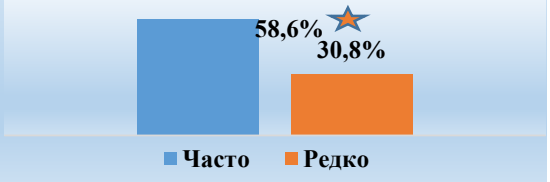


Диаграмма 4. Выявляемость гипертонической болезни в зависимости от частоты употребления кондитерских изделий

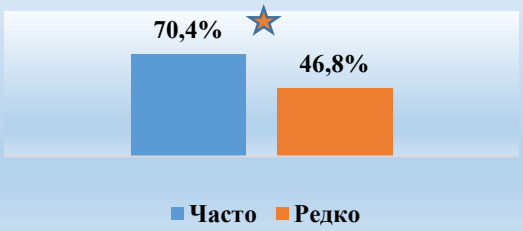


Диаграмма 5. Выявляемость гипертонической болезни в зависимости от частоты употребления колбасных изделий

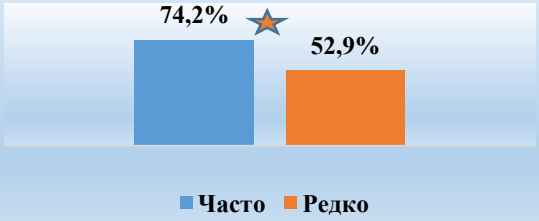


Диаграмма 6. Выявляемость заболеваний сердца и частота употретбления солений

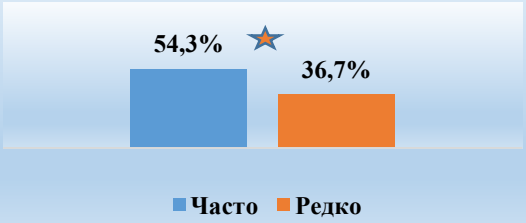


Диаграмма 7. Выявляемость заболеваний сердца и частота употребления колбасных изделий

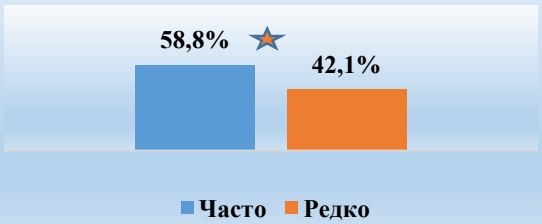


Диаграмма 8. Выявляемость рака и частота употребления солений

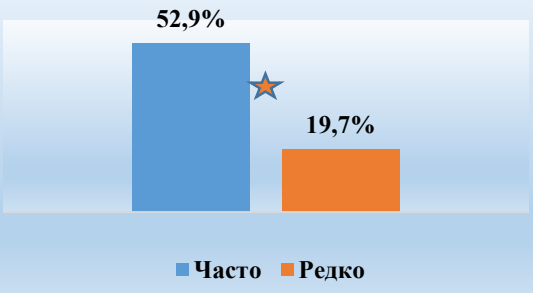
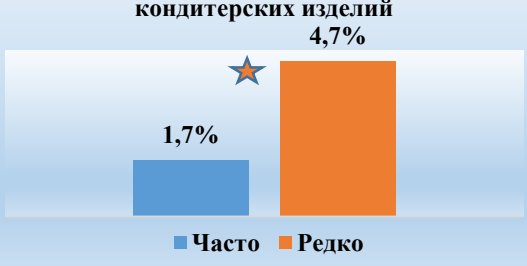
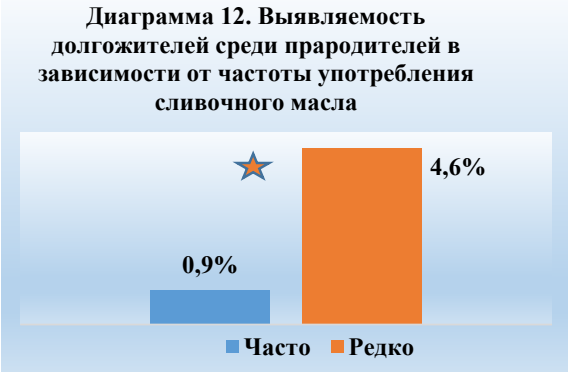


Диаграмма 9. Выявляемость долгожителей среди прародителей в зависимости от частоты употребления кондитерских изделий









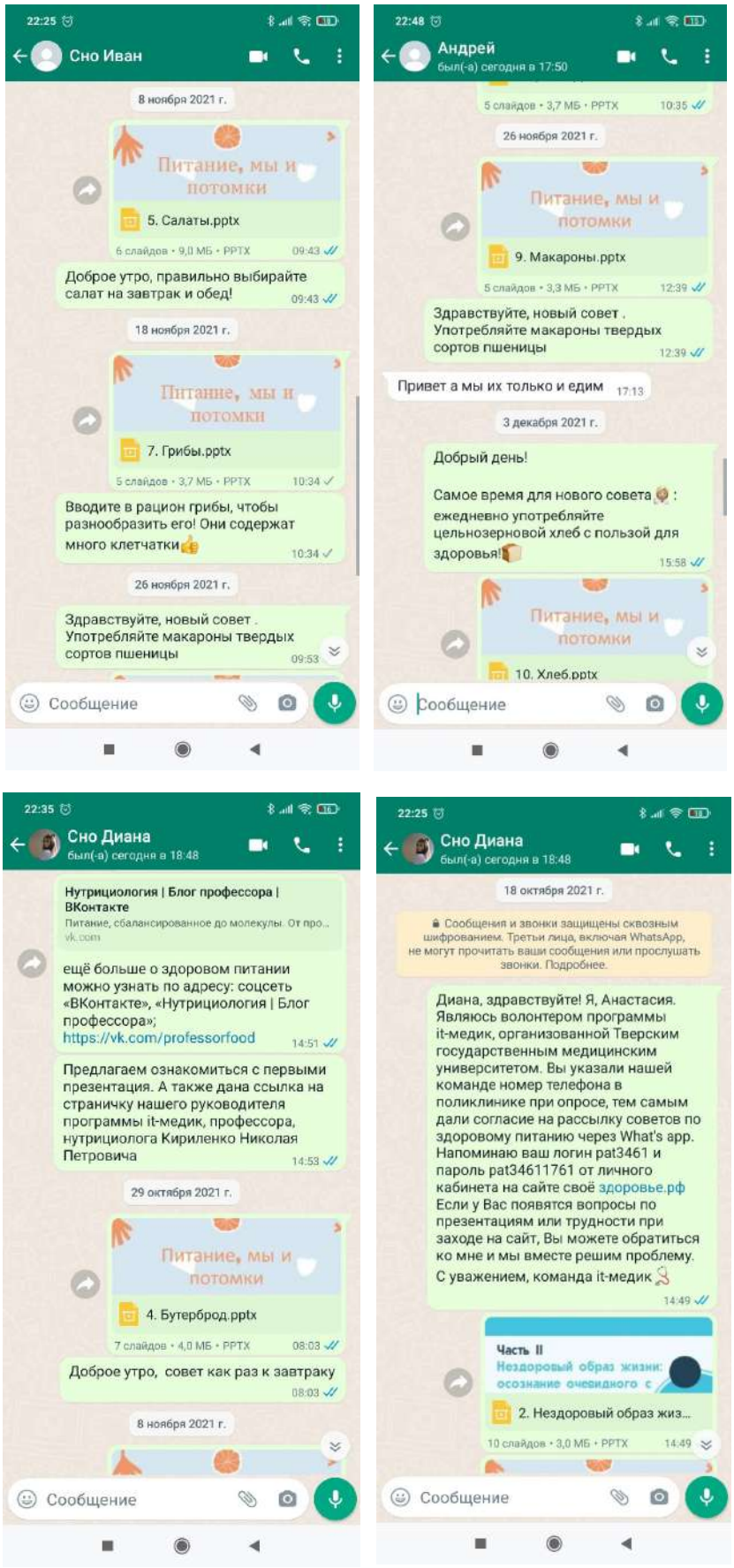


III. Популяция онлайн-населения.

С целью бóльшего процента вовлечения населения в Проект использовалась вирусная технология распространения информации о здоровом питании. Такая возможность ИКТ, как представляется, позволит быстрее и эффективнее сформировать положительное общественное мнение о необходимости придерживаться здорового питания. На практике отклик пользователей мессенджером WhatsApp в популяции онлайн-населения на рассылку презентации о здоровом питании оказался не столь большим. Из 51 респондента полностью просмотрели все 11 презентаций только 17,6 % человек. Однако представленная ниже информация (текстовые сообщения от пользователей и скриншоты) об онлайн-взаимодействии с пользователями мессенджера WhatsApp свидетельствует о целесообразности продолжения такого направления в социальных сетях.

Сообщение 1. «Здравствуйте. Спасибо за предоставленные материалы в презентациях. Много картинок, выделено главное. Но мне, как пенсионеру, не очень удобно читать слайды в телефоне, слишком мелкий шрифт. Советы по правильному питанию полезные. Да, я придерживаюсь ваших советов. Эх, знать бы к чему приводит нарушение питания лет 30 назад! Тогда казалось, что здоровье будет вечным».

Сообщение 2. «Да очень познавательно, ну и, конечно, мы стараемся придерживаться ваших рекомендаций».



Скриншоты онлайн-взаимодействия с населением

IV. Геймификация и формирование потребности в здоровом питании.

С целью эффективной реализации Проекта создана онлайн-игра «Властелин питания». Её основные момента приведены в приложении 2. Её суть: вовлекая участников в игру и соблюдая основные принципы здорового питания, достичь и держаться в пункте 10 «Властелин питания+». Поскольку онлайн-игра «Властелин питания» создана недавно, то результатов её использования нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Питание оказывает огромное влияние на здоровье. Однако бóльшая часть населения не придерживается основных принципов здорового питания, что способствует росту заболеваний, в том числе и неинфекционных. Традиционные методы формирования рационального питания среди населения оказались недостаточно эффективными. В дополнении к ним стали использоваться ИКТ. Последние постоянно совершенствуются, вбирая в себя современные возможности социальной онлайн-рекламы массово воздействовать на пользователей гаджетами.

В представленном Проекте с целью повышения у населения потребности в здоровом питании предлагается одновременно использовать мессенджер WhatsApp, сервис «Google Формы» и элементы геймификации. Для создания эффекта масштабности воздействия Проекта на жителей планируется задействовать организованное население, членов их семей и популяцию онлайн-пространства. При этом будут использованы оригинальные онлайн-опросы и красочные презентации о здоровом питании, создающие обучающий контент для участников Проекта. Его внедрение в других регионах России позволит повысить процент приверженности населения к здоровому питанию.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

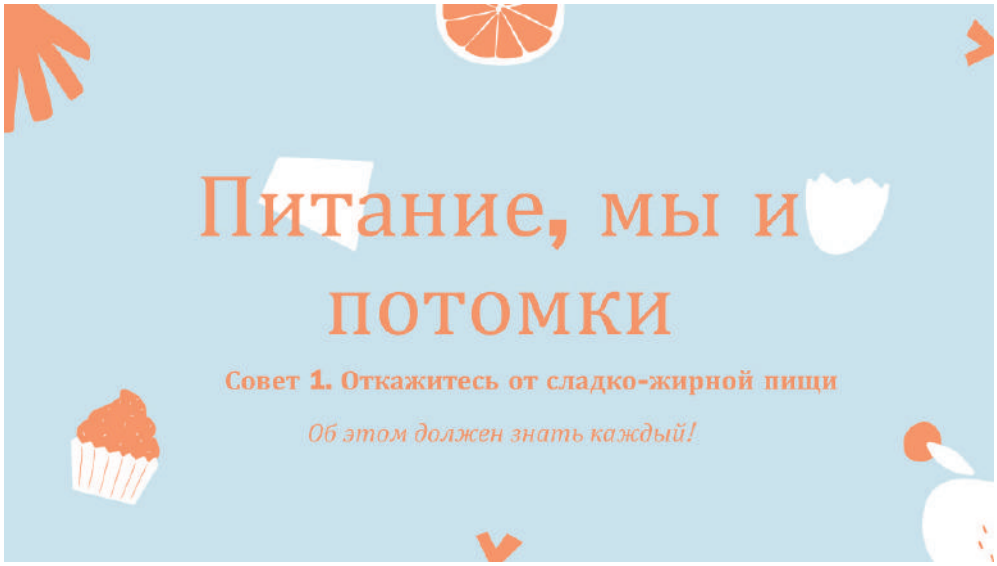
1. «Здоровый образ жизни: что такое здоровый образ жизни?». Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ;1999. http://apps.who.int/iris/handle/10665/108180
2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” (с изменениями и дополнениями) https://minzdrav.gov.ru/documents/7025
3. Sustainable healthy nutrition. Guidelines. FAO, WHO. Rome, 2020, 44 p. (In Russ.) Устойчивое здоровое питание. Руководящие принципы. ФАО, ВОЗ. Рим, 2020, 44 с. doi:10.4060/ca6640ru
4. Паспорт федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек» https://mintrud.gov.ru/uploads/editor/f3/c8/П4%20-%20Укрепление%20общественного%20здоровья.pdf (дата обращения 22.04.2023).
5. Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. N 8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года». https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73421912/ (дата обращения 22.04.23).
6. Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.

7. Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А. и др. Кардиопротективный тип питания: распространенность, ассоциации и резервы профилактики. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3769. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3769
8. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Third Expert Report Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. https://www.aicr.org/wp-content/uploads/2020/01/Other-dietary-exposures.pdfr (дата обращения 26.04.2023)
9. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2019;393:1958-72. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8
10. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Third Expert Report Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. https://www.wcrf.org/dietandcancer (дата обращения 22.04.23)
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. N 8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года». https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73421912/ (дата обращения 22.04.23)
12. Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А. и др. Кардиопротективный тип питания: распространенность, ассоциации и резервы профилактики. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3769. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3769
13. Куликова М.С., Калинина А.М., Еганян Р.А., Концевая А.В., Драпкина О.М. Использование инструментов мобильного здравоохранения в контроле избыточной массы тела и привычек питания: результаты российского многоцентрового рандомизированного исследования. Профилактическая медицина. 2022;25(12):46–54. https://doi.org/10.17116/profmed20222512146
14. Лебедев Г.С., Владзимирский А.В., Шадеркин И.А., Дударева В.П. Комплекс дистанционного мониторинга при хронических неинфекционных заболеваниях. Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2022;8(1):7-14; https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-1-7-14
15. Quinton JK, Ong MK, Sarkisian C, Casillas A, Vangala S, Kakani P, Han M. The Impact of Telemedicine on Quality of Care for Patients with Diabetes After March 2020. J Gen Intern Med 2022;37(5):1198-1203. https://doi.org/10.1007/s11606-021-07367-3.
16. Chatterjee A, Prinz A, Gerdes M, et al. Digital Interventions on Healthy Lifestyle Management: Systematic Review. Journal of Medical Internet Research. 2021;23(11):e26931. https://doi.org/10.2196/26931
17. Chatterjee A, Prinz A, Gerdes M, et al. Digital Interventions on Healthy Lifestyle Management: Systematic Review. Journal of Medical Internet Research. 2021;23(11):e26931. https://doi.org/10.2196/26931
18. Beleigoli AM, Andrade AQ, Cançado AG, et al. Web-Based Digital Health Interventions for Weight Loss and Lifestyle Habit Changes in Overweight and Obese Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Medical Internet Research. 2019;21(1):e298. https://doi.org/10.2196/jmir.9609
19. Дадаева В.А., Столяр В.Л., Драпкина О.М. Возможности использования телемедицинских технологий в коррекции избыточной массы тела и ожирения. Профилактическая медицина. 2023;26(2):7–13. https://doi.org/10.17116/profmed2023260217
20. Куликова М.С., Калинина А.М., Концевая А.В., Драпкина О.М. Дистанционный контроль процесса снижения избыточной массы тела с помощью мобильного приложения

«Доктор ПМ»: мнение пациентов и медицинских работников. Профилактическая медицина. 2022;25(10):35–43. https://doi.org/10.17116/profmed20222510135
21. Чертухина О.Б. Роль социального маркетинга в профилактике заболеваний и формировании здорового образа жизни населения. Главврач. 2016;6. https://panor.ru/articles/rol-sotsialnogo-marketinga-v-profilaktike-zabolevaniy-i-formirovanii-zdorovogo-obraza-zhizni-naseleniya/80803.html (дата обращения 22.04.2023).
22. Асташова Ю.В., Демченко А.И., Лахмил С. Социальный геронтомаркетинг в сфере здравоохранения: сущность, ключевые задачи, взаимодействие с целевыми аудиториями. Вестник ЮУрГУ. Серия «Экономика и менеджмент». 2019. Т. 13, № 4. С. 149–155. https://doi.org/.14529/em190415
23. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Вачадзе Т.Д., Толмачев И.В., Захарчук П.И. Геймификация как метод профилактики ожирения у детей. Профилактическая медицина. 2022;25(9):117-122. https://doi.org/10.17116/profmed202225091117

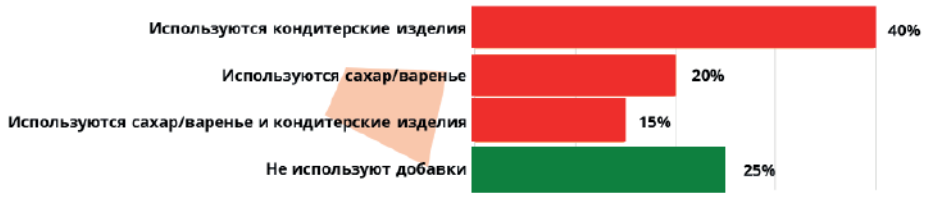
Приложение 1

Пример рассылки презентации о здоровом питании на мессенджер WhatsApp





Сладко-жирное пищевое пристрастие - массовое явление!



Каждый четвёртый не пользовался сладко-жирными добавками к чаю и кофе

Включали добавки в чае- и кофепитие, что стало предпосылкой к развитию ожирения.

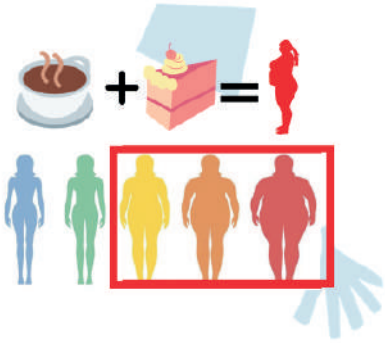


Сладко-жирное пристрастие и ожирение



ожирение выявляется в 4,6 раз реже у группы людей, НЕ употребляющих сладкое с чаем и кофе

ожирение выявляется в 4,6 раз чаще у группы людей, употребляющих сладкое с чаем или кофе



Чайная ложка сладкого - единица измерения «пищевого пьянства»

Сколько чайных ложек сладкого в день вы употребляете с чаем или кофе (сахар, варенье, кондитерские изделия)?

1) **«Пищевого пьянства нет»** (0 чайных ложек)
2) **«Пищевое пьянство» легкой степени** (1-5 чайных ложек)
3) **«Пищевое пьянство» средней степени** (6-10 чайных ложек)
4) **«Пищевое пьянство»** (11-20 чайных ложек)
5) **Очень тяжелое «пищевое пьянство»** (21-30 чайных ложек)
6) **Крайне тяжелое «пищевое пьянство»** (31 и более)



Наше питание отражается на здоровье наших детей и внуков!

Между нашим питанием и здоровьем наших детей и внуков существует четкая зависимость!

Прародители

↓

Родители

↓

Дети/внуки



Наше питание отражается на здоровье наших детей и внуков!

Нездоровое питание родителя

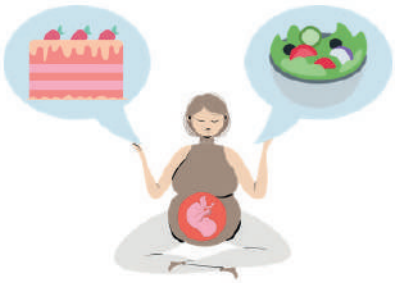
↓

Нарушение функциональной активности гена

↓

Передача изменённых генов по наследству

Массовый пример - связь между здоровьем ребёнка и питанием матери во время беременности



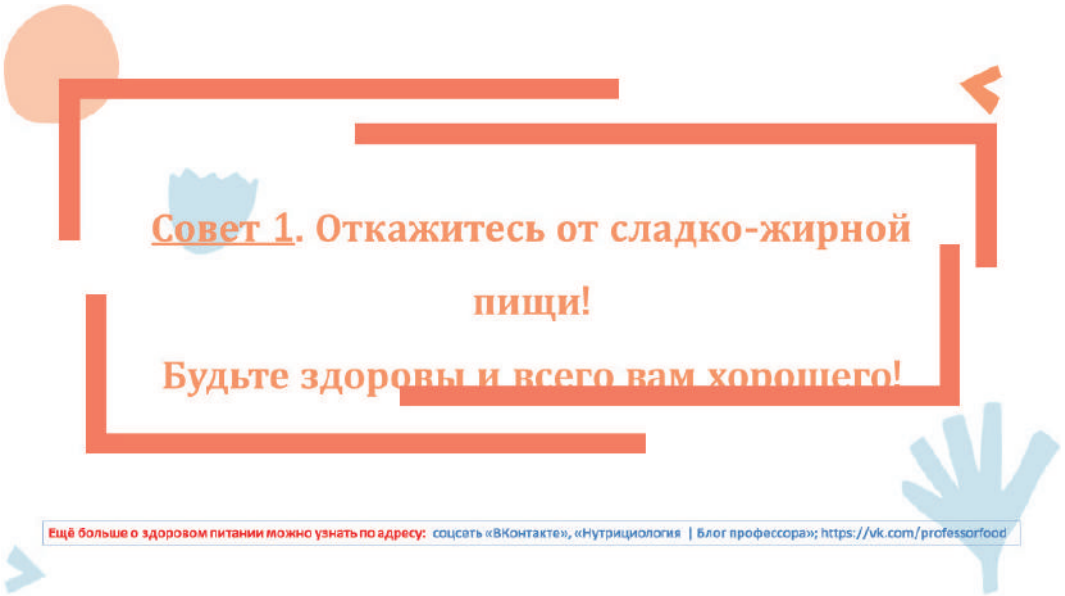
Чем больше нарушений у родителей, тем выше риск унаследовать проблемы со здоровьем у ребёнка!

Роль здорового питания в формировании здоровья детей и внуков!

Процент успешности борьбы за собственное здоровье и здоровье потомков напрямую связан со здоровым питанием!

Советы по здоровому питанию	Выполнил	Не выполнил
 БЕЗ ДОБАВОК	✓	✗

Таблица - отличный способ контроля здоровых привычек!



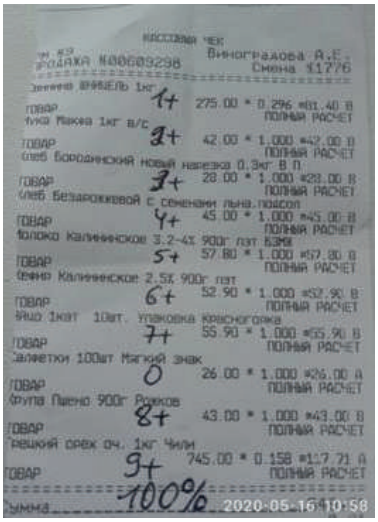
Приложение 2

Основные элементы онлайн-игры «Властелин питания»

Уровни игры «Властелин питания»

Уровни игры	Березовая роща: от жёлтого до зелёного цвета	Даты
10. Властелин питания +		
9. Властелин питания		
8. Маэстро питания		
7. Мастер питания		
6. Классик питания		
5. Учитель питания		
4. Здоровое питание		
3. Хорошее питание		
2. Плохое питание		
1. Очень плохое питание		

Учет «полезных» и «вредных» продуктов питания по продуктовому чеку



ВЕЛОСПИДОМЕТР С ПУЛЬСОКСИМЕТРОМ

Организация: Государственное автономное профессиональное образовательное учреждение Саратовской области «Саратовский областной базовый медицинский колледж»

Проектная команда: Липчанский С.А., Каневская С.Б., Корнякова М.С., Семенов В.В.

АННОТАЦИЯ

Во время велотренировок важно контролировать частоту сердечных сокращений и насыщение крови кислородом. На базе модуля ESP32 разработан велоспидометр с пульсоксиметром для велотренажера или велосипеда. При прохождении магнита около датчика Холла подсчитывается количество оборотов, рассчитываются скорость движения и пройденный путь. С помощью модуля MAX30102 определяется пульс и насыщение крови кислородом. ESP32 создает свою собственную автономную WiFi-сеть и через свой веб-сервер транслирует веб-страницу с текущими показателями скорости, пройденной дистанции, времени, пульса и сатурации. Отображение текущих данных производится в браузере обычного смартфона. При использовании на велотренажере устройство через USB-кабель можно подключить к компьютеру для сохранения данных и анализа.

ВВЕДЕНИЕ

Систематическая езда на велосипеде позитивно отражается на укреплении и оздоровлении организма. Во время езды на велосипеде нагружаются разные группы мышц. В этом велотренажер ничем не уступает велосипеду. Если разумно подходить к длительности и интенсивности велотренировок, то это замечательное средство поддержания здорового образа жизни.

Занятия на велотренажере являются отличной кардио-нагрузкой, благодаря которой вы можете укрепить сердечно-сосудистую систему, снизить холестерин, нормализовать кровяное давление, натренировать сердечную мышцу. При интенсивных упражнениях развивается дыхательная система, стабилизируется объем вдыхаемого воздуха, очищаются бронхи, повышается выносливость организма. Велотренировки очень эффективны для похудения. За счет быстрого вращения педалей вы поднимаете пульс и сжигаете жир, при этом укрепляя мышцы ног, ягодиц и спины.

Однако могут быть и противопоказания к велотренировкам. Для людей, имеющих серьезные сердечно-сосудистые заболевания (стенокардию, тахикардию) вместо желаемой пользы, организму может быть нанесен существенный вред. Для того чтобы не навредить здоровью, необходимо проконсультироваться с лечащим врачом, подобрать индивидуальную программу занятий. Минимизировать нагрузки важно людям, страдающим сахарным диабетом, гипертензией, астмой, онкологическими заболеваниями (независимо от стадии), пациентам с тромбофлебитом. Велотренировки противопоказаны во время инфекционных и простудных заболеваний. Нарушение правил техники безопасности и перегрузки при стремлении быстрого похудения могут вызвать травмы и проблемы с суставами. При систематических изнуряющих тренировках возможно существенное истощение организма, снижение жизненных сил.

Велосипеды и велотренажеры нужны не только для спорта, фитнеса и активного отдыха. Велотренажеры нужны и в здравоохранении для лечебной физкультуры после травм и болезней. Для функциональной диагностики в медицине используются так называемые велоэргометры, способные при динамической нагрузке контролировать множество физиологических показателей. В кабинетах лечебной физкультуры велотренажеры используются для восстановления после очень многих заболеваний. В настоящее время стала актуальной реабилитация после перенесенной короновирусной инфекции. В методических рекомендациях от 01.11.2022 по медицинской реабилитации после COVID-19 имеются указания по использованию велоэргометров и велотренажеров.

Во время велотренировок важно контролировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сатурацию крови кислородом (SpO2):

1. Во время велотренировок возможны аэробные и анаэробные нагрузки. При аэробном метаболизме кислород является основным источником энергии. Смысл нагрузок в том, чтобы заставить сердце биться чаще и снабжать кислородом кровь с целью улучшения кардиореспираторной выносливости. При повышении интенсивности тренировки после аэробного порога нагрузки становятся анаэробными, при этом в крови растет уровень молочной кислоты (лактата), организм получает мало кислорода и расход энергии увеличивается. При кратковременных анаэробных нагрузках укрепляются мышцы и растет силовая выносливость. Во время аэробных и анаэробных нагрузок значительно повышается ЧСС. Спортсмены могут заниматься без накопления лактата до 85% от максимальной ЧСС, а у неподготовленных аэробный порог наступает, когда достигнуты 55-60% от максимальной ЧСС. В лечебно-оздоровительных целях допустимы только аэробные велотренировки.
2. Норма показателя, определяющего уровень насыщения крови кислородом (сатурация) у взрослых, – 95-99%. Во время велотренировок возможно незначительное снижение сатурации (в норме не более чем на 2%). Если после выполнения упражнений значение 98% и выше, тренировка проходит без сильной нагрузки. То есть кислорода хватает и интенсивность тренировки можно увеличить. Если значение опускается ниже 93%, необходимо остановиться и отдохнуть, а в дальнейшем снизить интенсивность.

Большинство современных велотренажеров оснащены спидометрами и измерителями пульса, а вот оксиметров для измерения сатурации в известных моделях пока нет. Конечно, во время велотренировок для контроля можно использовать обычные портативные пульсоксиметры. Однако данный проект был направлен на разработку эргономичного устройства, которое можно было бы использовать и в исследованиях для сохранения результатов на компьютере с последующим анализом как в спортивных целях, так и в реабилитационных и лечебных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Низкая стоимость модуля ESP32 и программирование в Arduino IDE позволило решить поставленную задачу при минимальных затратах.
2. Созданный велоспидометр с пульсоксиметром можно использовать на велотренажере или на велосипеде. Питание на модуль ESP32 подается от power bank через USB-кабель. Отображение текущих данных производится в браузере обычного смартфона.
3. При стационарном использовании на велотренажере устройство через USB-кабель можно подключить к компьютеру для сохранения данных и анализа.

ПРОГРАММА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШВА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Магай А.С., Куценко И.И.[1]

1. Кандидат медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

Значительный вклад в структуру причин материнской заболеваемости и смертности вносят послеродовые гнойно-воспалительные осложнения (ГВО), их частота после операции кесарева сечения колеблется, по данным различных авторов, от 2 до 54,3%. Эндометрит после кесарева сечения составляет от 80 до 89,6% всех послеродовых эндометритов. В связи с неуклонной тенденцией к росту кесарева сечения актуальность ведения родильниц с гнойно-воспалительными осложнениями после абдоминального родоразрешения приобретает особое значение.

Процент кесаревых сечений в структуре родоразрешений в РФ в 2022 году достиг 31,6% и продолжает расти. Столь высокая частота оперативных вмешательств в акушерской практике повлекла за собой и увеличение числа осложнений послеоперационного периода, таких как гнойно-некротический эндометрит, перитонит и сепсис [Щукина Н.А., Буянова С.Н. и соавт. 2021]. Развившиеся на фоне послеродового эндометрита несостоятельность рубца на матке и акушерский перитонит являются причиной развития полиорганной недостаточности и часто заканчиваются гистерэктомией. В современных условиях гнойно-воспалительные процессы у родильниц характеризуются рядом особенностей: изменением этиологической структуры с трансформацией клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичного течения, приводящей к поздней диагностике и запоздалому началу лечения [Манухин И.Б., Каширина Т.Н., 2020; Alnaes M., Sande H., 2019; Hamaden G. et al., 2019]. Ввиду чего прогнозирование, эффективная профилактика, ранняя диагностика и комплексное лечение послеоперационных ГВО имеют определяющее значение в снижении частоты репродуктивных потерь [Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., 2020].

Основой предупреждения послеоперационных осложнений является адекватная антибиотикопрофилактика/терапия. В действующих в России клинических рекомендациях РОАГ «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» от 2021 года указывается о возможности пролонгированного назначения антибиотиков (до 48 ч.) лишь для пациенток с высоким индексом массы тела, не учитывая ряд других факторов, вследствие чего, наиболее часто вопрос о выборе режима назначения антибактериального препарата клиницистами решается индивидуально и эмпирически.

Таким образом, необходимость совершенствования тактики ведения родильниц с выявлением факторов риска гнойно-септических осложнений и развития несостоятельности шва на матке после абдоминального родоразрешения и обусловило актуальность настоящего исследования.

Задачей данного проекта является детекция основных факторов риска гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения и создание программы прогнозирования несостоятельности шва на матке после кесарева сечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При реализации проекта будет создана компьютерная программа, повышающая достоверность результатов прогноза развития гнойно-воспалительных осложнений и несостоятельности шва на матке после оперативного родоразрешения за счет быстрого точного расчета индивидуальных факторов риска, удобства в эксплуатации, что позволит увеличить эффективность и адекватность менеджмента: оптимизировать использование антибактериальных препаратов, что, в свою очередь, будет препятствовать развитию антибиотикорезистентности микроорганизмов. Увеличение эффективности профилактики послеродовых гнойно-воспалительных осложнений будет благоприятно сказываться на показателях пребывания родильницы в стационаре, уменьшит количество повторных оперативных вмешательств, снизит материнскую заболеваемость и смертность, что позволит улучшить демографическую ситуацию в России.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019
2. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Белогубова С.Ю., Демура Т.А., Елисаветская А.М., Сизова Н.М. Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клинико-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 136-40
3. Кебурия Л.К., Смольникова В.Ю., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Калинина Е.А. Микробиота эндометрия и репродуктивный исход в программах ВРТ. Акушерство и гинекология. 2020. № 4. С. 166-172.
4. Гохберг Я.А., Макарова Н.П., Бабаян А.А., Калинина Е.А. Роль различных факторов воздействия на эндометрий в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2021. № 1. С. 28-34
5. Moreno, I., & Franasiak, J. M. (2017). Endometrial microbiota—new player in town. Fertility and Sterility, 108(1), 32–39.
6. Мудров В.А., Мочалова М.Н., Мудров А.А. Особенности родоразрешения беременных с рубцом на матке через естественные родовые пути на современном этапе. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т.67(1). – С.26–37. DOI: 10.17816/JOWD67126-37.
7. Жуковский Я.Г. Кесарево сечение в XXI веке: новые ответы. О парадигме безопасности для врача и пациентки. //Status Praesens. – 2012. - №1(07). – С. 32–36. eLIBRARY ID: 28340447
8. Костин И.Н., Лаврова Н.Ю., Князев С.А., Смирнова Т.В., Кузнецова О.А. Интранатальные факторы риска и неонатальные исходы. // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2010. - №6. – С. 71-75.
9. Wood S., Cooper S., Rossa S. Does induction of labour increasethe risk of caesarean section? A systematic review and metaanalysis of trials in women with intact membranes. // BJOG. –2014. – V.121(6). – P. 674-685. DOI: 10.1111/1471-0528.12328

10. Ananth C., Vintzileos A. Trends in cesarean delivery for pregnancy and association with perinatal mortality. // Am.J. Obstet. Gynecol. - 2011. – V.204(6). – P. 505.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.01.062.
11. Мартынов С.А. Дефект рубца на матке после кесарева сечения: диагностика и лечение вне беременности. // Гинекология. – 2020. - №22(3). – С.6-10. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200189.
12. Кесова М.И., Болотова О.В., Кан Н.Е., Орджоникидзе Н.В. Прогностические критерии оценки состояния рубца на матке после кесарева сечения. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина». – 2009. - №5. – С.175-180.
13. Шалашова Ю.В. К вопросу о психологических проблемах женщин, родивших с помощью кесарева сечения. // Сибирский психологический журнал. - 2001. - №14. – С.72-73. eLIBRARY ID: 260021979. Menacker, F., Declercq E., Macdorman M.F. Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. // Semin Perinatol. – 2006. – V.30(5). – P.235-41. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.07.002.10. Gao L., Huang Z., Zhang X., Zhou N., Huang X., Wang X.Reproductive outcomes following cesarean scar pregnancy – a case series and review of the literature. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – V.200. – P.102-107. DOI: 10.1016/j.ejogrb. 2016.02.039.
14. Ножницева О.Н., Семенов И.А., Беженарь В.Ф. Рубец на матке после операции кесарева сечения и оптимальный алгоритм диагностики его состояния. // Лучевая диагностика и терапия. - 2019. - №2. – С.85-90. DOI:10.22328/2079-5343-2019-10-2-85-90
15. Setubal A., Alves J., Osório F., Guerra A., Fernandes R, et al. Treatment for Uterine Isthmocele, A Pouchlike Defect at the Site of a Cesarean Section Scar. // J Minim Invasive Gynecol. - 2018. – V.25(1). – P.38-46. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.09.022.
16. Ножницева О.Н., Беженарь В.Ф. Ниша рубца на матке после кесарева сечения – новая проблема репродуктивного здоровья женщины. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. - Т69(1). – С.53-62. DOI: 10.17816/JOWD69153-62.
17. Чеченина А.А., Полукаров А.Н., Власенко А.Е., Чеченин Г.И. Взгляд на абдоминальный метод родоразрешения через призму воспалительных осложнений у родильниц. Мать и дитя в Кузбассе. 2017;4:41-47.
18. Altinbas S., Cenksoy P., Tapisiz O., Beydilli G. Parietal peritoneal closure versus non-closure at caesarean section: which technique is feasible to perform? J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2019;26(11):1128-1131.
19. Gizzo S., Andrisani A., Noventa M. Caesarean section: could different transverse abdominal incision techniques influence postpartum pain and subsequent quality of life? A systematic review. PLoS ONE. 2019;10(2):e0114190.
20. Письмо Минздрава РФ от 6.02.2017 г. №15–4/10/2-728 «Септические осложнения в акушерстве». 51 с.
21. Стрижаков А.Н., Баев О.Р. Клинико-инструментальная оценка состояния шва на матке и выбор лечебной тактики при гнойно-септических осложнениях после кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2019;(5):21-27.
22. Ashraf F., Nahed E. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after cesarean section. Cochrane pregnancy and childbirth group. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011876/full (date of access: 24.09.2019).
23. Lee Y., Roberts C., Patterson J. Unexplained variation in hospital caesarean section rates. Med J Aust. 2019;199(5):348-353.
24. Dunn C., Zhang Q., Sia J., Assam P. Evaluation of timings and outcomes in category-one caesarean sections: A retrospective cohort study. Indian J Anaesth. 2020;60(8):546-551.

ЦИФРОВЫЕ РЕШЕНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ И ДИАГНОСТИКЕ САРКОПЕНИИ (КАЛЬКУЛЯТОР ФАКТОРОВ РИСКА, ЧАТ-БОТ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ ДОЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ)

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Матвеева М.В.[1], Хорошунова Е.А., Шулико Л.М., Галюкова Д.Е., Мурзина Е.Л., Ходашиснкая А.И., Вачадзе Т.Д., Логинова О.А., Королевский Д.А., Рогачева Т.В., Павлова К.Г., Гришкевич И.Р., Рагимов А., Подчиненова Д.В., Партала А.В., Герасимова А., Станкова А.

1. Доктор медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время увеличение количества пожилых людей является актуальной проблемой для всего мира. Согласно плану «Десятилетие здорового старения на период 2020-2030 годы», к 2030 году численность населения в возрасте старше 60 лет составит 1,4 миллиарда человек. По прогнозам Росстата, в России средняя продолжительность жизни в 2030 году составит 74,74 года по нижней планке и 80,08 по верней границе. При этом численность населения России трудоспособного возраста к 2035 году превысит 43 млн человек, что составит треть от общей численности населения. В связи с увеличением пенсионного возраста в Российской Федерации разработка программы мер, направленной на создание условий для здорового старения и улучшения качества жизни, является актуальной и в дальнейшем поможет уменьшить затраты здравоохранения на лечение заболеваний, а также их осложнений.

Тенденция к увеличению количества пожилых людей является крайне актуальной проблемой. Демографическое старение населения оценивают по доле лиц пожилого возраста, выраженной в процентах. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2050 году более 20% жителей планеты будут в возрасте от 60 лет и старше. Согласно отчету ООН, к 2050 году прогнозируется, что 16% населения мира будет в возрасте старше 65 лет. Ожидается, что к 2035 году численность населения России старше трудоспособного возраста превысит 43 млн человек, что будет составлять почти треть от общей численности населения страны, а ожидаемая продолжительность жизни россиян составит 76,46 и 83,14 лет для мужчин и женщин соответственно. Учитывая реформирование пенсионной системы Российской Федерации, направленное на увеличение пенсионного возраста, особую актуальность представляет разработка мер по улучшению качества жизни лиц пожилого возраста.

В процессе старения наблюдается уменьшение мышечной массы и силы, что приводит к увеличению рисков инвалидизации и смертности. Пик количества мышечной массы достигается к 30-40 годам, затем отмечается ее постепенное снижение. За одно десятилетие жизни теряется до 8% мышечной массы. После достижения 70 лет потери мышечной массы увеличиваются до 15% за десятилетие.

Целью исследования является создание алгоритма прогнозирования и раннего выявления признаков саркопении у людей в возрасте до 65 лет при отсутствии клинических изменений по данным биоимпедансного анализа и метаболического профиля.

Основные **задачи** исследования:

- Создание онлайн-калькулятора для подсчета риска развития снижения мышечной массы у пациентов в возрасте от 45 лет при отсутствии клинических проявлений по данным биоимпедансного анализа, параметров вариабельности гликемии и метаболических маркеров.
- Разработка мобильного приложения с комплексом индивидуальных тренировок и программы питания на основании полученных результатов.

Масштаб задачи определяется распространенностью данного заболеваниям (в целом любой человек в возрасте старше 75 лет) и отсутствием фундаментальных подтверждений наличия доклинических стадий саркопении. Комплексность задачи определяется тем, что ее решение будет определять продолжительность жизни человека вне зависимости от региона проживания, распространяясь на все население земного шара. В рамках проекта планируется с позиции принципиально нового подхода – доклинического – предотвратить эпидемию демографического старения.

В рамках исследования обследовано 5000 пациентов, научная группа полностью обеспечена оборудованием для проведения биоимпедансометрии, динамометрии.

Проведена разработка калькулятора и приложения, в настоящее время проводится апробация.

Актуальность проблемы саркопении. Саркопения – это синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей скелетной мышечной массы и силы, который увеличивает риск травматизации и инвалидизации, что приводит к снижению качества жизни и повышению смертности. Наличие у лиц саркопении увеличивает риск госпитализации, влекущей повышение затрат здравоохранения на лечение таких больных. Показатель распространенности саркопении у лиц 60-70 лет составил 5-13%, а в группе старше 80 лет увеличивается до 50%. В настоящее время количество больных в мире с саркопенией составляет 50 миллионов человек, по прогнозам, через 40 лет этот показатель увеличится в 4 раза [5].

По данным зарубежных исследований, затраты здравоохранения на лечение пожилых людей с саркопенией возрастают в 2-5 раз по сравнению с состояниями, не ассоциированными с саркопенией. В 2016 году саркопения была включена в международный классификатор болезней десятой редакции и в некоторых странах возможно указание кода для выставления счетов за лечение саркопении. Основной показатель, используемый для оценки массы тела, это расчет индекса массы тела, который отражает отношение массы тела и роста. Однако данный метод не оценивает компонентный состав тела и не позволяет достоверно выявить снижение мышечной массы тела и риски осложнений, связанных с саркопенией, выявить саркопеническое ожирение.

В настоящее время по всему миру множеством научных групп как в европейской, так и в азиатской популяциях, проводятся исследования, направленные на разработку простого, широкодоступного и высокочувствительного алгоритма диагностики саркопении, возможных методов профилактики и лечения саркопении, однако каждый из них обладает недостатками и не во всех странах диагностика саркопении проводится в рутинной практике.

В настоящее время известны несколько способов диагностики саркопении.

1. Способ диагностики саркопении у лиц пожилого и старческого возраста, разработанный на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ. Данная методика диагностики саркопении включает в себя расчет ИМТ, оценку количества падений за предшествующие 12 месяцев, определение уровня утомляемости с помощью международной валидизированной шкалы утомляемости Functional Assessment of Chronic Illness Therapy с последующим расчетом суммы баллов по каждому критерию. Дополнительно измеряется концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови и рассчитывается вероятность диагноза саркопении по математической формуле. Недостатки метода: использует-

ся расчет ИМТ, который не оценивает компонентный состав тела; выявление предшествующих падений и уровень утомляемости по шкале, что может выявить только случаи тяжелой саркопении; уровень С-реактивного белка может повышаться по причинам, не связанным с саркопенией, например, при системной воспалительной реакции на фоне инфекции.

2. Способ диагностики саркопении у лиц пожилого и старческого возраста разработанный на базе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Данная методика диагностики саркопении включает в себя оценку мышечной массы тела на основании определения толщины прямой мышцы живота по данным УЗИ, выявление критериев синдрома старческой астении (ССА) путем заполнения опросника «Возраст не помеха», проведение антропометрии, динамометрии, теста «Скорость ходьбы на 4 м». При антропометрических данных, соответствующих или превышающих норму, саркопению не диагностируют; при снижении толщины прямой мышцы живота без критериев ССА диагностируют пресаркопению; при сниженной толщине прямой мышцы живота и наличии одного из критериев ССА диагностируют саркопению; при снижении толщины прямой мышцы живота и выявлении двух критериев ССА диагностируют тяжелую саркопению. Недостатки метода: по данным исследований, проведенных ранее, было установлено, что антропометрия является недостоверным методом оценки мышечной массы тела в случаях избытка жировой массы тела или отеков.

В зарубежной литературе описано несколько различных алгоритмов диагностики саркопении, разработанных различными научными группами. Однако они имеют рад недостатков. Некоторые из алгоритмов используют в качестве диагностических методов только функциональные тесты без количественной и качественной оценки мышечной массы. Другие алгоритмы основаны как на проведении функциональных тестов, так и методах количественной оценки мышечной массы, но зачастую методы количественной оценки мышечной массы дорогостоящи, требуют участия высококвалифицированных узких специалистов для проведения исследования, некоторые из них, такие как КТ и DEXA, оказывают лучевую нагрузку на исследуемого и применение данных алгоритмов в рутинной практике зачастую не представляется возможным.

Из наиболее современных методов прогнозирования можно выделить ультразвуковой – анализ кривой ROC при измерении толщины мышц ультразвуком показал значительную связь с саркопенией. В случае гениогиоидной мышцы измеренная площадь под ROC-кривой оказалась самой высокой (0,79). Оптимальное отсечение для прогнозирования саркопении по гениогиоидной мышце составило 0,65 см с чувствительностью 75,0% и специфичностью 66,7% (Barotsis N., 2020). Однако проведение данной методики связано с субъективизмом и особенностями аппарат-зависимого проведения обследования.

Другое направление – это использование биомаркеров: оценка риска была получена путем комбинации измерений четырех выбранных биомаркеров (IL-6, SPARC, MIF и IGF-1) на основе коэффициента логистической регрессии каждого биомаркера. Используя медианное значение отсечения баллов риска для всех субъектов (1,518), были классифицированы две группы: с высоким и низким риском. Частота клинически выявленной саркопении была значительно выше в группе высокого риска по сравнению с группой низкого риска (рис. 2б; $p = 0,002$, 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,56-11,59), что указывает на клиническую ценность анализа биомаркеров для диагностики саркопении. При адаптации к группам мужчин и женщин отдельно, анализ биомаркеров успешно применялся для выявления саркопении у обоих полов, однако частота саркопении в группе низкого риска была ниже у мужчин, чем у женщин, что свидетельствует о том, что отрицательная прогностическая ценность выше у мужчин (Kwak J.Y., 2018). Полученные данные указывают на снижение значимости в зависимости от пола, возможно, наличие лишь провоспалительных факторов будет иметь более низкую значимость у пациентов с аутоиммунными заболеваниям.

Еще одним важным направлением является оценка аппендикулярной тощей мягкой ткани с помощью DXA. И в связи с этим предлагаемые антропометрические модели для прогнозирования ALST являются валидной альтернативой для диагностики и мониторинга саркопении у пожилых людей; однако популяционная специфичность влияет на предсказательную валидность с риском ложноположительной/отрицательной неправильной классификации (Venturini A.C.R., 2020).

Учитывая необходимость разработки простых и доступных алгоритмов, пригодных для использования в рутинной практике, особый интерес представляет внедрение такого метода, как биоимпедансметрия. Его преимуществами является относительно невысокая стоимость, мобильность, отсутствие лучевой нагрузки и необходимости длительной подготовки к исследованию, короткая продолжительность процедуры, которая может быть проведена обученным средним медицинским персоналом.

В связи с этим наиболее продвинутыми направлениями являются комплексная оценка биомаркеров метаболических и биоимедансный анализ состава тела.

Научная значимость вопросов диагностики саркопении позволит уточнить молекулярные механизмы развития старения с целью предиктивной диагностики и лечения, что позволит увеличить период активной жизни пожилых людей.

По обзору научной литературы и клинических исследований установлено, что ранее не проводились крупномасштабные научные исследования, направленные на изучение маркеров жировой ткани в развитии саркопении у лиц с нарушением углеводного обмена таких маркеров, как фактор роста фибробластов – 21, малоновый диальдегид, нитраты [10, 11, 12]. Инсулинорезистентность и повышение тканевых провоспалительных маркеров являются одними из ведущих предикторов развития саркопении, высокий уровень гликемии в крови и ее вариабельность приводят к перекисному окислению и дегенерации митохондрий миоцитов их разрушению и замене на адипоциты или соединительную ткань [13].

Выявление специфических сигнальных молекул жировой ткани позволит диагностировать заболевание на доклинической стадии, когда задействованы только межклеточные взаимодействия. Воздействие терапевтической точкой в данный период позволит замедлить или прекратить процессы оксидативного стресса, препятствуя развитию саркопении.

Биоимпедансометрия является одним из популярных методов оценки состава тела, что предполагает его применение в клинической практике, позволяет изучить состояние организма на доклинической стадии развития заболевания, в период его развития и в рамках динамического наблюдения.

Актуальность решения проблемы ранней диагностики саркопении с использованием специальных опросников в сочетании с данными композиционного анализа тела и метаболических маркеров позволит на доклиническом этапе выявить группу пациентов с высокой вероятностью развития данного заболевания для проведения профилактических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для первичного скрининга снижения мышечной массы объективно использовать биоимпедансметрию и динамометрию. Доклиническая диагностика поможет провести превентивные мероприятия, в данном случае это диетические предпосылки, коррекция рациона с учетом показателей состава тела в индивидуальном плане, подобрать программу аэробной физической подготовки, направленную на сохранение мышечной массы.

В результате выполнения проекта создан алгоритм прогнозирования и раннего выявления признаков саркопении у людей среднего возраста, основанный на данных изучаемых факторов

– риска саркопении, биоимпедансметрии, динамометрии и метаболических маркеров. Планируется, разработан и апробируется калькулятор риска саркопении у лиц в возрасте старше 45 лет.

Данный алгоритм скрининга, программа питания и упражнений могут быть использованы в амбулаторно-поликлинической сети, в кабинетах медицинской профилактики как частных, так и муниципальных клиник, санаториях и фитнес-клубах.

Из-за высокой распространенности в настоящее время нарушений углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа, ожирение), требуется дальнейшее изучение роли метаболических маркеров у лиц с саркопенией и ожирением в более широкой популяции. Дальнейшие результаты изучения метаболических маркеров могут прояснить новые патогенетические особенности, связанные с развитием саркопении. Это позволит выявить новые точки воздействия препарата, а также подтвердить статистическую значимость в более широкой популяции, использовать панель биомаркеров для прогностического диагноза саркопении. Внедрение многомерной прогностической методологии диагностики саркопении позволит стратифицировать риск потери мышечной массы, облегчить выявление ухудшения состояния и обеспечить мониторинг эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. URL: https://www.who.int/ru/initiatives/decade-of-healthy-ageing
2. URL: https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/
3. Архангельская А.Н., Бурдюкова Е.В., Ивкина М.В., Ластовецкий А.Г., Куденцова С.Н., Стулина Д.Д., Гуревич К.Г. Ожирение как фактор риска развития хронических неинфекционных заболеванийу лиц опасных профессий/ А.Н. Архангельская, Е.В. Бурдюкова, М.В. Ивкина, А.Г. Ластовецкий, С.Н. Куденцова, Д.Д. Стулина, К.Г. Гуревич // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5
4. Baum J., Duffy HS. Fibroblasts and myofibroblasts: What are we talking about?/ J. Baum et el. // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2011. – Vol. 57(4). – P. 376-379. doi:10.1097/FJC.0b013e3182116e39
5. Alfonso J Cruz-Jentoft, Gülistan Bahat, Jürgen Bauer, Yves Boirie, Olivier Bruyère, Tommy Cederholm, Cyrus Cooper, Francesco Landi, Yves Rolland, Avan Aihie Sayer, Stéphane M Schneider, Cornel C Sieber, Eva Topinkova, Maurits Vandewoude, Marjolein Visser, Mauro Zamboni, Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis/ J Cruz-Jentoft et el. // Age and Ageing. – 2019 Jan. – Vol. 48. – P. 16–31. doi:10.1093/ageing/afy169
6. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2713905C1_20200211.pdf
7. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2666119C1_20180905.pdf
8. Григорьева И.И., Раскина Т.А., Кривошапова К.Е., Малышенко О.С., Летаева М.В., Масенко В.Л, Барбараш О.Л. Особенности липидного профиля крови у больных мужского пола с ишемической болезнью сердца и саркопенией/ И.И. Григорьева, Т.А. Раскина, К.Е. Кривошапова, О.С. Малышенко, М.В. Летаева, В.Л. Масенко, О.Л. Барбараш // Атеросклероз. – 2020. – № 3. Стр. 23- 30. doi:10.15372/ATER20200303
9. Dolgin N.H., Smith A.J., Harrington S.G., Movahedi B., Martins P.N.A. Bozorgzadeh A. Association Between Sarcopenia and Functional Status in Liver Transplant Patients / Dolgin Natasha H., et el. // Exp Clin Transplant. – 2019 Oct. – Vol. 17(5). – P. 653-664. doi: 10.6002/ect.2018.0018.
10. Morville T., Sahl R.E., Trammell S.A., Svenningsen J.S., Gillum M.P., Helge J.W., Clemmensen C. Divergent effects of resistance and endurance exercise on plasma bile acids, FGF19, and

FGF21 in humans/ Morville Thomas et el. // JCI Insight. – 2018 Aug. – Vol. 9;3(15):e122737. doi:10.1172/jci.insight.122737.
11. Hall D.T., Ma J.F., Marco S.D., Di Marco S., Gallouzi I.-E. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in muscle wasting syndrome, sarcopenia, and cachexia/ Hall D.T. et el.//Aging. – 2011.– Vol. 3. – P.702–715. doi: 10.18632/aging.100358
12. Barrera G., Pizzimenti S., Daga M., Dianzani C., Arcaro A., Cetrangolo G.P., Giordano G., Cucci M.A., Graf M., Gentile F. Lipid Peroxidation-Derived Aldehydes, 4-Hydroxynonenal and Malondialdehyde in Aging-Related Disorders / Barrera Giuseppina et el. // Antioxidants (Basel). – 2018.– Vol. 7(8):102. doi: 10.3390/antiox7080102
13. Pareja-Galeano H., Sanchis-Gomar F., Pérez L.M., Emanuele E., Lucia A., Gálvez B.G., Gallardo M.E. iPSCs-based anti-aging therapies: Recent discoveries and future challenges/ Pareja-Galeano Helios et el.// Ageing Research Reviews. – 2016. – Vol. 27. – P. 37-41. doi:10.1016/j.arr.2016.02.007
14. Soysal P., Smith L., Isik A.T. Validation of population-based cut-offs for low muscle mass and strength / Soysal Pinar et el. //Eur Geriatr Med. – 2020 Oct. – Vol. 11(5). – P. 713-714. doi:10.1007/s41999-020-00336-9. PMID: 32514749.
15. Kim Y., Park K.S., Yoo J.I. Associations between the quality of life in sarcopenia measured with the SarQoL® and nutritional status/ Kim Yongtaek et el.// Health Qual Life Outcomes. – 2021. – Vol. 19(1). – P. 28. doi: 10.1186/s12955-020-01619-2
16. Suetta C., Haddock B., Alcazar J., Noerst T., Hansen O.M., Ludvig H., Kamper R.S., Schnohr P., Prescott E., Andersen L.L., Frandsen U., Aagaard P., Bülow J., Hovind P., Simonsen L. The Copenhagen Sarcopenia Study: lean mass, strength, power, and physical function in a Danish cohort aged 20-93 years/ Suetta Charlotte et el.//Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2019 Dec. – Vol. 10(6) . – P. 1316-1329. doi: 10.1002/jcsm.12477
17. Yamaguchi T. Updates on Lifestyle-Related Diseases and Bone Metabolism. The metabolic syndrome and bone metabolism/ Yamaguchi Toru// Clin. Calcium. – 2014. – Vol. 24(11). – P.1599–1604.
18. Hernández-Martínez P., Olmos J.M., Llorca J., Hernández J.L., González-Macías J. Sarcopenic osteoporosis, sarcopenic obesity, and sarcopenic osteoporotic obesity in the Camargo cohort (Cantabria, Spain)/ Hernández-Martínez P et el.// Arch Osteoporos. – 2022 Jul 29. – Vol.17(1) . – P. 105. doi: 10.1007/s11657-022-01146-1
19. Geerinck A., Bruyère O., Locquet M., Reginster J.Y., Beaudart C. Evaluation of the Responsiveness of the SarQoL® Questionnaire, a Patient-Reported Outcome Measure Specific to Sarcopenia/ Geerinck Anton et el.// Adv Ther. – 2018 Nov. – Vol. 35(11) . – P. 1842-1858. doi: 10.1007/s12325-018-0820-z
20. Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Krivtsov A.V., Ulitina P.V., Larionova G.G., Paducheva S.V. Significance of malondialdehyde and glutathione transferase in assessing liver damage and monitoring therapy in chronic hepatitis/ Bulatova I. et el.// Fundamental research. – 2014. – Vol. 4-2. – P. 246-251.
21. Sim M., Lewis J.R., Blekkenhorst L.C., Bondonno C.P., Devine A., Zhu K., Peeling P., Prince R.L., Hodgson J.M. Dietary nitrate intake is associated with muscle function in older women/ Sim Mars et el.//J Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2019 Jun. – 10(3) . – P. 601-610. doi: 10.1002/jcsm.
22. Valenzuela P.L., Morales J.S., Emanuele E., Pareja-Galeano H., Lucia A. Supplements with purported effects on muscle mass and strength/ Valenzuela Pedro L. et el.// Eur J Nutr. – 2019 Dec. – Vol. 58(8). – P. 2983-3008. doi: 10.1007/s00394-018-1882-z.
23. Pin F., Beltrà M., Garcia-Castillo L., Pardini B., Birolo G., Matullo G., Penna F., Guttridge D., Costelli P. Extracellular vesicles derived from tumor cells as a trigger of energy crisis in the

skeletal muscle/ Pin Fabrizio et el. //J Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2022 Feb.– Vol. 13(1) – P. 481-494. doi: 10.1002/jcsm.12844.

24. Wang S., Zhou H., Zhao C., He H.. Effect of Exercise Training on Body Composition and Inflammatory Cytokine Levels in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Network Meta-Analysis/ Wang Shengia et el.// Front Immunol. – 2022 Jun.– Vol. 23;13:921085. doi: 10.3389/fimmu.2022.921085

ЦИФРОВОЕ БУДУЩЕЕ РОССИИ

Организация: Министерство здравоохранения Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Матвеева Е.П.[1], Аринушкин Н.В.[2], Ушакова А.Д.[3]

1. Ассистент кафедры скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине;
2. Студент 5 курса лечебного факультета;
3. Студент 4 курса педиатрического факультета.

ВВЕДЕНИЕ

Цифровизация систем здравоохранения рассматривается экспертами как процесс, способный снизить темпы роста затрат на функционирование системы, повысить качество оказываемых медицинских услуг в краткосрочной и долгосрочной перспективе, повысить клиническую, социальную и экономическую эффективность, а также повысить доступность медицинской помощи. Отметим, что данный процесс не является конечным, цели цифровизации динамичны вследствие постоянно изменяющихся потребностей субъектов и открывающихся благодаря цифровым продуктам возможностям.

В конце 20-го века к основным задачам информатизации (термин «цифровизация» появился позже) здравоохранения относили главным образом операционные эффекты, а именно сокращение времени пациента, затрачиваемого на получение услуги (процедура записи на прием); сокращение времени работы врача (система поддержки принятия решений, быстрое заполнение электронной карты). Процесс цифровизации здравоохранения в России начался в 2011 году, когда был сформулирован Цифровой контур здравоохранения. Отметим, что многие задачи, обозначенные уже в 2011 году, реализованы в Российской Федерации не в полной мере: до сих пор сохраняется ведение бумажных карт, исключение составляют только детские ЛПУ города Москва. Но в то же самое время реализуются новые задачи, такие как реорганизация оказания медицинской помощи (например, мгновенная отправка цифровых рентгеновских снимков позволила ставить точный диагноз без физического присутствия врача рентгенолога, а данный факт обеспечил возможность создания в период эпидемии COVID-19 центров рентгенологов, диагносцирующих пациентов по всей России), маршрутизация пациентов, ведутся разработки в области искусственного интеллекта. Динамичная внешняя среда обуславливает появление новых возможностей в решении задач, цифровизация наступает по нескольким «фронтам», оказывая все более сильное влияние на функционирование социально-экономических систем, в том числе и системы здравоохранения.

Одним из ключевых аспектов развития здравоохранения в Российской федерации является развитие первичной медико-санитарной помощи (Федеральный проект «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи»). В данном проекте, помимо всего прочего, ключевое внимание уделено развитию ПМСП в области охраны здоровья матери и ребенка.

На первое место при планировании семьи выступает женская консультация. Женская консультация (ЖК) – это амбулаторно-поликлиническое лечебно-профилактическое учреждение,

основной задачей которого является амбулаторная и диспансерная помощь женщинам в период беременности и послеродовом периоде, а также гинекологическая помощь.

Идея проекта, основные задачи.

При анализе основных документов, регламентирующих работу ЖК, а также опыта медицинских специалистов и пациентов, можно обрисовать круг основных проблем, с которыми сталкиваются как пациентки, так и специалисты.

Проект «Цифровое будущее России» направлен на решение таких проблем, как:

1. Высокий риск пропуска важной информации о состоянии беременной из-за несовершенства каналов коммуникации.

На данный момент беременные, состоящие на диспансерном наблюдении у врача, общаются со своим специалистом посредством общего чата в одном из существующих мессенджеров. Следовательно, при наличии такого канала коммуникации и высокой загруженности врача-специалиста достаточно легко пропустить сигнальную информацию о состоянии беременной.

2. Снижение нагрузки на врача-акушера гинеколога (все показатели беременной будут под рукой в «одном окне»).

Врач сможет в индивидуальном порядке и в режиме реального времени просматривать все результаты анализов и исследований конкретной пациентки. Также в интерфейсе пациента предусматривается возможность добавления сигнальной информации и жалоб, которые будут в первую очередь отображаться в интерфейсе врача, для своевременного реагирования на них.

3. Создание канала коммуникации между беременной женщиной и врачом.

На данном этапе развития технологий сложно представить человека без возможности выхода в телекоммуникационную сеть «Интернет». Предлагается использовать эту возможность для улучшения качества оказания ПМСП, посредством создания стабильного канала связи между пациентами и врачами.

4. Беременной женщине не придется каждый раз посещать своего врача для отслеживания динамики – достаточно заполнить поля в приложении.

При нормально протекающей беременности женщине необходимо посетить ЖК не менее 7 раз: постановка на учет, В I триместре – раз в месяц, во II триместре – раз в 2–3 недели, с 36 недели и до родов – раз в неделю.

Достаточно часто бывает, что женщине необходимо обратиться чаще – при появлении каких-либо жалоб, отклонений в анализах и т.д. Часть этих походов можно было бы исключить, чтобы не создавать лишних факторов риска для беременной женщины.

5. Снижение инфекционной нагрузки на беременных – минимизация контактов. При посещении любого учреждения, особенно в период роста заболеваемости, приобретает особую важность инфекционная безопасность. При использовании приложения снижается вероятность инфицирования беременной путем минимизации ее контактов в ЛПУ.
6. Комбинирование данных о каждой женщине в единой системе для отслеживания показателей в динамике.
7. С использованием приложения появляется возможность ведения электронной обменной карты. Таким образом она будет у каждой беременной женщины на руках, и доступна в любой момент времени, где бы не находилась женщина.
8. Введение в практику приложения позволит каждой беременной женщине, а также тем, кто только планирует беременность, узнать актуальную информацию по подготовке к родам, правильному поведению в родах, питанию и уходу за ребенком в одном месте от авторитетных источников.

Основная идея проекта – своевременный, актуальный мониторинг состояния здоровья беременных женщин и женщин, планирующих беременность, путем создания единой электрон-

ной информационной системы (приложения) для усиления первичного звена здравоохранения в области охраны здоровья матери и плода.

Приложение должно отвечать следующим требованиям:

1. Простота использования (удобный, понятный интерфейс).
2. Возможность интеграции в Цифровой контур здравоохранения.
3. Обеспечение необходимого уровня защиты персональных данных.

По мнению авторов проекта, необходимо создать не менее трех модулей (разделов) приложения.

Модуль «Пациент». Содержит в себе два основных интерфейса: «здоровье» и «образование».

Интерфейс «здоровье» содержит всю основную информацию о состоянии здоровья матери и ребенка, ведется календарь беременности, в котором пациентка может отмечать все состояния, жалобы, шевеления плода, а также необходимость визита в женскую консультацию. Согласно календарю, беременная должна заполнять показатели динамики: прибавку в весе, показатели витальных функций (рассматривается возможность интеграции данного раздела с данными фитнес приложений, для своевременной подгрузки данных ЧСС, АД, SpO2 и т.д.).

В данном разделе женщина может самостоятельно следить за результатами скринингов, результатами анализов, и сигнальной информацией. При любом отклонении от нормы пациентка может самостоятельно обратиться к специалисту с помощью формы обратной связи.

Интерфейс «образование» должен содержать в себе всю полезную информацию для беременной: начиная от правильного питания и заканчивая правильным поведением во всех периодах родов в виде интересных статей, консультаций экспертов, обучающих видеороликов.

Модуль «Врач». В данном модуле врачу женской консультации доступна вся актуальная информация о состоянии каждой отдельной женщины или обо всех беременных, наблюдаемых данным специалистом. Каждый отдельно взятый показатель можно оценить в динамике. При наличии каких либо отклонений от нормы врач может либо пригласить беременную на прием в женскую консультацию, либо дать рекомендации в режиме онлайн. При возникновении экстренных ситуаций врач увидит информацию в первую очередь и сможет принять решение о возможной госпитализации, о чем сможет уведомить женщину по телефону.

Модуль «Заведующий ЖК». В данном разделе заведующий женской консультации может оценить полноту и правильность оказания помощи беременным, выполнение стандартов оказания помощи, загруженность каждого отдельно взятого врача и статистические показатели прикрепленного населения.

Введение данного приложения в практику женской консультации позволит решить сразу несколько актуальных задач современного здравоохранения:

1. Приоритетное развитие профилактики, пропаганда ЗОЖ и формирование личной ответственности за состояние своего здоровья.

Наличие в приложении раздела «обучение» позволит пациенткам следить за своим образом жизни, в интересной форме получать информацию о питании и ЗОЖ из авторитетных источников.

В разделе «здоровье» женщина самостоятельно сможет отслеживать свои показатели, а интерактивные подсказки помогут обратить внимание на отклонение от нормы и вовремя задать вопрос своему врачу.

2. Проведение диспансеризации и профилактических медицинских осмотров.

Врачу женской консультации будет достаточно зайти на страничку женщины в приложении для оценки ее основных показателей: прибавки в весе, ЧСС, SpO2, АД для определения необходимости личного визита в ЖК, что позволяет сместить вектор в сторону превентивной тактики лечения.

3. Дальнейшее развитие первичной медико-санитарной помощи.

В современном здравоохранении последние годы наблюдается стабильное развитие цифровой сферы. Упор сделан на развитие портала НМО, упрощение работы медицинских специалистов (МИС Барс, 1С Медицина). Данный проект позволит раскрыть вторую сторону данного вопроса: повышение информированности пациента с использованием цифровых технологий, интеграция портала пациента в повсеместную практику.

Важным направлением стоит считать возможность создание посредством приложения электронной обменной карты беременной. Таким образом, исключается риск отсутствия карты в экстренной ситуации у беременной женщины.

4. Оказание медицинской помощи согласно порядкам и стандартам.

Посредством модуля «Заведующий ЖК» у руководителей появляется удобный инструмент контроля за выполнением стандартов и полнотой оказания помощи в области охраны здоровья матери и ребенка.

5. Работа по повышению доступности и качества медицинской помощи, предоставляемой населению в рамках территориальной программы государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Одной из задач, которую можно решить при помощи введения приложения, является повышение доступности медицинской помощи. Это достигается уменьшением дистанции между медицинской организацией и целевой группой пациентов (беременными женщинами). Пациентки могут задать все интересующие их вопросы в режиме онлайн и получить на них ответы, не выходя из дома. Помимо этого, результаты всех исследований будут находиться в одном месте, что позволяет минимизировать риск потери какого-либо документа (бланка с результатом исследования) и ускорить процесс поиска информации при обращении в медицинскую организацию.

6. Информатизация здравоохранения: внедрение электронной медицинской карты, электронной истории болезни, персонифицированный учет медикаментов, внедрение телемедицинских технологий, внедрение электронного документооборота.

Основным показателем решения данной задачи является наличие, в числе прочего, электронной обменной карты беременной, которая будет находиться в смартфоне у каждой беременной женщины, и в случае экстренной ситуации будет доступна за пару кликов. Несомненным преимуществом введения приложения в практику является возможность дистанционной консультации смежных специалистов при необходимости. При возникновении какой-либо патологии беременности врач, наблюдающий такую пациентку, может в дистанционном формате направить ее на консультацию к профильному специалисту и получить быстрый ответ. При этом самой пациентке не придется идти на консультацию в поликлинику и не подвергать себя инфекционной опасности или риску травматизации (например, в зимнее время, когда высока вероятность падения на льду).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые направления демографической политики России предусматривают существенное улучшение деятельности всех звеньев службы родовспоможения и детства в масштабе страны. Для улучшения здоровья нации необходимы системные преобразования в здравоохранении. Первым этапом этих преобразований стал приоритетный национальный проект «Здоровье». В центре его внимания – усиление первичного звена медицинской помощи, развитие профилактики и диспансеризации, повышение доступности высокотехнологических видов медицинской помощи. В оказании амбулаторно-поликлинической акушерско-гинекологической помощи ведущую роль играет женская консультация. Диспансеризация беременных как комплексная программа выявления болезней женщины и нарушений гестации с последующим оздоровлением

матери и плода была, есть и будет основной идеологией женской консультации. Расширение диагностических и лечебных воздействий на организм женщины в амбулаторных условиях, новые технологии лечения осложненной беременности и гинекологических заболеваний, использование стационарзамещающих технологий в форме дневных стационаров для беременных и гинекологических больных стали предпосылкой для нового качественного «витка» в деятельности этого первичного звена медицинской помощи женщинам страны.

Все эти качественные преобразования в работе женской консультации как звена оказания первичной медицинской помощи, невозможно представить без раскрытия потенциала цифровых технологий. Наш проект «Цифровое будущее России» позволяет решить ряд задач современного здравоохранения в масштабе целой страны посредством введения в медицинскую практику единого замкнутого контура оказания первичной акушерско-гинекологической помощи. Данное приложение объединяет в себе все этапы ведения беременности: от первичной постановки на учет до госпитализации беременной в родильный дом.

Создание такого приложения позволит не только упростить работу врачей на всех этапах наблюдения, но и предоставить пациенткам возможность самостоятельно наблюдать за течением беременности, а также повысить свой уровень грамотности по течению беременности и методам родовспоможения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. О.В. Андреева, Аудит эффективности государственных ресурсов в здравоохранении в РФ. Анализ и результат [Текст] / О.В. Андреева, В.О. Флек; под общ. ред. В.П. Горегляда. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2006. – 240 с.
2. Е.Н. Байбарина, Экспертная оценка качества медицинской помощи как методика перинатального аудита [Текст] / Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина
3. // Проблемы управления здравоохранением. – 2011. – №1. – с. 22-28.
4. А.Н. Ваулин, Региональная информационная система мониторинга родовспоможения РИСАР: материнская и перинатальная смертность – от анализа к решению [Текст] / А.Н. Ваулин // Информационно-измерительные и управляющие системы. – 2009. – № 12. – с. 75-78.
5. Н.Н. Володин, Актуальные проблемы неонатологии [Текст] / Н.Н. Володин. – М.: ГОЭТАР–Мед, 2004. – 448 с.
6. Л.В. Гаврилова, Репродуктивное поведение населения Российской Федерации в современных условиях [Текст] / Л.В. Гаврилова. – М., 2000. – 160 с.
7. Г.М. Гайдаров, Модернизация здравоохранения субъекта Российской Федерации как новый этап в повышении доступности и качества медицинской помощи населению [Текст] / Г.М. Гайдаров, Н.Ю. Алексеева // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2011. – № 1. – с. 11-30.
8. Т.А. Голикова, О разработке и принятии региональных программ модернизации здравоохранения [Текст] / Т.А. Голикова // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2011. – № 1. – с. 4-11.
9. В.И. Кулаков, Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии [Текст] / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 5. – с. 3-5.

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Меньшикова Л.И.[1], Деряева А.Г.[2]

1. Доктор медицинских наук, профессор;
2. Ассистент.

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение репродуктивного здоровья населения является ключевым фактором социально-демографического прогресса страны, который существенно влияет на развитие общества в целом. Данная проблема приобрела особую остроту еще в начале XXI века в России и сохраняет актуальность на сегодняшний день. Это связано с прогрессирующим снижением демографического резерва, низким уровнем здоровья населения и недостаточным уровнем профилактической подготовки молодого поколения. Для того, чтобы избежать проблем, связанных с ухудшением репродуктивных функций, требуется исключить влияние факторов риска или снизить их влияние, знать меры профилактики и применять в практике. Одним из главных составляющих элементов в профилактике развития заболеваний репродуктивной системы является информированность населения. Не редко репродуктивные заболевания у женщин фертильного возраста развиваются в подростковом возрасте. Патологическая пораженность репродуктивного здоровья девочек-подростков в России выражается цифрой 120 на 1000 человек. Можно отметить, что доля здоровых девочек снизилась за последние 20 лет с 28,6 до 6,3%. Высокие показатели заболеваемости, связанные с проблемами в половой системе, встречаются практически у каждой девушки в современной жизни. Основной причиной развития заболеваний репродуктивной системы является, отрицательное воздействие социально-экономических факторов. Для женщин, проживающих в промышленно-развитом регионе и работающих на производстве, проблема сохранения репродуктивного здоровья особенно актуальна.

Актуальность. Вероятность развития многих болезней можно избежать путем проведения профилактических мероприятий. Если регулярно проходить медицинские осмотры, диспансеризацию, следить за своим здоровьем, то можно заметить на ранних стадиях отклонения от нормы и принять своевременные меры по укреплению здоровья, не дожидаясь дальнейшего развития заболевания. Многие женщины в интересах контроля своего репродуктивного здоровья скачивают на мобильные устройства различные программы, например «Календарь менструального цикла». Рынок мобильных приложений для мониторинга женского здоровья недостаточно развит. В современном мире роль мобильных устройств играет важную роль. Значительное число населения проводит большую часть времени в гаджетах. Существующие мобильные приложения, которые используются женщинами для отслеживания своего менструального цикла, сексуальной активности и периодов овуляции и используются только как трекер, что недостаточно в отражении полной картины репродуктивного здоровья.

На основе данных приложений, можно рассмотреть расширения возможностей и внедрение в программах для самоконтроля более детального анализа женского здоровья с учетом возраста, физической нагрузки, наличием уже имеющихся заболеваний, персонализированный расчет

риска развития репродуктивного заболевания, что будет способствовать своевременным напоминанием и включением в план посещения врачей с профилактической целью.

ВЫВОДЫ

Развитие рынка цифровых технологий для сохранения репродуктивного здоровья и поддержания здорового образа жизни имеет большой потенциал. Анализ информации о женщинах, их привычках, питании, образе жизни, регулярности менструаций, половой жизни, активного занятия спортом, наличия вредных профессиональных факторов на рабочем месте и других параметров состояния организма – это залог к долгой и продуктивной жизни.

Применение программы, которая анализирует данные женщин, и может применяться в помощь медицинской диагностике – одно из наиболее перспективных направлений. Вероятно, накопленная база данных может расширить возможности применения программы и более точно прогнозировать риски развития заболеваний. Предупреждение развития заболевания, сохранение репродуктивного потенциала, стимулирование внедрения профилактических мероприятий – то, на что направлена данная разработка.

Внедрение программы по расчету вероятности развития репродуктивного заболевания у женщин, проживающих на территории промышленного региона, в клиническую практику открывает широкие возможности индивидуального подхода и детального разбора по определению организационных и медицинских мер профилактики развития репродуктивных заболеваний, которые обеспечат сохранение репродуктивного потенциала страны.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Оценка жителями Российской Федерации своего здоровья и условий получения медицинской помощи / В. И. Стародубов, Л. И. Меньшикова, А. Ш. Сененко, А. В. Зубко // Менеджер здравоохранения. – 2022. – № 8. – С. 25-38. – DOI 10.21045/1811-0185-2022-8-25-38. – EDN YHFNVP.
2. Н.Ю. Грызлова МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ЖЕНЩИНЫ ПРОЖИВАЮЩЕЙ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ГОРОДЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ (по данным выборочного исследования) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/mediko-sotsialnyy-portret-zhenschiny-prozhivayuschey-v-krupnom-promyshlennom-gorode-tsentralnoy-rossii-po-dannym-vyborochnogo (дата обращения: 15.09.2023).
3. Проблемы организации первичной медико-санитарной помощи в условиях кадрового дисбаланса врачей-терапевтов участковых и пути их решения (обзор литературы) / Л. И. Меньшикова, И. М. Сон, М. Ю. Крякова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 2. – С. 771-803. – DOI 10.24412/2312-2935-2023-2-771-803. – EDN CCVMUO.
4. Богданова Т.Г. Современные информационные технологии в управлении процессом охраны репродуктивного здоровья на региональном уровне // ПМ. 2018. №6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-informatsionnye-tehnologii-v-upravlenii-protsessom-ohrany-reproduktivnogo-zdorovya-na-regionalnom-urovne (дата обращения: 15.09.2023).
5. Репродуктивное здоровье населения России // Гинекология. 2017. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/reproduktivnoe-zdorovie-naseleniya-rossii (дата обращения: 31.10.2023).
6. Кох Лилия Ивановна, Бурцева Галина Анатольевна Факторы риска формирования репродуктивного здоровья у девушек-подростков // МиД. 2016. №1. URL: https://cyberleninka.

ru/article/n/faktory-riska-formirovaniya-reproduktivnogo-zdorovya-u-devushek-podrostkov (дата обращения: 31.10.2023).

7. Деряева, А. Г. Прогнозирование развития нарушений репродуктивной системы у женщин с применением цифровых технологий / А. Г. Деряева, В. П. Косолапов // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста : Сборник докладов VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов, Рязань, 07 октября 2021 года / Редколлегия: Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, И.А. Федотов, Ю.В. Абаленихина. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2021. – С. 40-42. – EDN FLEERR.
8. Факторы, определяющие активность обращения и удовлетворенность медицинской помощью трудоспособного населения закрытого промышленного города / Д. Е. Калинкин, А. Б. Карпов, Р. М. Тахауов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 4. – С. 37-43. – EDN QBMIGV.

РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проектная команда: Митриченко У.М.[1], Першина Д.Е.[2], Агаева С.А.

1. Аспирант;
2. Студент 6 курса;
3. Студент 6 курса.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения дыхания во сне (НДС), такие как храп, синдром гиповентиляции во сне, центральное апноэ сна и синдром обструктивного апноэ сна, представляют актуальную медицинскую проблему [1]. Доказано их негативное влияние на когнитивные функции и качество жизни пациентов [2, 3]. Тяжелые формы НДС могут существенно увеличить риск развития артериальной гипертензии (АГ), нарушений ритма сердца, значимо повысить риск инфаркта миокарда, инсульта, в том числе в молодом трудоспособном возрасте [3-5]. НДС рассматриваются как независимый фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, которые в свою очередь представляют одну из важнейших проблем современной медицины: являясь наиболее распространенными заболеваниями среди населения большинства стран мира, включая Российскую Федерацию, они занимают лидирующую позицию в структуре причин смертности [6, 7]. Во взаимосвязь между НДС и сосудистым риском вносят вклад несколько патофизиологических механизмов, включая нейрогормональную дисрегуляцию, эндотелиальную дисфункцию и воспаление [3, 8, 9].

Наиболее частым видом НДС является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – состояние, при котором наблюдаются эпизоды прекращения легочной вентиляции с остановками дыхания во сне более 10 секунд (апноэ/гипопноэ) при сохраняющихся дыхательных усилиях, сопровождающиеся храпом, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки, гипоксемией, избыточной дневной сонливостью и грубой фрагментацией сна [10]. По последним оценкам, около одного миллиарда человек в возрасте от 30 до 69 лет во всем мире страдают от СОАС, а число случаев СОАС средней и тяжелой степени, при которых обычно рекомендуется лечение, может достигать 425 миллионов [11]. Распространенность клинически значимых НДС достигает 15% у пациентов терапевтического профиля в стационаре; она возрастает по мере присоединения коморбидных заболеваний [12]. По данным исследований, частота встречаемости СОАС у пациентов с избыточной массой тела превышает 30%, достигая 50-98% у больных с морбидным ожирением [13]; распространенность СОАС при АГ, по данным различных исследований, составляет 5-10%; СОАС также встречается у 21-74% пациентов с фибрилляцией предсердий [14]. Распространенность СОАС и прочих разновидностей НДС в Российской Федерации, особенно у пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, остается малоизученной. Учитывая рост распространенности хронических неинфекционных заболеваний (ожирение и связанные с ним метаболические осложнения, сердечно-сосудистые

заболевания), есть основание полагать, что частота встречаемости СОАС в ближайшие годы также будет увеличиваться [11].

Диагностика НДС основывается, в первую очередь, на характерной клинической картине наличии храпа, избыточной дневной сонливости, ожирения. Однако эти проявления неспецифичны, а СОАС легкой и средней степени тяжести длительное время может протекать незамеченным. С целью оценки риска наличия НДС также используются опросники (Epworth Sleepiness Scale, STOP BANG, Берлинский опросник), но их специфичность и чувствительность невысока: они призваны лишь оценить вероятность наличия патологии, но не определить ее вид и степень тяжести [15]. Для постановки диагноза и оценки степени тяжести НДС используются скрининговые методы: респираторное или кардиореспираторное мониторирование, но золотым стандартом считается полисомнографическое исследование, которое не относится к рутинным методам диагностики, трудоемкое, проводится в стационарных условиях и поэтому нечасто используется для диагностики НДС в рутинной клинической практике [3]. В связи с этим в последние годы все больше внимания уделяется вопросам совершенствования диагностики и мониторинга НДС в амбулаторных условиях.

Уровень информированности пациентов и специалистов первичного звена о проблеме НДС невысок [16]. СОАС остается недиагностированным у большой части популяции ввиду низкой специфичности жалоб и ограниченной доступности инструментальных методов постановки диагноза [11]. Проблеме СОАС уделяется внимание в клинических рекомендациях по артериальной гипертензии, нарушениям ритма сердца и метаболическому синдрому. Несмотря на это, кардиореспираторное мониторирование и полисомнография остаются недоступны для проведения диагностики нарушений дыхания во сне в большинстве медицинских учреждений, а значительное количество специалистов здравоохранения не обладают навыками проведения этих исследований и их расшифровки [3], хотя своевременное адекватное лечение среднетяжелых и тяжелых форм СОАС позволяет улучшить самочувствие, клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, а также профилактировать связанные с ними неблагоприятные исходы [17, 18].

В условиях широкой распространенности НДС, а также принимая во внимание их несомненное влияние на качество жизни, развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, особо актуальной представляется разработка современных методов для диагностики и мониторинга НДС, доступных для использования в повседневной клинической практике.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея проекта – разработать мобильный комплекс для диагностики и мониторинга нарушений дыхания во сне, предназначенный для использования в повседневной клинической практике, который будет включать носимое медицинское устройство с мобильным приложением и систему принятия решений для врачей первичного звена.

Пути достижения целей. Реализация данной идеи возможна при выполнении следующих задач:

1. Разработать носимое медицинское устройство, регистрирующее основные показатели для диагностики нарушений дыхания во сне, и программное обеспечение для него с возможностью подключения к смартфону и передачи данных по беспроводной связи.

2. Создать мобильное приложение (для различных операционных систем), обладающее понятным широкому кругу пользователей интерфейсом, для анализа полученных от носимого устройства данных и их представления в доступном для пациентов и врачей виде.

3. Разработать справочную информацию для пациентов и врачей, которая будет представлена в приложении для ознакомления и просвещения (о сущности, видах нарушений дыхания во сне, их возможных последствиях, методах коррекции и лечения).

4. Разработать систему принятия решений для врачей первичного звена на основе существующих отечественных и зарубежных клинических рекомендаций по обследованию и ведению пациентов с нарушениями дыхания во сне и интегрировать ее в мобильное приложение.

5. Разработать серверную и клиентскую части мобильного приложения для реализации задач 2-4.

6. Создать прототип мобильного комплекса и провести его тестирование на соответствие заявленным характеристикам, общепринятым нормам и стандартам безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения дыхания во сне являются важной проблемой здравоохранения, поскольку оказывают влияние на качество жизни пациентов и вносят вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность нарушений дыхания во сне различной степени тяжести чрезвычайно высока, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями. Низкая осведомленность пациентов и специалистов первичного звена о проблеме нарушений дыхания во сне приводит к гиподиагностике, в то время как своевременное выявление и коррекция этих патологий позволяет улучшить самочувствие и течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, а также профилактировать связанные с ними неблагоприятные исходы. Немаловажным фактором, затрудняющим выявление нарушений дыхания во сне, является низкая доступность основных диагностических методов (кардиореспираторный мониторинг, полисомнографическое исследование). Создание мобильного комплекса для диагностики и мониторинга нарушений дыхания во сне призвано обеспечить качественную и доступную медицинскую помощь для пациентов с данными нарушениями. Данный комплекс облегчит работу специалистам первичного звена, поскольку позволит проводить в амбулаторных условиях скрининг и мониторинг нарушений дыхания во сне, а система принятия решений облегчит ведение пациентов с выявленными нарушениями и маршрутизацию к специалистам узкого профиля. Портативность и простота в использовании предложенного устройства помогут успешно внедрить его в повседневную практику. Это позволит улучшить контроль пациентов за состоянием здоровья, усовершенствовать диагностику нарушений дыхания во сне, а также повысить приверженность населения к здоровому образу жизни.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (ICSD 2). 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life / M. A. Goncalves, T. Paiva, E. Ramos, C. Guilleminault // Chest. - 2004. - Vol. 125. - P. 2091–2096.
3. Чазова, И. Е. Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения / И. Е. Чазова, А. Ю. Литвин // Российский кардиологический журнал. - 2006. - № 1. - С. 75-88.
4. Shepard, J.W. Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea / J. W. Jr. Shepard // Clin Chest Med. - 1992. - Vol. 13, № 3. - P. 437-458.

5. Shamsuzzaman, A. S. Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease / A. S. Shamsuzzaman, B. J. Gersh, V. K. Somers // JAMA. - 2003. - Vol. 290, № 14. - P. 1906-1914.
6. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Нижегородском регионе: возможные пути снижения смертности / Н. Ю. Боровкова, А. С. Токарева, Н. Н. Савицкая [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2022. - Т.5, № 27. - С. 5024.
7. Глущенко, В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость - одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Ирклиенко // Медицина и организация здравоохранения. - 2019. - Т. 4, № 1. - С. 56-63.
8. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea / J. P. Baguet, G. Barone-Rochette, R. Tamisier [et al] // Nat Rev Cardiol. - 2012. - Vol. 9, № 12. - P. 679-688.
9. Сочетание обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензии: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества по изучению артериальной гипертензии // Пульмонология. - 2013. - № 2. - С. 11-25.
10. Gottlieb, D.J. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review / D. J. Gottlieb, N. M. Punjabi // JAMA. - 2020. - Vol. 323, № 14. - P. 1389-1400.
11. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis / A. V. Benjafield, N. T. Ayas, P. R. Eastwood [et al] // Lancet Respir Med. - 2019. - Vol. 7, № 8. - P. 687-698.
12. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults / P. E. Peppard, T. Young, J. H. Barnet [et al] // Am J Epidemiol. - 2013. - Vol. 177, № 9. - P. 1006-1014.
13. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients / M. Valencia-Flores, A. Orea, V. A. Castaño [et al] // Obes Res. - 2000. - Vol. 8, № 3 - P. 262-269
14. Ионин, В. А. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания: от диагностики к персонализированной терапии (часть 1) / В.А. Ионин, В.А. Павлова, Е.И. Баранова // Российский журнал персонализированной медицины. - 2022. - Т. 2, № 2. - С. 54-62.
15. Abrishami, A. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea / A. Abrishami, A. Khajehdehi, F. Chung // Can J Anaesth. - 2010. - Vol. 57, № 5. - P. 423-438.
16. Jaiswal, S. J. Raising awareness about sleep disorders / S. J. Jaiswal, R. L. Owens, A. Malhotra // Lung India. - 2017. - Vol. 34, № 3. - P. 262-268.
17. Watson, N. F. Health care savings: the economic value of diagnostic and therapeutic care for obstructive sleep apnea / N. F. Watson // J Clin Sleep Med. - 2016. - Vol. 12, № 8. - P. 1075-1077.
18. Клинический профиль пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в кардиологическом стационаре / Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова, Н.Т. Хачатрян [и др.] // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92, № 4. - С. 9-16.

ТРИ ШАГА К ЗДОРОВЬЮ ГРУДИ

Организация: Автономная некоммерческая организация «Центр общественного здоровья и медицинской профилактики»

Проектная команда: Москвин А.А.[1], Таранец Т.В.[2], Баселин Д.Л.[3], Зенюков А.С.[4], Тельнова С.А.[5]

1. Директор АНО «Центр общественного здоровья и медицинской профилактики», преподаватель кафедры организации здравоохранения и медицинского права КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, аспирант;

2. Заместитель директора АНО «Центр общественного здоровья и медицинской профилактики», врач-методист;

3. Главный специалист отдела программного обеспечения КГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» министерства здравоохранения Хабаровского края, web-дизайнер;

4. Кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургической помощи КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» министерства здравоохранения Хабаровского края, доцент кафедры онкологии и патоморфологических дисциплин КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края;

5. Дизайнер отдела межведомственных связей.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровый образ жизни – это эффективный инструмент для борьбы со всеми неинфекционными заболеваниями. При этом образ жизни – это не только отказ от вредных привычек, это и приверженность к лечению, и своевременное обращение к врачу, и выполнение предписанных рекомендаций. В структуре смертности неинфекционных болезней онкологические заболевания занимают второе место, при этом рак молочной железы является ведущим в мире по распространенности среди женского населения и составляет около 25% от всех онкологических заболеваний, которым подвержено женское население [2]. Пик заболеваемости среди женщин приходится на возраст от 50 до 60 лет – 25%. В последние десятилетия наблюдается тревожный тренд увеличения заболеваемости раком молочной железы в разных странах мира. Согласно отчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Национального института рака (NCI), в 2020 году в мире было зарегистрировано более 2,3 миллионов новых случаев рака молочной железы у женщин и более 16 000 случаев у мужчин [6, 7]. Относительно Хабаровского края можно с уверенностью сказать, что регион относится к территориям с высоким уровнем заболеваемости раком молочной железы [1]. Раннее обнаружение заболевания увеличивает шансы на успешное лечение. Исследования, проведенные в различных странах, включая США, Великобританию и Канаду, свидетельствуют о том, что женщины, у которых был обнаружен рак молочной железы на ранних стадиях (стадии I и II), имеют более высокие шансы на выживание и меньшее количество осложнений после лечения [4, 5]. Вышеописанные данные подчеркивают серьезность и актуальность проблемы и требуют создание новых проектов.

Научная новизна проекта заключается в комплексном и инновационном подходе к информированию и предотвращению рака молочной железы, который включает в себя передовые технологии, персонализацию, исследовательский компонент и фокус на участии и самомобильности пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проект «Три шага к здоровью груди» представляет собой значимую и инновационную инициативу, нацеленную на укрепление здоровья женщин и борьбу с раком молочных желез. Сервис готов прийти на помощь в различных ситуациях. Он предоставляет информацию, необходимую для понимания рисков и важности ранней диагностики рака молочных желез. Женщины, желающие узнать больше о раке молочных желез и маммографии, могут воспользоваться ресурсами сервиса. Сервис также предоставляет возможность проверить предрасположенность к развитию рака молочных желез и получить информацию о факторах риска. Это помогает женщинам принимать информированные решения о своем здоровье. Однако наиболее важным достижением проекта является предоставление возможности записи на маммографическое исследование. Ранее процедура требовала направления от лечащего врача, но благодаря инновационным методам, внедренным в рамках проекта, женщины могут записаться на маммографию онлайн, что делает этот процесс более доступным и удобным. Проект «Три шага к здоровью груди» подчеркивает важность ранней диагностики и информированности женщин о здоровье груди. Он стремится укрепить здоровье женщин и повысить шансы на успешное лечение рака молочных желез. Эта инициатива служит ярким примером того, как инновации и образование могут объединиться для достижения важных целей в области общественного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Косых Н. Э., Ткачев А. В., Брянцева А. И. (2006). Некоторые вопросы описательной эпидемиологии рака молочной железы в женской популяции Хабаровского края. Текст научной статьи по специальности «Науки о здоровье». CC BY. 136. [URL: https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-voprosy-opisatelnoy-epidemiologii-raka-molochnoy-zhelezy-v-zhenskoy-populyatsii-habarovskogo-kraya/viewer].
2. Ferlay, J., Héry, C., Autier, P. (2010). Global burden of breast cancer. В книге “Breast cancer epidemiology.” Springer, New York, 1-19.
3. Wardle, J., et al. (2009). Breast cancer awareness and physical symptoms: an international perspective.
4. American Cancer Society. (2021). Survival Rates for Breast Cancer. [URL: https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html].
5. Canadian Cancer Society. (2021). Breast cancer survival statistics. [URL: https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/prognosis-and-survival/survival-statistics].
6. National Cancer Institute. (2021). Breast Cancer. [URL: https://www.cancer.gov/types/breast].
7. World Health Organization. (2021). Breast cancer. [URL: https://www.who.int/activities/preventing-cancer].

ОБУЧЕНИЕ ВОСПИТАННИКОВ ЦЕНТРА СОДЕЙСТВИЯ СЕМЕЙНОМУ ВОСПИТАНИЮ ПОДДЕРЖАНИЮ И УКРЕПЛЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ СОВРЕМЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ СВЯЗИ, НА ПРИМЕРЕ ПРОЕКТА «ЛИГА ВЫПУСКНИКОВ»

Организация: Санкт-Петербургский государственный университет

Проектная команда: Некрасов П.Б.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, когда дистанционные технологии стали частью нашей жизни, у людей появляются как новые возможности, так и новые болезни. К новым возможностям можно отнести возможность получения знаний из любой точки планеты, смешанное обучение, индивидуальное и дистанционное получение знаний, а также возможность получения образования без отрыва от работы, что актуально более для студентов, чем для школьников. Но и у технического прогресса, как и любого другого, есть свои минусы, такие как развитие новых болезней, например, интернет-зависимость, синдром фантомного звонка, номофобия, кибер-болезнь, зависимость от онлайн-игр и другие [1]. При работе с детьми и подростками важно работать на профилактику таких болезней, особенно если данные дети находятся в трудной жизненной ситуации (инвалиды, дети-сироты, дети, оставшиеся без попечения родителей и т.п.). Так, согласно мнению большинства исследований, только часть выпускников организаций для детей-сирот успешно социализируются в обществе [7], остальные испытывают трудности в социализации и им необходимо оказание социальной помощи и поддержки в период их нахождения в организации для детей-сирот, в том числе проведение профилактических мероприятий, направленных на предотвращение болезней, вызванных современными коммуникативными навыками. При этом данные технологии могут нести и положительный эффект, особенно если это связанно с ограничениями, которые могут вводится из-за непредвиденных обстоятельств, таких как пандемия, военные действия и т.п.

Целью Проекта «Лига Выпускников» [5 с. 68] является обучение и развитие воспитанников организации для детей-сирот в дистанционном режиме в связи с ограничениями, связанными с пандемией CarsCov-2.

Задачи Проекта:

- Подготовка воспитанников сиротских учреждений к самостоятельной жизни.
- Решение задач, с которыми сталкиваются воспитанники сиротских учреждений после выпуска.
- Обучение оказания навыкам первой медицинской помощи.
- Проведение профилактических занятий, связанных с укреплением здоровья, посредством Интернет-связи.

Целевая группа Проекта: воспитанники СПБ ГБУ ЦССВ № 15 возраста от 11 до 23 лет.

База реализации проекта: Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение Центр содействия семейному воспитанию № 15.

Методы реализации проекта: постановки проблемы, обучения и просвещения, социальной профилактики, обратной связи.

Год реализации проекта – 2022 год.

Актуальность Проекта. Россия в настоящее время является страной, у которой самый высокий антирекорд по количеству детей сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. Дети, которые воспитываются в сиротских учреждениях, не могут быть изолированы от общества, но при выпуске из детских домов, школ-интернатов, центров семейного воспитания большинство детей не могут адаптироваться к условиям взрослой жизни, Государство предоставляет таким детям определенные социальные гарантии и материальную поддержку до 23 лет [6], а в некоторых случаях – до окончания получения профессионального образования [6]. Но самостоятельно выпускникам, без поддержки наставников, тяжело адаптироваться к жизни в обществе, знать свои обязанности, соблюдать законы РФ, что приводит выпускников сиротских учреждений в группу лиц, которые подвергаются риску попадания в места лишения свободы, выселения из жилого помещения, употреблению наркотических и психотропных веществ, алкогольной зависимости, совершения суицидов, в т.ч. «социальных» [8 с. 153]. С появлением века информационных технологий появляются такие болезни как азартные онлайн-игры, которые предлагают возможность «выиграть деньги» [4 с. 16], зависимость от социальных сетей, желание стать блогерами, так как дети считают, что это новая профессия, которая может приносить доход без усилий [3], причем на фоне заболеваний, которые вызваны болезнями, связанными с технологиями XXI века, развиваются традиционные болезни: остеохондроз, частичная потеря зрения, депрессия и другие психосоматические заболевания [2]. При этом, как раньше, так и в настоящее время лучше использовать профилактику заболеваний, чем их лечение. Этап профилактики более эффективен для человека, так как заболевание не развивается. Проект реализовался силами добровольцев, выпускников организаций для детей-сирот, наставниками, медицинским персоналом, студентов Санкт-Петербургского государственного университета и Российского государственного педагогического университета имени А.И. Герцена. Проект был реализован с применением современных дистанционных технологий в связи с ограничениями, связанными с распространением пандемии, вызванной вирусом CarsCov-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с тем, что проект реализован, то считаем, что цель достигнута, при этом проект с подобным уклоном можно использовать для других организаций, где находятся дети в трудной жизненной ситуации, но с учетом инфраструктуры и социальной обстановки. При этом нельзя направлять проект только на решение одной социальной ситуации, так как только комплексная медико-социальная помощь и психолого-педагогическая поддержка нужна выпускникам организаций для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, при этом средства на реализацию проекта можно привлечь с помощью менторства, грантовых конкурсов, в случаях если некоммерческие организации ведут свою деятельность в учреждениях для детей-сирот, а также с использованием целевых денежных средств.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. 8 психических расстройств, вызванных Интернетом и гаджетом [электронный ресурс].- https://12gdp.by/publikatsii/sovety-po-vospitaniyu/585-8-psikhicheskikh-rasstrojstv-vyzvannykh-internetom-i-gadzhetami (дата обращения 06.10.2023).
2. Великанова Л.П. Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства: современное состояние проблемы [электронный ресурс].- https://cyberleninka.ru/article/n/psihosomaticheskie-rasstroystva-sovremennoe-sostoyanie-problemy-chast-1/viewer (дата обращения 06.10.2023).

3. Дети-блогеры — современная профессия или опасное увлечение? [электронный ресурс].- https://rebotica.ru/blog/deti-blogery--sovremennaya-professiya-ili-opasnoe-uvlechenie (дата обращения 06.10.2023).
4. Катков А.Л. Профилактика, лечение и реабилитация игровой зависимости: Методические рекомендации. – Павлодар, 2012 – 87 с
5. Некрасов, П. Б. Коммуникации общения с воспитанниками сиротских учреждений в эпоху пандемии / П. Б. Некрасов // Образование в изменяющемся обществе: новый взгляд на теорию и практику (Девятые Лозинские чтения) : Материалы Международной научно-методической конференции, Псков, 29–30 апреля 2021 года. Том Часть II. – Псков: Псковский государственный университет, 2021. – С. 68-71.
6. Федеральный закон «О дополнительных гарантиях по социальной поддержке детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей» от 21.12.1996 N 159-ФЗ (последняя редакция) [электронный ресурс].- (дата обращения 06.10.2023).
7. Чернова Ж.В. Социальная адаптация выпускников детских домов: гендерный аспект [электронный ресурс].- https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnaya-adaptatsiya-vypusknikov-detskih-domov-gendernyy-aspekt-po-otsenkam-ekspertov/viewer (дата обращения 06.10.2023).
8. Чокля, О. Ю. Подготовка выпускников сиротских учреждений к самостоятельной жизни в социуме / О. Ю. Чокля. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2019. — № 8 (246). — С. 151-155

РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Носкова В.В.[1]

1. Старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сенсоневральной тугоухости сохраняет свою актуальность в современных условиях в связи с продолжающимся ростом числа лиц с этой патологией. В основе данного заболевания лежит потеря слуха, вызванная поражением структур внутреннего уха, преддверно-улиткового нерва или центральных отделов слухового анализатора (ствола мозга или слуховой коры головного мозга).

Сенсоневральная тугоухость является серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время, более 5% населения мира имеют снижение слуха, т.е. более 1,5 миллиарда человек в мире. По неутешительным прогнозам ВОЗ, уже к 2050 году почти 2,5 миллиарда человек во всем мире, или 1 из 4 человек, будут жить с той или иной степенью потери слуха. По меньшей мере, 700 миллионам из этих людей потребуется доступ к слухопротезированию и другим реабилитационным услугам, если не будут приняты меры. Результаты последних исследований по изучению глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) свидетельствуют о возрастании влияния нарушений слуха на качество жизни людей. Сравнительный анализ показал, что сенсоневральная тугоухость входит в десятку основных причин инвалидности в двух старших возрастных группах.

Таким образом, потеря слуха становится все более распространенным явлением. Если не обратить эту тенденцию вспять, то она приведет к инвалидизации населения и к неоправданным затратам в системе здравоохранения. Так, например, для расширения масштабов услуг по уходу за ушами и слухом во всем мире необходимы ежегодные дополнительные инвестиции в размере менее 1,40 доллара США на человека. Кроме того, увеличится потребность в квалифицированных специалистах, высококачественных дополнительных методах исследования, в сурдотехнологиях (т.е. в слуховых аппаратах и имплантах), увеличится доля нетрудоспособного населения, что неблагоприятно скажется на мировой экономике. Целый ряд стран мира, в том числе и Россия, сходятся во мнении, что нынешнюю динамику по тугоухости необходимо остановить, прежде всего, путем своевременной диагностикой и социально ориентированной профилактикой.

Тональная пороговая аудиометрия является «золотым стандартом» для оценки состояния слуховой функции, начиная с 6-летнего возраста. Применение данной методики часто ограничено доступностью специализированной оториноларингологической/сурдологической помощью или отсутствием диагностического оснащения.

Развитие технологий массового и информативного обследования людей на выявление тугоухости любой степени – актуальная проблема в оториноларингологии и сурдологии. Возможным решением охвата большей численности населения для оценки слуховой функции без

привлечения профильных специалистов, является использование диагностических мобильных технологий. Приложения, специально разработанные для смартфонов, смогут не только частотно оценить степень снижения слуха, но и оценить общеклиническое состояние человека и выявить факторы риска развития сенсоневральной тугоухости. Мобильные приложения для ранней диагностики сенсоневральной тугоухости позволят мониторировать здоровье конкретного человека, в том числе жителей отдаленных районов, позволят оптимизировать мероприятия по предотвращению прогрессирования заболевания и инвалидизации населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка мобильного приложения позволит достоверно судить о слуховой функции, с учетом общеклинического состоянии населения, без привлечения профильных специалистов. Реализация мобильного приложения будет возможна в первичном звене оказания медицинской помощи для ранней диагностики, динамического наблюдение за лицами с тугоухостью, в том числе, в условиях отдаленности оториноларингологической и сурдологической помощи.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Маркова Т. Г. Значение медико-генетического консультирования в диагностике причин врожденных нарушений слуха // Матер. XVII съезда оториноларингологов России. – СПб,2006. – С. 457–458.
2. Левина Е.А. Сенсоневральная тугоухость – общие принципы медикаментозного подхода // Consilium Medicum. - 2013. - Т. 15. - №11. - С. 64-67.,].
3. World report on hearing: executive summary. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO , p -1,4,10.
4. Бобошко М.Ю., Риехакайнен Е.И. Речевая аудиометрия в клинической практике. – Спб.:Издательство Диалог, 2019 – 80 с.
5. Olusanya, B.O., Neumann, K.J., Saunders, J.E. The global burden of disabling hearing impairment: a call to action // Bull World Health Organ. – 2014. -V.92. – P.367–373., Wilson, B.S., Tucci, D.L., Merson, M.H., O'Donoghue, G.M. Global hearing health care: new findings and perspectives // Lancet. – 2017. – V.390(10111). – P.2503–2515.

БИОТЕХНИЧЕСКАЯ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЕМ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

Организация: ООО «Репер-НН», ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный технический университет»

Проектная команда: Остапенко О.А.

ВВЕДЕНИЕ

Описание научной задачи, на решение которой направлено исследование

Современное население активно использует консультирующие и справочные медицинские информационные и экспертные системы, которые на основе вводимых данных о состоянии здоровья или показаний персональных носимых устройств осуществляют выдачу медицинских рекомендаций.

В настоящее время не существует однозначного мнения о том, насколько полно и какие именно врачебные решения можно доверять экспертным системам, а какие решения должны приниматься исключительно под контролем врача. Дискуссии о возможности, целесообразности и эффективности использования искусственного интеллекта без лица, принимающего решения (ЛПР), для диагностики и лечения заболеваний активно ведутся в научном сообществе [1-5]. В то же время, в лечебно-профилактических учреждениях функционируют системы поддержки принятия врачебных решений различной специфики, в структуре которых участие пациента не заложено вовсе [6-11 и др.]. Кроме того, экспертная оценка состояния пациента зачастую производится по усредненным, обобщенным нормативам, тогда как в медицине есть существенное количество нозологий, где для оценивания и принятия решений учет индивидуальных характеристик пациента играет первоочередную роль.

Наблюдение за течением беременности – один из медицинских профилей, где специалист постоянно сталкивается с нетипичными, «непротокольными» состояниями пациентки, так как не существует двух абсолютно идентичных случаев течения беременности, в том числе у одной и той же женщины. Информация (динамика самочувствия, состояния, анамнестические данные), поступающая от пациентки, зачастую является нечеткой, неполной и недостоверной, однако имеет большое диагностическое значение и не может быть проигнорирована.

Таким образом, научная задача настоящего исследования заключается в развитии методологии принятия решений в биотехнических системах медицинского назначения в условиях неопределенности исходной информации, с учетом индивидуальных особенностей пациента (в рамках парадигмы персонализации медицины, медицинской помощи и профилактики) и исследованием возможного круга решений, которые можно и нельзя доверить системе без участия врача. Реализация индивидуального подхода должна быть основана на использовании адаптивных алгоритмов, которые наделяют биотехническую систему свойствами адаптивности.

Научная задача включает в себя:

- исследование законов и проблем комплексирования биологических и технических объектов в едином контуре управления, выделение уровней их организации, прямых и обратных связей между элементами, состава и функций технической подсистемы для эффективного достижения целевой функции;
- изучение закономерностей поведения организма (с уникальными свойствами – беременной женщины) в качестве биологического объекта биотехнической системы, а именно,

изменения его индивидуальных параметров под воздействием управляющих команд (таких как рекомендации системы относительно проведения и коррекции диагностических, лечебных и профилактических мероприятий);
- исследование роли ЛПР (врача-специалиста), с учетом биологических и психофизиологических особенностей организма, моделей принятия решения;
- исследование вопросов подбора экспертов, процедуры извлечения экспертных знаний и обработки результатов на разных этапах проектирования биотехнической системы;
- исследование алгоритмов адаптации системы для реализации индивидуального подхода к пациенту.

Особенности медицинской проблемной области и актуальность исследования

Медицина есть сложная в формализации, проблемная область, в которой знания специалиста представляют собой синтез базовых для этой области теоретических сведений и практических навыков с клиническим опытом. Важной особенностью медицинской области является то, что принятие решений часто происходит в условиях неопределенности исходной информации и наличия ограничений. Это обусловлено рядом специфических особенностей данной сферы [12-17], а именно:
- отсутствием четкой клинической картины у ряда заболеваний, атипичными и редкими формами патологий;
- использованием широких шкал нечетких вербальных определений (как при описании пациентами их состояний, так и при формировании диагноза);
- размытыми границами переходов между разными нозологическими состояниями пациента или стадиями одного и того же состояния;
- невозможностью располагать полными и четкими сведениями о состоянии пациента в момент принятия решения (ввиду отсутствия объективных данных диагностических обследований и необъективности информации, полученной от пациента);
- высокой вероятностью отсутствия у врача достаточного личного клинического опыта наблюдения и дифференциальной диагностики атипичных и редких состояний;
- строгими временными ограничениями для принятия решения.

Все указанные аспекты характерны при ведении беременности. Это предполагает индивидуальный подход к пациентке, для осуществления которого должны использоваться интеллектуализированные системы поддержки принятия решений. Однако ответственность за благополучный исход беременности не может быть возложена исключительно на медицинский персонал, осуществляющий наблюдение и оказывающий медицинскую помощь будущей матери, и системы поддержки принятия решения врача. Вовлечение пациентки в процесс управления собственным здоровьем возможно с помощью реализации интеллектуализированных проблемно-ориентированных систем, пользователем которых является сама беременная женщина, и создание которых происходит строго при участии высококвалифицированных экспертов предметной области.

Исследование и разработка научно-обоснованных методов интеллектуальной поддержки принятия решений и обработки медицинской информации является одним из стремительно развивающихся направлений на стыке наук. При этом наибольшее количество интеллектуальных систем во всем мире разрабатывается именно для проблемной области медицины и здравоохранения [1, 17-20 и др.]. Существует множество медицинских систем для пациента на основе персональных носимых устройств и облачных вычислений, однако научная обоснованность применяемых в них методов интеллектуальной поддержки принятия решений и обработки медицинской информации вызывает сомнения или не очевидна, и не учитывается нечеткая лингвистическая форма описания симптоматики.

По мнению ученых А.И. Берга, В.М. Ахутина, В.В. Шаповалова, Е.П. Попечителева и др. такие системы целесообразно исследовать с позиции биотехнического подхода. Вследствие вышесказанного актуальной задачей является развитие методологии систем поддержки принятия решений в биотехнических системах управления здоровьем матери и ребенка в условиях неопределенности исходной информации с учетом индивидуальных особенностей организма.

Оценка современного состояния исследований в данной области

Исследования теоретических аспектов адекватного комплексирования технических и биологических объектов в сложных системах междисциплинарного назначения, роли и особенностей работы ЛПР и биологических объектов – пациентов – в подобных системах, а также общих вопросов использования системного подхода в медико-биологических проблемах отражены в работах основоположников отечественной теории биотехнических систем и ведущих ученых в данной области – А.И. Берга, В.М. Ахутина, В.В. Шаповалова, Е.П. Попечителева, Н.А. Кореневского, З.М. Юлдашева и других [21-26].

Среди зарубежных ученых подобные исследования, носящие прикладной характер, проводились авторами A. Marshall, D. Bell, R. Sterritt, R.D.F. Keith, S. Bekley, J.M. Garibaldy и другими, и отражены в работах [25-26].

Фундаментальные и прикладные вопросы исследования интеллектуализированных и интеллектуальных медицинских систем, привлечения экспертов для формализации знаний и обработки результатов, особенностей слабо формализованных проблемных областей, в том числе в условиях неопределенности, отражены в работах ученых Б.А. Кобринского, А.В. Крошилина, В.В. Шаповалова, Ю.М. Шерстюка и других [12-15, 27-32].

В целом, актуальность вопросов повышения эффективности охраны материнства и детства, снижения материнской смертности и профилактики заболеваемости женщин репродуктивного возраста привела к активным разработкам и внедрению автоматизированных информационных систем для оценки и прогнозирования состояния здоровья, поддержки принятия врачебных решений и управления состоянием здоровья и лечебно-диагностическим процессом на различных этапах наблюдения беременных женщин. Такие системы базируются на различных моделях и подходах, могут быть консультирующими, справочными, обучающими и реализовываться на стационарных или мобильных платформах. Исследованиями и разработкой таких автоматизированных информационных систем занимались ученые: О.Г. Берестенева, Е.А. Муратова, К.А. Шаропин, О.В. Марухина, О.М. Гергет, Ю.А. Таранов, В.Э. Борзых, А.А. Новиков, Л.В. Новикова, А.Г. Пимонов, М.И. Никитина и другие, в том числе, зарубежные ученые R. N. E. Anggraini, F. Y. Sianipar, A. R. Soedjono, S. Rochimah, R. K. Megalingam, G. Pocklassery, A. A. Thulasi, V. Jayakrishnan, G. Mourya, M.S. Nair и другие [6, 9-11].

Понятие «адаптивная биотехническая система» впервые было введено В.М. Ахутиным в работе [32] в 1977 году, и до настоящего времени адаптивные биотехнические системы исследовались недостаточно широко. С появлением и развитием медицинских носимых устройств и парадигмы персонализированной медицины вопрос исследования и разработки адаптивных биотехнических систем медицинского назначения снова становится актуальным.

Анализ современного состояния исследований в области данной проблемы показал, что в них не рассматривается, не ставится и не решается задача комплексного управления здоровьем матери и ребенка при ее непосредственном участии, не в полной мере учитывается тот факт, что не существует двух абсолютно идентичных историй течения беременности, в том числе и у одной и той же женщины, а следовательно, не решается задача персонализации на исследуемом уровне.

В данной работе рассмотрена математическая модель управления здоровьем матери и ребенка. Предложенная модель является основой для алгоритма определения диагноза пациентки и получения рекомендаций в биотехнической системе управления здоровьем матери и ребенка,

что позволяет на основе исходных данных о пациентке выявлять индивидуальные физиологические особенности течения беременности конкретной пациентки в условиях неопределенности исходной информации и формировать индивидуальный план ведения беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка современного состояния исследований в области интеллектуализированной поддержки здоровья показала, что задача комплексного управления здоровьем матери и ребенка (в период вынашивания), с учетом персонализации и участия пациентки в них, не рассматривается в достаточной степени. Неопределенность, неполнота и недостоверность медицинской информации, с которой на практике имеет дело врач, наблюдающий беременную женщину, лингвистическая форма представления этой информации и характерное для медицины оперирование нечеткими знаниями обусловливает применение аппарата нечеткой логики для создания модели знаний и математической модели управления здоровьем матери и ребенка, продемонстрированной в данной работе.

По убеждению автора, необходимо полноценно исследовать и реализовать дифференциацию возможных врачебных решений, которые можно доверить системе без ЛПР, и тех, которые должны производиться строго под контролем врача. Благодаря этому, в процессе диагностики ЛПР (врачом-специалистом) или блоком поддержки принятия решений биотехнической системы (решающими правилами) могут быть грамотно реализованы воздействия по коррекции или стабилизации состояния пациентки (путем назначения дополнительных диагностических мероприятий, лечебно-профилактических мер и т.п.).

В продолжение исследования планируется решить следующие задачи:

1. Исследовать и развить методы обработки экспертной информации и выбора экспертов для решения задач формализации знаний в различных медицинских проблемных областях.
2. Дополнить и исследовать формальную модель медицинских проблемных областей, включающую декларативные и процедурные знания по различным профилям патологий: сведения о состоянии или диагнозе, взаимосвязи между клиническими проявлениями и последующими диагностическими выводами.
3. Разработать и исследовать адаптивный алгоритм интеллектуализированной поддержки принятия решений при ведении беременности, основанный на разработанной продукционной модели, учитывающий индивидуальные особенности организма пациентки и позволяющий формировать оптимальный индивидуальный план ведения беременности.
4. На основе предложенных моделей и методов разработать биотехническую систему управления здоровьем матери и ребенка, предложить программно-аппаратную реализацию адаптивной биотехнической системы с использованием кросс-платформенных средств разработки для распространенных стационарных и мобильных операционных систем.

Прикладная значимость ожидаемых результатов по завершении исследования:

1. Адаптивная биотехническая система управления здоровьем матери и ребенка, которая может использоваться для оптимизации лечебно-диагностического процесса конкретной пациентки и массового наблюдения беременных женщин в условиях женской консультации, повышая показатели качества их работы в части своевременного выявления и предупреждения различных заболеваний.
2. Разработанные модели и методы могут быть использованы в биотехнических системах, в которых осуществляется принятие решений в условиях неопределенности исходной

информации, а реализация индивидуального подхода к каждому конкретному случаю является необходимостью. В первую очередь, речь идет о биотехнических системах управления состоянием целостного организма и медицинского назначения (в частности, при неотложных и переходных состояниях, неврологических и других заболеваниях, не имеющих четкой клинической картины).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Ферштт В.М., Латкин А.П., Иванова В.Н. Современные подходы к использованию искусственного интеллекта в медицине // Территория новых возможностей. Вестник Владивостокского государственного университета экономики и сервиса. 2020. Т. 12, № 1. С. 121–130.
2. Гусев А., Добриднюк С.Л. Искусственный интеллект в медицине. – Текст: электронный // Комплексные медицинские информационные системы: [сайт]. – URL: Территория новых возможностей. Вестник ВГУЭС. 2020. № 1 130 https://www.kmis.ru/blog/iskusstvennyi-intellekt-v-meditsine/ (дата обращения: 4.10.2023).
3. В 24 поликлиниках заработал новый сервис ИИ для постановки заключительного диагноза на основании данных электронной медкарты: [Электронный ресурс] // mos.ru. URL: https://www.mos.ru/news/item/129261073/. (Дата обращения 4.03.2023).
4. Принципы формирования доверия к системам искусственного интеллекта для сферы здравоохранения / А. В. Гусев, Е. М. Астапенко, И. В. Иванов [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2022. – № 2. – С. 25-33.
5. Кобринский, Б. А. Интеллектуальные рекомендательные системы для медицины: особенности и ограничения / Б. А. Кобринский // Искусственный интеллект и принятие решений. – 2022. – № 3. – С. 51-62. – DOI 10.14357/20718594220304.
6. Таранов, Ю. А. Система управления лечебно-диагностическим процессом в перинатальном центре с поддержкой принятия решений / Ю. А. Таранов, В. Э. Борзых // Вестник кибернетики. – 2013. – № 12. – С. 144-151.
7. Ананьин, С. А. Применение информационной автоматизированной системы мониторинга службы родовспоможения на уровне региона / С. А. Ананьин, А. А. Коновалов, Т. А. Боровкова // Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – 2012. – № 4. – С. 11-13.
8. Двужилов В.В. Экспертная система диспансеризации беременных «Гравида - 3» // Руководство для пользователя. -Волгоград, 2004 - 22 с. (соавт. Д.В.Литовкин).
9. Лепехина, А. С. Биотехническая система прогностического назначения / А. С. Лепехина, Л. В. Новикова, А. А. Новиков // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2012. – Т. 5, № 9(59). – С. 4-6.
10. Бойко, К. Г. Экспертная система для выявления групп риска и прогнозирования исхода беременности / К. Г. Бойко, М. П. Никифоров, А. Г. Пимонов // Вестник Кузбасского государственного технического университета. – 2010. – № 4(80). – С. 147-151.
11. Никитина, М. И. Трехуровневая система поддержки принятия решений по перинатальному мониторингу / М. И. Никитина // Образовательные ресурсы и технологии. – 2014. – № 1(4). – С. 151-156.
12. Кобринский, Б. А. Консультативные интеллектуальные медицинские системы: классификации, принципы построения, эффективность / Б. А. Кобринский // Врач и информационные технологии. – 2008. – № 2. – С. 38-47.
13. Кобринский, Б. А. Системы поддержки принятия решений в здравоохранении и обучении / Б. А. Кобринский // Врач и информационные технологии. – 2010. – № 2. – С. 39-45.

14. Доан, Д. Х. Задачи и основы построения систем поддержки принятия решений в медицине / Д. Х. Доан, А. В. Крошилин, С. В. Крошилина // Проблемы передачи и обработки информации в сетях и системах телекоммуникаций : Материалы 18-й Международной научно-технической конференции, Рязань, 26–28 октября 2015 года. – Рязань: Научно-техническое издательство «Горячая линия-Телеком», 2015. – С. 291-293.
15. Доан, Д. Х. Обзор подходов к проблеме принятия решений в медицинских информационных системах в условиях неопределенности / Д. Х. Доан, А. В. Крошилин, С. В. Крошилина // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 12-1. – С. 26-30.
16. Прокопчук Ю.А. Формализация задачи принятия решений в клинической медицине на основе моделей знаний / Український журнал телемедицини та медичної телематики. 2008. Т. 6. № 1. С. 32.
17. В. Л. Малых. «Системы поддержки принятия решений в медицине». Программные системы: теория и приложения, 2019, 10:2(41), с. 155–184.
18. Потапов, И. В. Моделирование системы поддержки принятия решений на основе клинических рекомендаций / И. В. Потапов, Д. А. Овчинников, А. О. Конради // Менеджмент качества в медицине. – 2021. – № 1. – С. 92-96.
19. Zachary Hettinger, A., Roth, E., Bisantz, A.M., Cognitive Engineering and Health Informatics: Applications and Intersections, Journal of Biomedical Informatics (2017), doi: http://dx.doi.org/ 10.1016/j.jbi.2017.01.010
20. Shah Jahan Miah, Najmul Hasan, Rashadul Hasan and John Gammack, Healthcare support for underserved communities using a mobile social media platform, Information Systems, http://dx.doi.org/10.1016/j.is.2017.01.001
21. Попечителев, Е.П. Восстановление группы операторов после интенсивной работы/ Известия СПбГЭТУ ЛЭТИ. – 2017. № 6. – С. 51-58.
22. Попечителев, Е.П. Человек в биотехнической системе/Учебное пособие. – Старый Оскол: ТНТ. – 2016. – 584 с.
23. Попечителев, Е.П. Системный подход в решении проблем медико-биологических исследований/ Системный анализ в проектировании и управлении: Сборник научных трудов XVIII Международной научно-практической конференции. – 2014. – С. 137-145.
24. Кореневский, Н.А., Юлдашев, З.М. Проектирование биотехнических систем медицинского назначения. Средства оценки состояния биообъектов/ Н.А., Кореневский, З.М. Юлдашев //Учебник – Старый Оскол: ТНТ. – 2017. – 319 с.
25. Handling Uncertainty in a Medical Study of Dietary Intake during Pregnancy/ Adele Marshall, David Bell, Roy Sterritt/ Soft-Ware 2002: Computing in an Imperfect World/206-216.
26. An expert Personal Health System to monitor patients affected by Gestational DiabetesMellitus: A feasibility study/ Stefano Bromuri, Serban Puricel, Rene Schumann, Johannes Krampf, Juan Ruiz, Michael Schumacher/ Journal of Ambient Intelligence and Smart Environments 8 (2016)/219–237.
27. Шаповалов, В.В. Нечеткий метод построения решающих правил в системах скринирующей диагностики/ В.В. Шаповалов// Биомедицинская радиоэлектроника. – 2013. № 1. – С. 064-066.
28. Шаповалов, В.В. Построение интеллектуальной медицинской информационной системы на основе деревьев решений и экспертных знаний/ В.В. Шаповалов, А.Г. Кореставлев, А.В. Тишков // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2010. № 8. – С. 47-56.
29. Шаповалов, В.В. К проблеме организации регистров медицинских данных: анализ и определение современного состояния средств хранения и обработки данных регионального диспансерного мониторинга/ В.В. Шаповалов, Ю.М. Шерстюк, Е.М. Кучинская // Russian Biomedical Research. – 2017. Т. 2. – № 1. – С. 18-20.

30. Жулева, С.Ю. Распределение нагрузки медицинского персонала на основе теории нечетких множеств/ С.Ю. Жулева, Д.Ха. Доан, А.В. Крошилин // Приоритетные направления развития образования и науки: Сборник материалов Международной научно-практической конференции. В 2-х томах. – 2017. – С. 57-59.
31. Доан, Д.Х. Нечеткая кластеризация данных при поддержке принятия решений в условиях неопределенности/ Д.Х. Доан, А.В. Крошилин, С.В. Крошилина// Современные технологии в науке и образовании – СТНО-2016: Сборник трудов международной научно-технической и научно-методической конференции. В 4 томах. Рязанский государственный радиотехнический университет. Под общей редакцией О.В. Миловзорова. – 2016. – С. 105-108.
32. Ахутин, В.М. Поэтапное моделирование и синтез адаптивных биотехническихи эргатических систем / М.: В кн. Инженерная психология - 1977. - С.149-180.

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ПРИЛОЖЕНИЯ: «BRAINGUARDMEDICINE» И «BRAINGUARDPOPULATION»)

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Проектная команда: Пантюхин Д.В.[1], Пантюхин А.В.[2]

1. Студент 6 курса;
2. Студент 4 курса.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения в большинстве экономически развитых стран, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти [1]. В Российской Федерации, в 2022 году, по данным Росстата, смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила 43,8% от общего числа умерших (831 557 человек в абсолютном значении). В данную категорию входят ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и острые нарушения мозгового кровообращения. На втором месте онкологическая патология 14,8% (281 109 человек в абсолютном значении), на третьем месте – внешние причины (7,7%). Таковыми являются: транспортные происшествия, отравления алкоголем, самоубийства и убийства [2]. По статистическим данным Департамента здравоохранения Орловской области, в нашем регионе кардиоваскулярные заболевания также лидируют среди причин смерти взрослого трудоспособного населения. Всего умерших в 2022 году 14 965 человек. Болезни системы кровообращения – 6 942 человек (46,3%), среди них гипертоническая болезнь – 1,9% (в абсолютных числах – 278 человек); ишемическая болезнь сердца – 28,8% (4317 человек); острый и повторный инфаркт миокарда – 2,8% (420 человек); цереброваскулярные болезни – 7,5% (1126 человек); ОНМК – 6,1% (920 человек).

В Российской Федерации инсульт ежегодно возникает более чем у 500 тыс. человек. Например, ежегодно в Санкт-Петербурге происходит около 25 тыс. новых случаев инсульта. Ежедневно в Санкт-Петербурге инсультом заболевают 50-80 человек, а в Москве – 100-120 человек. Заболеваемость инсультом в Российской Федерации составляет 3,48 ± 0,21 случая на 1000 населения. Встречаемость различных видов ОНМК широко варьирует, в частности, инфаркты головного мозга составляют 65-75%, кровоизлияния (включая субарахноидальные) - 15-20%, на долю преходящих нарушений мозгового кровообращения приходится 10-15%. Частота мозговых инсультов в популяции старше 50-55 лет увеличивается в 1,8-2 раза в каждом последующем десятилетии жизни.

Медицинские и социально-экономические последствия ОНМК очень значительны, в частности летальный исход в остром периоде инсульта наступает у 34,6%, а в течение первого года по окончании острого периода - у 13,4%; тяжелая инвалидность с потребностью постоянного ухода имеется у 20,0% пациентов, перенесших инсульт; ограниченно трудоспособны 56,0% и только 8,0% возвращаются к своей прежней трудовой деятельности. Инвалидизация вследствие инсульта (в среднем по стране составляет 56-81%) в нашей стране занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности, составляя 3,2

на 10 тыс. населения. Смертность от инсульта среди лиц трудоспособного возраста увеличилась в Российской Федерации за последние 10 лет более чем на 30%. Ежегодная смертность от инсульта в нашей стране составляет 175 на 100 тыс. населения [3]. Более половины больных, выживших после острых нарушений мозгового кровообращения, в той или иной степени не удовлетворены качеством своей жизни. В России инсульт занимает 1-е место по частоте остаточной инвалидизации: около 10% больных, переживших острую стадию заболевания, остаются тяжелыми инвалидами, полностью лишенными возможности самообслуживания, 60% утрачивают трудоспособность и лишь 20% продолжают работать на прежнем месте [2, 3].

Социальную значимость проблемы усиливает наблюдающаяся в последние годы тенденция к омоложению инсульта: у значительного числа больных острые нарушения мозгового кровообращения регистрируются в возрасте высокой умственной, физической и творческой активности и профессионального мастерства [3, 4].

В настоящее время вопросы лечебно-профилактических мероприятий против инсульта среди населения разных возрастных групп являются безусловно актуальными. Острые нарушения мозгового кровообращения важны не только с точки зрения медицины, но и с социально-экономической. Можно смело говорить о том, что индикатор будущего потенциала общества зависит от многих направлений, в том числе и профилактика риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, к которым также относятся и острые нарушения мозгового кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояния острых нарушений мозгового кровообращения и транзиторной ишемической атаки являются неотложными в медицине, требующие госпитализации в стационар для немедленного лечения. Своевременная диагностика и вовремя начатая терапия позволяют восстановить кровоснабжение в полной мере и минимизировать повреждения мозга. Ранее медицинское вмешательство может помочь в предотвращении или снижении осложнений постинсультного состояния и способствует более полному восстановлению организма. Внедрение предлагаемых программных продуктов для личного пользования позволит снизить риски возникновения инсульта, благодаря доступности информации о состоянии человека, а также имеет ряд экономических преимуществ и пользы.

1. Снижение затрат на лечение. Инсульт требует длительного и дорогостоящего лечения, включая госпитализацию, реабилитацию и медикаментозную поддержку. При наличии мобильного приложения, пользователи могут регулярно контролировать свое здоровье, получать предупреждения о риске развития инсульта и наблюдаться за своим состоянием. Это позволяет рано выявлять проблемы, связанные с инсультом, и предпринимать профилактические меры, что в конечном итоге может снизить затраты на лечение.

2. Улучшение качества жизни и производительности. Инсульт может вызывать серьезные ограничения в повседневной жизни человека, такие как нарушение речи, потеря двигательных функций и проблемы с памятью. Мобильное приложение может помочь пользователям следить за своим здоровьем, принимать рекомендуемые лекарства и выполнять упражнения для укрепления мышц и здоровья. Это может улучшить качество жизни и помочь людям вернуться к нормальной жизнедеятельности быстрее. Улучшение здоровья и качества жизни, в свою очередь, способствует повышению производительности общества и экономики в целом.

3. Социальная и экономическая активность. Инсульт может привести к долгосрочной нетрудоспособности у индивида. Мобильное приложение для предотвращения инсульта по-

могает уменьшить вероятность развития инсульта и возможных последствий. В результате, люди будут оставаться активными, продуктивными членами общества, способными работать и вносить свой вклад в экономику. Это также уменьшает давление на систему социального обеспечения и поддержки, так как большее количество людей сможет обеспечить свое обслуживание и независимость.

4. Снижение медицинских расходов. Раннее выявление риска развития инсульта и предупреждение его возникновения позволяет экономить медицинские ресурсы, такие как время врачей, диагностические процедуры и лекарства. Вместо того чтобы лечить и реабилитировать пациента после инсульта, затраты на предотвращение инсульта будут значительно меньше и более эффективны.

5. Инновации в здравоохранении. Внедрение мобильного приложения для предотвращения инсульта способствует развитию новых технологий и инноваций в области здравоохранения. Это может привести к созданию новых рабочих мест и развитию отрасли разработки программного обеспечения и медицинской технологии.

Таким образом, внедрение мобильного приложения для предотвращения инсульта обладает экономической пользой и выгодой, приводящей к снижению затрат, улучшению качества жизни индивидов и повышению экономической активности в обществе. Укрепление и охрана здоровья, повышение работоспособности граждан России – одна из главных задач нашего государства, поскольку состояние здоровья людей, наряду и с их интеллектуальным развитием играет важнейшую роль в развитии личности современного человека.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение: учеб. Пособие / Д.И. Трухан, С.Н. Филимонов. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016 – 2016. – 319 с.
2. https://rosstat.gov.ru/folder/12781
3. Неврология: национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.— 688 с.
4. Тактика врача-невролога: практическое руководство / под ред. М.А. Пирадова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 208 с.: ил. – (Серия «Тактика врача»).
5. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Резник А.В., Виницкий А.А., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2023;123(82):515.
6. Клинические рекомендации: «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» / Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: I63/G45. Возрастная группа: взрослые. Год утверждения: 2022. – 215 с.

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ О ПРИЕМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ «GERO-TIME»

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проектная команда: Петров Д.И., Егоров Д.Б.

АННОТАЦИЯ

В рамках реализации одной из приоритетных задач государства по повышению качества жизни граждан (особенно гериатрической категории), которое в значительной степени зависит от организации медицинской и лекарственной помощи, поможет разработка специальных информационных продуктов, автоматизирующих процессы напоминания и контроля приема лекарственных препаратов с учетом физиологических особенностей и состояния здоровья данной категории граждан.

Ключевые слова: цифровое здравоохранение, этические вызовы, мобильные приложения, гериатрия, искусственный интеллект, mobile medical and health apps.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс старения населения становится одной из наиболее значимых социальных трансформаций 21 века. По статистике к 2050 году каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет. А число людей в возрасте 80 лет утроится. В Российской Федерации доля численности населения старше трудоспособного возраста ежегодно увеличивается, а именно, в стране проживает 36 млн человек старше трудоспособного возраста, в том числе 26 млн – пожилого. Среди них 9600 – люди старше 100 лет. Об этом сообщили на VII Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии. Доля пациентов пожилого возраста среди пациентов, обращающихся к терапевтам в поликлиниках, составляет 45%. Доля в центрах профилактики таких пациентов достигает более половины.

Система здравоохранения на 50% работает с гериатрическими пациентами. Поэтому сегодня важно обучать молодых врачей других специальностей навыкам оказания медицинской помощи пожилым пациентам. Они должны обращать внимание на такие симптомы, как падения, нарушение походки, депрессия, снижение памяти, недоедание, сенсорный дефицит (проблемы со зрением, слухом), а также жестокое обращение, насилие, одиночество – все это классические гериатрические синдромы.

К факторам, осложняющим лечение пожилых больных, относятся возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС), соматическая и психологическая коморбидность, влекущая за собой назначение ЛС несколькими врачами, что снижает комплаентность как важную составляющую часть адекватного и эффективного лечения. Также к факторам, которое влекут за собой снижение лечения у пожилых людей относятся: нарушение когнитивных функций и низкая обучаемость пациентов, социальные факторы (одиночество, беспомощность, бедность), низкая приверженность к лечению.

Министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко в обращении к участникам и гостям VII Всероссийского конгресса по геронтологии и гериатрии отметил, что развитие гериатрической службы в России реализуется в рамках Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения и национального проекта «Демография», приоритетными задачами которого являются увеличение продолжительности жизни, повышение ее качества, снижение смертности от хронических неинфекционных заболеваний.

Так, увеличение показателей продолжительности жизни граждан обусловило необходимость расширения особой инфраструктуры, в том числе разработки новых технологических решений и активного внедрения отечественных продуктов в области телемедицины для оказания медицинской помощи пожилым пациентам.

Согласно материалам статьи сборника тезисов «Третий съезд геронтологов и гериатров России», почти 50% пожилых пациентов испытывает затруднения в понимании инструкций по приему лекарств, которые получают от врача. При увеличении количества принимаемых таблеток в день с одной до четырех вероятность соблюдения терапии снижается вдвое. Лекарства не действуют, если пожилой человек забывает их принимать.

Решить данную проблему в рамках реализации одной из приоритетных задач государства по повышению качества жизни граждан данной категории, которое в значительной степени зависит от организации медицинской и лекарственной помощи, поможет разработка специальных информационных продуктов, автоматизирующих процессы напоминания и контроля приема лекарственных препаратов с учетом физиологических особенностей и состояния здоровья данной категории граждан.

Мобильное приложение для гериатрических пациентов «Гero-Time» предназначено для оповещения гериатрических пациентов о приеме лекарственных препаратов при оказании им медицинской помощи в амбулаторных условиях.

Приложение позволит обеспечить своевременный прием лекарственных препаратов с учетом особенностей их приема, выявить и предотвратить прием несовместимых лекарственных препаратов, а также обеспечить контроль их применения больными со стороны родственников и лечащего врача.

Научной новизной предлагаемых в инновационном проекте решений является алгоритм работы программного комплекса, представляющий собой совокупность процессов, обеспечивающих напоминание и контроль за приемом лекарственных препаратов конкретными гериатрическим пациентом и использование автоматизированной телефонной станции + программируемого контейнера для суточного хранения лекарственных препаратов, который позволит обеспечить более детальный контроль.

Цель исследования – изучить потребность людей в создании алгоритма решений (программно-аппаратного комплекса «Gero-Time»), который предназначен для оповещения гериатрических пациентов о приеме лекарственных препаратов при оказании им медицинской помощи в амбулаторных условиях.

Задачи исследования:

1. Сформулировать бизнес-гипотезы для разработки программного продукта. Определить показатели приверженности к применению медикаментозной терапии гражданами на участках филиала поликлиника ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 3».

2. Разработать организационную структуру и дизайн мобильного приложения, удобного для использования пожилыми людьми.

3. Создать макет программируемого контейнера для суточного хранения лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что существует проблема напоминания о приеме лекарственных препаратов пожилым людям (гериатрическим пациентам), а разработка мер для исключения недосмотра со стороны родственников/социальных работников и ошибочного приема лекарственных средств является актуальной задачей современных технологий области телемедицины.

Основная задача реализации проекта – внедрение современных технологических для гериатрии в области телемедицины.

Пожилым людям необходима забота и поддержка от близких, которую мы можем им предоставить!

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Материалы статьи сборника тезисов «Третий съезд геронтологов и гериатров России».
2. Материалы статьи сборника тезисов «Седьмой съезд геронтологов и гериатров России».
3. Материалы статьи сборника тезисов XXX Российского национального конгресса «Человек и лекарства 2023».
4. Петров Д.И. Анализ рынка программно-аппаратного комплекса родительского контроля приема лекарственных препаратов / Д. И. Петров // Неделя молодежной науки - 2021 : Материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного медицинским работникам, оказывающим помощь в борьбе с коронавирусной инфекцией, Тюмень, 26–28 марта 2021 года. – Тюмень.

ЭЛЕКТРОМИОЭКЗОСКЕЛЕТ – МОБИЛЬНЫЙ МИОМОНИТОРИНГ

Организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный университет»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Петров М.В.[1], Горбанева Е.П.[2], Рябчук Ю.В.[3], Караблина А.Ю.[4], Игнатенко В.В.[4]

1. Кандидат физико-математических наук, доцент кафедры информационной безопасности;
2. Доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии;
3. Магистрантка 2 курса кафедры биотехнических систем и технологий;
4. Студентка 2 курса педиатрического факультета.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование закономерностей процессов адаптации организма спортсмена к специфической мышечной деятельности на сегодняшний день остается ведущей задачей физиологии спорта. Мобильный миомониторинг позволяет отслеживать качество формирования необходимых структурно-функциональных перестроек нервно-мышечного аппарата и специфических технических навыков спортсмена в процессе учебно-тренировочной деятельности. В этой связи актуализируется потребность в создании технических средств, обеспечивающих оперативную регистрацию электрической активности мышечных групп. Поверхностная (интерференционная) электромиография позволяет судить о взаимодействии двигательных единиц одного мышечного волокна, мышц синергистов и антагонистов, дает возможность исследовать несколько мышечных групп одновременно в зависимости от числа каналов электромиографа [1, 2, 7 - 10].

В практике спорта широко применяется метод электромиографии, что по данным многих исследователей позволяет оценить функциональное состояние нервно-мышечного аппарата спортсмена и его способности к произвольной регуляции двигательного действия – технически верному исполнению специфического упражнения [3, 6].

Применение метода интерференционной электромиографии также получило распространение в сфере массовой физической культуры и реабилитации лиц с патологией опорно-двигательного аппарата.

Цель. Разработать аппаратно-программный комплекс мобильного миомониторинга, основанного на принципе интерференционной электромиографии и оформленного в виде «электромиоэкзоскелета».

Материалы и методы. В процессе реализации проекта планируется использовать методы исследования поверхностной электромиографии; программирования на языке «С», «С#»; проектирования и схемотехнического моделирования электронных устройств; цифровой обработки данных с применением АЦП; метод биологической обратной связи, основанный на визуализации информации электрической активности мышечного аппарата.

Математическая обработка данных будет произведена в среде «Matlab». Аппаратно-программная часть будет написана на языке «С», интерфейс – на «С#». В апробации данного проекта будут принимать участие студенты-добровольцы Волгоградского государственного медицинского университета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оперативная регистрация биопотенциала мышц является важным компонентом в построении системы биологической обратной связи. Миомониторинг в режиме реального времени позволит занимающемуся физической культурой и спортом корректировать двигательное действие и его составляющие в процессе выполнения упражнения.

В дальнейшем электромиоэкзоскелет сможет найти широкое применение в сфере массовой физической культуры, реабилитации и спорте высших достижений.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Surface electromyography: its role and potential in the development of exoskeleton (review) / N.N. Rukina, A.N. Kuznetsov, V.V. Borzikov, O.V. Komkova, A.N. Belova // Sovremennye tehnologii v medicine. 2016. 8(2). C. 109–118.
2. Власова С.В., Ходулев В.И., Пономарев Г.Н. Количественная электромиографическая оценка межмышечного взаимодействия у спортсменов // В поисках нового прорыва. 2016. № 8. С. 97-99.
3. Медико-биологические подходы к технике выполнения физических упражнений / Е. Н. Курьянович, О. Г. Румба, Л. Г. Шагеева, А. В. Кузьменко // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. 2020. № 4. С. 156-160. EDN JNLXMD.
4. Оценка функционального состояния нервно-мышечного аппарата спортсменов, завершивших спортивную карьеру / Е. Н. Чернышева, Е. Н. Карасева, Е. В. Карташова, Г. В. Батуркина // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2022. № 5(207). С. 468-472. DOI 10.34835/issn.2308-1961.2022.5.p468-472. EDN FWVKLR.
5. Патент № 2756567 C1 Российская Федерация, МПК A63B 71/00. Способ биомеханической и электромиографической оценки тяжелоатлетических упражнений: № 2020129093 : заявл. 02.09.2020: опубл. 01.10.2021 / С. В. Нопин, Ю. В. Корягина, Г. Н. Тер-Акопов; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства». EDN XYZLGA.
6. Румянцева Э. Р. Особенности адаптации нервно-мышечного аппарата бадминтонистов к асимметричным нагрузкам в тренировочном процессе / Э. Р. Румянцева, Е. В. Тарасова // Человек. Спорт. Медицина. 2020. Т. 20. № 4. С. 69-77. DOI 10.14529/hsm200408. – EDN MKEETL.
7. Теоретическая и клиническая электромиография / Б. М. Гехт; АН СССР, Отд-ние физиологии, Ин-т высш. нерв. деятельности и нейрофизиологии, НИИ общ. патологии и патол. физиологии АМН СССР. 228 с.
8. Алали Ш., Алхадж Х.Ф., Гайнуллина Л.Р. Разработка портативного электромиографа для фиксации биоэлектрических потенциалов, возникающих в мышцах. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Компьютерные технологии, управление, радиоэлектроника. 2022; Т.22; 2:87-95.
9. Коломоец А. А. Опыт моделирования схемы формирования электромиографического сигнала. Colloquium-Journal. 2019; 23: 2(47): 24-29.
10. Мобильные многоканальные ЭМГ-системы в оценке подготовленности спортсменов / Н. А. Парамонова, Н. С. Давыдова, М. К. Борщ [и др.]. – Минск : Учреждение образования «Белорусский государственный университет физической культуры», 2022. – 134 с.

СИСТЕМА ДИСТАНЦИОННОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МВ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Приходченко Н.Г.[1], Диордица К.А., Купянский Г.Б.

1. Доктор медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

Кистозный фиброз (муковисцидоз, МВ) – аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез с преимущественным поражением дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, что в первую очередь связано с мутацией в гене регулятора трансмембранной проводимости (CFTR). В дыхательной системе при МВ возникают нарушения выведения слизи, это приводит к повышению риска инфицирования и персистированию воспаления. В результате возникает необратимое повреждение легких, что является основной причиной сокращения продолжительности жизни людей с МВ. Другие проявления МВ включают экзокринную недостаточность поджелудочной железы и сахарный диабет. Пациенты должны постоянно придерживаться строгих режимов приема лекарственных препаратов, физиотерапии, диеты и регулярно посещать клинику, чтобы эффективно контролировать свое состоянием. Из-за большого количества лекарственных препаратов, хронического течения, повторяющихся эпизодов бронхолегочных инфекционных заболеваний, раннему и частому развитию осложнений, формированию коморбидных состояний данные дети требуют непрерывного мониторирования врачом-педиатром, пульмонологом, эндокринологом, оториноларингологом, а также специалистом центра лечения муковисцидоза. Это вызывает значительные затруднения для проживающих в отдаленных районах, а также в коммуникации между врачами разных специальностей и требует постоянных посещений консультаций для каждого эпизода обострения. Эти необходимые, но обременительные требования побудили нас задуматься о том, как можно улучшить ситуацию с помощью телемедицинских технологий.

Научная новизна. На сегодняшний день в педиатрической практике не существует цифровых инструментов для мониторинга течения заболевания у детей, в том числе с применением телемедицинских технологий. Разработка единой системы мониторирования пациентов с МВ позволит достоверно определить тяжесть состояния, производить мониторинг течения заболевания, контролировать его и корректировать схемы персонифицированной терапии.

Цель проекта – разработать систему дистанционного мониторирования состояния пациентов с МВ.

Задачи проекта:

1. Увеличить комплаентность пациентов к соблюдению рекомендаций по лечению муковисцидоза.
2. Облегчить коммуникацию между лечащим врачом и пациентом.
3. Упросить оценку эффективности терапии для врача и получить возможность ранней диагностики осложнений.

Материалы и методы. Система дистанционного мониторирования состояния пациентов с МВ будет разработана на основе приложения, в котором пациенты смогут проходить анкетирование по разработанной анкете, получать актуальную информацию о данном заболевании, иметь в удобном доступе план лечения, рекомендации по физическим нагрузкам и диете, а также иметь дистанционную связь с лечащим врачом. Планируется адаптация использования программы на телефоне (на базе Android/IOS) и персональном компьютере (на платформах Windows/MacOS).

Формы и методы решения задач. Будет разработано приложение/сайт для дистанционного мониторирования состояния пациентов с МВ. Интерфейс пациента будет включать справочная информацию и методы дистанционного мониторинга:

1. Физическая активность. В этом блоке могут находится данные с браслетов-трекеров о физической активности пациентов. Программа упражнений ЛФК, массажей и дыхательной гимнастики, которые могут выполнятся с помощью родителей в домашних условиях. Так же возможность отслеживать активность и получение виртуальных «наград» вероятно приведет к увеличению преемственности больных к гимнастике.
2. Диетотерапия. В данном разделе пациент сможет получить справочную информацию об индивидуальной диете, получить примеры рациона питания в зависимости от возраста и нутритивного статуса больного. Также вести личный пищевой дневник, на основе которого лечащему врачу вместе с диетологом будет легче корректировать рацион.
3. Мониторинг состояния пациента в результате заполнения специально разработанной анкеты.
4. Результаты исследований. База результатов лабораторных, микробиологических анализов, спирографии, УЗД и лучевых методах диагностики. Это облегчит отслеживание динамики течения заболевания. В данном разделе будут вноситься напоминания о дате плановых лабораторных исследований и уведомления о них. В данном разделе врач сможет сразу интерпретировать результаты и оставлять комментарии касательно них.
5. Лечение. Раздел с рекомендованным лечением, предыдущими планами лечения, реакциями на лекарственные препараты, где родители смогут отмечать по системе анкетирования ответ ребенка на лечение. Особенно это важно при оценке эффективности таргетной терапии. Соблюдение режима лечения может быть затруднительно из-за сложных схем приема и комбинирования множества препаратов. Подробное разъяснение, понятные для родителей рекомендации, трекеры, в которых можно отмечать их выполнения и напоминания о приеме лекарственных средств могут значительно увеличить комплаентность пациентов
6. Коммуникация. При коморбидных состояниях, сложных схемах лечения у пациентов может возникать много вопросов, касающихся как терапии, так и организации быта. В современном мире при возникновении сложностей обращаются к сети интернет. Среди форумов и веб-сайтов большое количество недостоверной информации. Это может навредить здоровью пациента. Поэтому на платформе может присутствовать чат, в котором пациент может в рабочие часы задать интересующие его вопросы лечащему врачу, а в нерабочее время на наиболее часто задаваемые вопросы сможет ответить чат-бот, имеющий достоверную информацию в своей базе.

Практическая ценность. Лечащему врачу будут доступен полный список его пациентов с датой последней консультации. Это поможет упростить отслеживание пациентов, их приверженности к терапии. Даты посещений пациентом стационара или поликлиники

помогут врачу скорректировать плановый прием больных, и понять с кем из пациентов необходимо связаться для приглашения на прием.

Блок результатов исследований может быть доступен для врача при переходе на профиль пациента. Все исследования будут разделены на разделы и подразделы, с автоматическим введением результатов прямо из лаборатории, а также ручным вводом и возможностью прикрепления сканированных фотографий. Это позволит медицинскому работнику контролировать динамику анализов пациента и вовремя узнавать об изменении состояния пациента. С этой же целью врачу будут открыты для просмотра результаты анкетирования пациента. Лечащему врачу, а также консультирующим специалистам в режиме онлайн будет дана возможность назначения исследований пациенту, что избавит пациента от необходимости очного посещения поликлиники, снизит потерю времени проведенного в системе здравоохранения, затраты на транспорт. Для врача же произойдет снижение нагрузки.

Медицинскому работнику в меню будет доступен быстрый доступ основным необходимым клиническим рекомендациям, алгоритмам диагностики и лечения, что должно обеспечить информационную поддержку принятия врачом решений в отношении дополнительной диагностики, лечения, а также профилактики осложнений.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Васильева Т.Г. Муковисцидоз в Приморском крае: достижения и проблемы // ТМЖ. 2016. №4 (66)
2. Сергиенко Диана Фекретовна, Башкина Ольга Александровна, Галимзянов Халил Мингалиевич, Белопасова Наталья Аркадьевна Особенности клинических проявлений муковисцидоза у детей // Астраханский медицинский журнал. 2010. №3.
3. Calvo-Lerma J, Boon M, Hulst J, Colombo C, Asseiceira I, Garriga M, Masip E, Claes I, Bulfamante A, Janssens HM, Roca M, Vicente S, Fornés V, Zazzeron L, van Schijndel B, Woodcock S, Pereira L, de Boeck K, Ribes-Koninckx C. Change in Nutrient and Dietary Intake in European Children with Cystic Fibrosis after a 6-Month Intervention with a Self-Management mHealth Tool. Nutrients. 2021 May 26;13(6)
4. Shelley J, Fairclough SJ, Knowles ZR, Southern KW, McCormack P, Dawson EA, Graves LEF, Hanlon C. A formative study exploring perceptions of physical activity and physical activity monitoring among children and young people with cystic fibrosis and health care professionals. BMC Pediatr. 2018 Oct 23;18(1):335. doi: 10.1186/s12887-018-1301-x. PMID: 30352564; PMCID: PMC6198445.

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ОТКАЗА СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ ОТ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА И ИНОЙ НИКОТИНСОДЕРЖАЩЕЙ ПРОДУКЦИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Протасова О.С.[1], Насыбуллина Г.М.[2], Устьянцев С.Л.[3], Кишка О.В.[4]

1. Ассистент кафедры гигиены и экологии
2. Профессор кафедры гигиены и экологии, доктор медицинских наук
3. Доцент кафедры гигиены и экологии, доктор медицинских наук
4. Ординатор кафедры гигиены и экологии

ВВЕДЕНИЕ

Курение табака является ведущей предотвратимой причиной смерти, ежегодно приводящей к более чем 6 миллионам смертей во всем мире. В среднем курильщики теряют 10 лет жизни по сравнению с людьми, которые никогда не курят. Курение было основной причиной смертности взрослого населения от неинфекционных заболеваний. Во всем мире примерно треть случаев смертей, связанных с курением, обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. В России ежегодно погибают более 400 тыс. человек от болезней, связанных с потреблением табака, при этом 3 из 4 человек умирают в возрасте 35-69 лет.

В 2008 году Россия присоединилась к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака, в связи с чем были приняты меры по профилактике потребления табака, основанные на концепции ВОЗ MPOWER. После вступления в силу Федерального закона от 23.02.2013 № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции», по данным мониторинговых исследований, отмечено снижение потребления табака среди населения.

Несмотря на принимаемые меры, в последние годы наблюдается активное вовлечение подростков и молодежи во всем мире в потребление новых способов доставки никотина. В частности, электронные сигареты являются наиболее распространенным видом никотинсодержащего продукта, используемого подростками [2]. Исследование, в котором приняли участие 41 021 школьник 9-12 классов США, показало, что распространенность использования электронных сигарет увеличилась с 24,0% в 2015 году до 32,7% в 2019 году. Доля нынешних пользователей, которые сообщили о частом употреблении, также значительно увеличилась, с 22,6% до 45,4%. Таким образом, растет доля учащихся средних школ США, которые используют электронные сигареты и сообщили о частом употреблении, что указывает на большое распространение никотиновой зависимости [3].

Данные Национального опроса молодежи по табаку за 2018 год свидетельствуют о том, что количество старшеклассников, употребляющих электронные сигареты за последний месяц, увеличилось на 78% по сравнению с 2017 годом. В 2018 году 43% старшеклассников пробовали вейпинг, что на 20% больше, чем доля тех, кто пробовал традиционные сигареты.

В 2019 году в США впервые была зарегистрирована серия случаев специфического повреждения легких, связанного с использованием электронных сигарет или вейпинга (E-cigarette and Vaping use-Associated Lung Injury - EVALI). У пациентов с EVALI наблюдается совокупность респираторных, желудочно-кишечных и конституциональных симптомов. По состоянию на 18 февраля 2020 года в CDC поступили сообщения в общей сложности о 2807 госпитализированных случаях EVALI или о смертельных исходах. Анализ данных из отчетов пациентов и тестирование образцов продукции показали тесную взаимосвязь между EVALI и применением электронных сигарет или продуктов для вейпинга, содержащих эмульсию тетрагидроканнабинола с ацетатом витамина Е, особенно те, которые получены из неофициальных источников, таких как друзья, семья, личные или онлайн-дилеры [2].

Электронные системы доставки никотина ошибочно воспринимаются как более безопасные, а содержащиеся в них вкусовые добавки и модный дизайн устройств привлекают молодежь, что приводит к стремительному росту распространенности использования этих систем [4]. Кроме того, для молодежи характерна низкая мотивация к отказу от курения. Несмотря на распространенность использования электронных сигарет среди молодых людей, для этой возрастной группы было разработано и протестировано недостаточно мероприятий по профилактике вейпинга. Реализуемые в настоящее время антитабачные меры не в полной мере учитывают особенности данной целевой группы и потенциальные опасности новых видов никотинсодержащей продукции. В связи с этим необходимы дополнительные исследования особенностей вовлечения молодежи в потребление табака и иных видов никотинсодержащей продукции, с учетом их социального статуса, образа жизни для оптимизации системы профилактических мероприятий.

В апреле-июне 2023 года нами было проведено пилотное одномоментное исследование с целью изучения распространенности потребления различных видов никотинсодержащей продукции среди студентов, уровня их гигиенической грамотности, отношения к антитабачным мерам и выявлению связей между курением, образом жизни и некоторыми показателями здоровья. В исследовании приняли участие студенты 1 курса; объем выборки – 98 человек (22 – юноши, 74 – девушки); возраст исследуемых: 16-27 лет (Me – 19 лет).

Предмет исследования: вовлеченность в потребление табака и иной никотинсодержащей продукции – вид потребляемой продукции, опыт потребления, периодичность, интенсивность, наличие симптомов никотиновой зависимости, мотивы потребления, готовность и попытки бросить курение, подверженность пассивному курению, информированность о вреде курения, получение информации о вреде или рекламе табака и иной никотинсодержащей продукции, отношение к мерам по ограничению табакокурения и иной никотинсодержащей продукции.

Факторы образа жизни – соблюдение режима дня, режим питания и частота потребления основных продуктов, восприятие тяжести учебных нагрузок и учебных достижений, наличие творческих увлечений, физическая активность (включая занятия в секциях и ходьбу пешком), деятельность в положении сидя (длительность занятий за компьютером, гаджетами, просмотр телевизора, чтение), потребление алкоголя.

Социальный статус – восприятие уровня доходов, место проживания.

Состояние здоровья – самооценка здоровья, физическое развитие (рост, вес, индекс массы тела), функциональное состояние системы дыхания (жизненная емкость легких, минутный объем дыхания, время задержки дыхания на выдохе), сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений и артериальное давление в покое, после перехода в вертикальное положение (ортостатическая проба) и после дозированной нагрузки – 30 приседаний за 45 секунд (проба Руфье-Диксона)).

Были получены следующие результаты.

Вовлеченность в потребление табака иных видов никотинсодержащей продукции. 71% опрошенных студентов когда-либо пробовали курить. Чаще всего (в 44% случаев) первая проба табачных изделий приходилась на подростковый возраст от 14 до 17 лет. За последние 30 дней 49% респондентов употребляли никотинсодержащую продукцию. Из различных видов никотинсодержащей продукции на первом месте по популярности среди студентов находятся электронные сигареты (49%), второе место занимает кальян (25%). Более 70% курящих употребляли два и более вида никотинсодержащей продукции. У 54% курящих студентов были выявлены признаки никотиновой зависимости, при этом 28% показали признаки высокой и очень высокой зависимости. Более половины курящих студентов (56%) пытались бросить курить в течение последнего года, при этом также большая часть респондентов не получала помощь или совет в отказе от курения от окружающих. Среди тех, кто получал помощь или совет, получали их в основном от членов семьи или друзей, и только 4% – от медицинского работника или психолога.

Среди всех опрошенных большая часть (65%) за последние 7 дней подвергались воздействию вторичного табачного дыма в закрытых общественных местах, реже – дома (39%). Замечали курящих людей внутри или на территории учебного заведения за последние 30 дней – 62% студентов. Предупреждения о вреде употребления табака на пачках сигарет замечали 45% опрошенных, сообщения в СМИ – 52%, при этом курящие замечали предупреждения значимо реже, чем некурящие ($p = 0,003$). Информацию о вреде табака в университете за последний год получали только 41% первокурсников.

В качестве причины первой пробы курения большинство студентов (85%) отметили интерес к получению новых ощущений, продолжают же курить молодые люди преимущественно, чтобы отвлечься от проблем и переживаний (31%), либо чтобы расслабиться и отдохнуть (23%).

Отношение к курению и антитабачным мерам. Большинство опрошенных, как курящих, так и некурящих, согласны, что курение опасно для окружающих, ведет к преждевременной смерти, снижает спортивные результаты, оказывает вредное воздействие на потомство и ведет к развитию физической и психической зависимости. Однако, только 59,8% согласились, что курение ведет к снижению интеллектуальных способностей, и, что примечательно, в большинстве своем это были некурящие ($p = 0,02$).

На вопрос «Как Вы относитесь к тому, что молодые люди (Ваши сверстники) курят?» 97% будущих врачей ответили, что это личное дело каждого. Одновременно, 52% отметили, что это неприемлемо для подростков и молодежи, 43% согласны, что курение допустимо в разумных количествах, 53% считает, что это небезопасно, но можно попробовать. 77,3% опрошенных согласны, что контроль выполнения антитабачного закона должен быть более строгим. Подавляющее большинство опрошенных (86,6%) согласны, что медицина должна уделять больше внимания оказанию помощи курящим в отказе от курения.

Особенности социального статуса и образа жизни. Были изучены такие значимые факторы образа жизни, как питание (режим, кратность питания), двигательная активность, употребление алкоголя, самооценка учебных достижений, наличие хобби и общественно-полезных поручений, время, проведенное за просмотром ТВ, компьютером/смартфоном и др. электронным устройствами, отношение с родителями, сверстниками, преподавателями, финансовое благополучие семьи.

Было замечено, что в группе курящих студенты чаще были склонны проводить за гаджетами 4 и более часов в день, чем в группе некурящих 79,2% и 53,1% соответственно ($p = 0,006$) Некурящие студенты значимо чаще отмечали, что могут отказаться в компании от предложенных сигарет и алкоголя (91,8% против 54,2% соответственно, $p = 0,0015$). Зна-

чимая сопряженность была выявлена между факторами «курение» и «употребление алкоголя». В группе курящих количество студентов, показавших уровень потребления алкоголя близкий к рискованному потреблению, составило 41,7%, в то время как среди некурящих это значение было в 4 раза меньше – 10,2% (p = 0,004).

Состояние здоровья. Анализ данных анкетирования показал, что курящие студенты были в 2 раза чаще подвержены ОРВИ, по сравнению с некурящими (33,3% и 16,3% перенесли 4 и более ОРВИ за последний год соответственно, p = 0,05), а также среди них статистически достоверно в 7 раз чаще встречались заболевания органов дыхания (14,6% против 2,0%, p = 0,025).

Физиологические показатели. При анализе физиологических показателей была установлена статистически значимая взаимосвязь между употреблением никотинсодержащей продукции и величиной легочной вентиляции студентов (таблица 1).

Таблица 1 — Зависимость величины легочной вентиляции по показателю МОД, дм^3 от факта употреблением никотинсодержащей продукции

Показатель	Категории	МОД, дм^3			p
		Me	Q□ – Q□	n	
Факт употребления НСП	курящие	13	9-16	48	0,010*
	некурящие	10	8-12	50	

*** – различия показателей статистически значимы (p <0,05)**

Полученные данные показали высокую вовлеченность студентов в употребление табака и иной никотинсодержащей продукции (49% опрошенных). Более 70% курящих употребляли 2 и более вида никотинсодержащей продукции. Самый популярный вид никотинсодержащей продукции у студентов – электронные сигареты. Результаты нашего исследования показали недостаточную информированность студентов о вреде никотинсодержащей продукции, довольно высокий уровень попыток отказа от курения и крайне низкий уровень внимания медицинских работников к выявлению курения среди молодежи и предложения им помощи по отказу от курения. Значительное количество студентов подвергаются пассивному курению в общественных местах, в т.ч. в образовательной организации, что свидетельствует о недостаточной реализации мер массовой и групповой профилактики.

Российский и международный опыт мер по ограничению табакокурения свидетельствуют, что наилучшие результаты достигаются при комплексном подходе к профилактике. Одним из вариантов мер профилактики употребления никотинсодержащей продукции могли бы стать просветительские кампании в средствах массовой информации и социальных сетях в сочетании с мерами по ограничению курения в образовательных организациях. Результаты рандомизированного контролируемого исследования оценки эффективности сообщений о вреде и зависимости, связанных с вейпингом показали, что вмешательство вызвало желаемую реакцию на связанные с сообщениями результаты воспринимаемой эффективности сообщения, снижение любопытства к вейпингу и усиление желания бросить курить или сократить потребление электронных сигарет [5].

В системе профилактических мероприятий важное значение имеет оказание медицинской помощи курильщикам, включающее их выявление, проведение краткого или развернутого профилактического консультирования, занятий в школе для желающих бросить курить, лечение лиц с никотиновой зависимостью [6,7].

Одной из возможностей повышения эффективности профилактического консультирования и информирования о вреде курения может стать совмещение этих методов с обучением оздоровительным практикам [8]. А для поддержки желающих бросить курить и получения информации о пользе отказа от курения в отдаленном периоде для них важна разработка и внедрение инструментов самоконтроля за своим функциональным состоянием по принципу биологической обратной связи. Такие возможности в настоящее время могут быть реализованы с помощью мобильных приложений. В отечественных источниках описан опыт применения мобильных приложений для поддержки лиц, страдающих табачной зависимостью, в том числе, среди молодежи, однако на данный момент имеется недостаточно данных об их эффективности [9-11].

Воздействие табачного дыма и аэрозоля электронных сигарет вызывает состояние оксидативного стресса за счет выработки свободных радикалов, таких как NO-, H2O2 и др., способствующего развитию эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии, а также повышает риск развития онкологических заболеваний [12-14]. Одним из вариантов борьбы с повреждающим действием свободных радикалов является активация собственных механизмов антиоксидантной защиты организма. На этапе срочной адаптации к избыточной продукция свободных радикалов энергетические ресурсы расходуются сразу на два одновременно идущих процесса: ферментативный синтез активных форм кислорода и работу ионных насосов, восстанавливающих ионное и осмотическое равновесие в клетке. По этой причине в клетке быстро возникает дефицит АТФ, что служит сигналом для включения генетического аппарата клетки. В результате увеличивается дефицит белков и других соединений, необходимых, прежде всего, для повышения производительности митохондрий и эффективности системы антиокислительной защиты, а затем для активации других звеньев индивидуальной долговременной адаптации [15]. Исходя из вышесказанного, представляется возможным использование в профилактических целях такого механизма, как перекрестная адаптация, которая заключается в повышении устойчивости ко всему комплексу активных воздействий при адаптации к одной из них. Наиболее быстрое увеличение продукции АФК и развитие дефицита макроэргов происходит при гипоксии. Поэтому адаптационный и профилактический эффект дозированной гипоксии выражен в наибольшей степени [16]. С незапамятных времен известно благотворное влияние климата предгорий на организм. Однако адаптационный прерывистой гипоксии более выражен, чем для горного климата. Прерывистая нормобарическая гипоксия используется в клинической практике для повышения адаптационных резервов практически здоровых людей и лечения и реабилитации больных при хронических заболеваниях кардиореспираторной, кроветворной систем, болезнях ЖКТ, обмена веществ и др. [17] Однако, использование данного метода не подходит для широкого применения среди молодежи, так как требует специализированного оборудования и осуществляется ограниченным числом поликлиник медицинских центров.

Цель проекта – обосновать систему мероприятий по профилактике потребления табака и иной никотинсодержащей продукции среди студенческой молодежи.

Задачи:

1. Разработать профилактические мероприятия, направленные на первичную профилактику курения и отказ от потребления никотинсодержащей продукции среди студенческой молодежи.

2. Изучить возможности профилактического вмешательства, включающего мотивационное консультирование, обучение произвольному управлению дыханием при умеренных физических нагрузках в виде дозированной ходьбы, в качестве меры вторичной профилактики потребления табака и иной никотинсодержащей продукции.

3. Разработать и внедрить мобильное приложение, помогающее молодежи отказаться от потребления никотинсодержащей продукции и контролировать динамику своего функционального состояния в процессе отказа от курения и занятии оздоровительными практиками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молодые люди наряду с курением табака активно вовлекаются в потребление новых видов никотинсодержащей продукции. Необходима разработка эффективных профилактических мероприятий, направленных на данную целевую группу, включая меры по отказу от курения. Разработка современных инструментов (мобильное приложение) и новых методик (дыхательные упражнения) может способствовать повышению эффективности существующих методов отказа от курения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2019;83(10):1980-1985. doi:10.1253/circj.CJ-19-0323
2. Besaratinia A, Tommasi S. Vaping epidemic: challenges and opportunities. Cancer Causes Control. 2020;31(7):663-667. doi:10.1007/s10552-020-01307-y
3. Mirbolouk M, Boakye E, Obisesan O, et al. E-cigarette use among high school students in the United States prior to the COVID-19 pandemic: Trends, correlates, and sources of acquisition. Prev Med Rep. 2022;29:101925. Published 2022 Jul 22. doi:10.1016/j.pmedr.2022.101925
4. Chadi N, Hadland SE, Harris SK. Understanding the implications of the “vaping epidemic” among adolescents and young adults: A call for action. Subst Abus. 2019;40(1):7-10. doi:10.1080/08897077.2019.1580241
5. Villanti AC, Wackowski OA, LePine SE, et al. Effects of Vaping Prevention Messages on Electronic Vapor Product Beliefs, Perceived Harms, and Behavioral Intentions among Young Adults: A Randomized Controlled Trial. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(21):14182. Published 2022 Oct 30. doi:10.3390/ijerph192114182
6. Оценка эффективности «Школы для желающих бросить курить» / О. В. Андриянова, Д. М. Максимов, А. С. Ламанов, С. Н. Рожков. - Текст: электронный // Актуальные вопросы медицинской профилактики и пропаганды здорового образа жизни : сборник статей. Екатеринбург : 2009. – С. 40-41
7. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Эффективные воздействия при прекращении потребления табака: обзор литературы // Лечебное дело. 2017. №4.
8. Lotfalian S, Spears CA, Juliano LM. The effects of mindfulness-based yogic breathing on craving, affect, and smoking behavior. Psychol Addict Behav. 2020 Mar;34(2):351-359. doi: 10.1037/adb0000536. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31750699; PMCID: PMC7064378.
9. Опыт разработки мобильного приложения для лиц, страдающих табачной зависимостью / А. В. Надеждин, С. А. Надеждин, Е. Ю. Тетенова [и др.] // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 8. – С. 69-85. – DOI 10.25557/1682-8313.2019.08.69-85. – EDN WXOLYU.
10. Колпакова, О. И. Перспективы использования в России мобильных приложений, помогающих молодежи отказаться от курения / О. И. Колпакова, А. И. Любимова // Теория и практика общественного развития. – 2016. – № 10. – С. 27-31. – EDN WWKBGD.

11. Оценка качества мобильных приложений для борьбы с курением и возможности их применения для коррекции психосоциальных и поведенческих факторов риска кардиоваскулярной патологии / К. А. Замятин, Д. И. Ноздрачев, Д. Г. Какаджикова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 42-48. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5190. – EDN CJLLTP.
12. Dikalov S, Itani H, Richmond B, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension [published correction appears in Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019 Apr 1;316(4):H939]. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(3):H639-H646. doi:10.1152/ajpheart.00595.2018
13. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. Mutat Res Rev Mutat Res. 2021 Jan-Jun;787:108365. doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108365. Epub 2021 Jan 11. PMID: 34083039; PMCID: PMC8287787.
14. Mohammadi L, Han DD, Xu F, et al. Chronic E-Cigarette Use Impairs Endothelial Function on the Physiological and Cellular Levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42(11):1333-1350. doi:10.1161/ATVBAHA.121.317749
15. Б.Т. Величковский Жизнеспособность нации: взаимосвязь социальных и биологических механизмов в развитии демографического кризиса и изменении состояния здоровья населения России / Б.Т Величковский – М. : РАМН, 2012. – 255 с.
16. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф. З.Меерсон. – М. : Наука, 1981. – 278 с.
17. Соколов А. В., Ракита Д. Р., Кочеткова Н. Г., Гармаш В. Я. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в клинической практике // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2001. №3-4.

ХИМИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЦИСТОСТАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОНКОДИСПАНСЕРАХ

Организация: Министерство здравоохранения Республики Беларусь «Белорусский государственный медицинский университет»

Проектная команда: Пышинский А.В., Малявко Д.А., Мамчиц И.В., Лукашов Р.И.[1]

1 кандидат фармацевтических наук.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Онкологические заболевания являются одной из главных причин смертности в мире. Для их лечения применяют цитостатические лекарственные препараты, которые являются химиотерапевтическими средствами и высокотоксичны для здорового человека. Отходы цитостатических лекарственных средств можно утилизировать посредством высокотемпературного сжигания, захоронения на специально выделенных полигонах или путем пиролиза. Однако эти методы несут в себе риск загрязнения экосистем в связи с попаданием токсичных выбросов в атмосферу, водоемы или почву. До процесса термической деструкции цитостатические лекарственные средства могут храниться до полугода и более, ожидая момента термической утилизации, что актуализирует поиск более прогрессивных методов утилизации данной группы препаратов для постоянного или временного снижения токсичности [1].

Научная новизна. В рамках проекта разрабатываются практически значимые способы обезвреживания опасных с точки зрения побочного действия цитостатических лекарственных средств. Авторы разработали несколько способов химической деструкции лекарственных средств с использованием бюджетных, распространенных и безопасных химических реактивов. Данные способы потенциально могут применяться в стационарах и онкодиспансерах и являются альтернативными существующим в Республике Беларусь способам утилизации фармацевтических отходов. Главными достоинствами химической деструкции по сравнению со сжиганием фармацевтических отходов являются большая экологичность, меньшие экономические затраты, простота реализации [2].

На сегодняшний день сотрудники и студенты кафедры фармацевтической химии Белорусского государственного медицинского университета занимаются разработкой способов деструкции высокотоксичных лекарственных средств, таких как антибиотики и цитостатики различных групп, активно применяющиеся в Республике Беларусь и странах ЕАЭС. Работа ведется по запросу учреждения здравоохранения «Могилевский государственный онкологический диспансер». На сегодняшний день предложены и готовятся к внедрению в практическое здравоохранение бюджетные и доступные реактивы для химической деструкции различных антибиотиков, амидных цитостатиков и цитостатиков из группы антрахинонов. Все разработки подкреплены реальными результатами исследований на высокотехнологичном оборудовании и по достоинству оценены на различных конференциях в Республике Беларусь и Российской Федерации. Перспективным направлением химической деструкции лекарственных средств является разработка нейронной сети на языке программирования Java. Данная нейронная сеть позволит спрогнозировать необходимые реактивы и методику деструкции различных лекарственных средств.

На кафедре функционирует волонтерский отряд «Экофарм» с экологическим уклоном. Члены отряда занимаются не только разработкой методик химической деструкции лекарственных средств, но и общественной работой с населением по вопросам надлежащей утилизации лекарственных средств. Кафедрой были созданы несколько пунктов сбора лекарственных средств с истекшим сроком годности.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Целью проекта является разработка различных способов деструкции высокотоксичных отходов цитостатических лекарственных средств и их сравнительная характеристика.

Для выполнения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Предложить современные подходы и реагенты для деструкции цитостатиков, исходя из химической структуры вещества.
2. Изучить динамику измерения концентрации цитостатиков и продуктов их деструкции во времени при помощи ВЭЖХ с контролем полноты деструкции.
3. При помощи спектральных методов и подходов in silico исследовать природу продуктов деструкции и спрогнозировать их токсичность в сравнении с исходным веществом.
4. Проводение сравнительного анализа разработанных способов химической деструкции цитостатиков.
5. Провести испытание экотоксичности на кресс-салате для исходного вещества и продуктов деструкции.
6. Разработка нейронной сети, которая позволила бы за короткий срок точно спрогнозировать способ утилизации вводимого лекарственного средства и подобрать правильные реактивы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе отражены разработки по деструкции высокотоксичных лекарственных средств, которые выполнены студентами кафедры фармацевтической химии БГМУ. Были предложены альтернативные использующимся классическим методам уничтожения фармотходов подходы. Эти подходы позволят бюджетно, безопасно и достаточно быстро обезвредить высокотоксичные фармацевтические отходы, предотвратив их негативное влияние не только на персонал организации здравоохранения, но и на окружающую среду в целом. На сегодняшний день студентами кафедры разрабатывается также создание нейронной сети, которая позволила бы с высокой точностью подобрать реагенты и способ деструкции для различных групп фармацевтических отходов.

По сей день продолжает вестись работа по заявке ОЗ «Могилевский государственный онкологический диспансер», разработки готовятся к внедрению в учебный процесс и в практическое здравоохранение.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. K. Kummerer The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges // Journal of Environmental Management. 2009. №90. PP. 2354–2366.

2. A.Nikolaou Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments/A. Nikolaou, S. Meric, D. Fatta, // Analitical and Bioanalitical Chemistry 2007.№387.PP.1225-1234.
3. Лекарственные средства в окружающей среде Республики Беларусь. Обзор ситуации [Электронный ресурс]: отчет о НИР, 23 июл. 2018 г. // Центр экологических решений. – Режим доступа: https://ecoidea.by/ru/media/3626. − Дата доступа: 15.10.2023.
4. Socrates, G. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies Tables and Charts / G. Socrates. — L.: John Wiley & Sons Ltd, Baffins Lane, Chichester, West Sussex PO 19 IUD, England, 2001. — 362 p.
5. Leveque, D., Carvalho, M.C.M., Maloisel, F.; Clinical pharmacokinetics of bortezomib; In vivo (Athens, Greece), (2007); 21: 273–278.
6. Bisht, A.K., Bhushan, B., Dhiman, V., Dhawan, R.K., Baghel, U.S., Gupta, A.K., et al. .; Gradient RP-HPLC method development for bortezomib in parenteral dosage form; Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research, (2013); 2: 10–15.
7. Авсейко, М.В. Утилизация лекарственных средств. Разрушение ампициллина и доксициклина химическим способом / М.В. Авсейко, А.А. Самосейко // Инновационные технологии в фармации. – 2021. – №8. – С. 160-165.
8. Авсейко, М.В. Утилизация блокаторов β1-адреноблокаторов химическим путем на примере атенолола и бисопролола / М.В. Авсейко, К.В. Сазоненко // Инновационные технологии в фармации. – 2021. – №8. – С. 154-160.
9. Лукашов, Р.И. Изучение химической деструкции вспомогательных веществ группы ароматизаторов / Р.И. Лукашов, К.В. Сазоненко // Инновационные технологии в фармации. – 2022. – №9. – С. 121-126.
10. Чимба, А. В. Определение in silico экотоксических свойств бета-лактамных антибиотиков до и после их химической утилизации [Электронный ресурс] / А. В. Чимба, М. Авсейко, Н. Д. Яранцева // Фундаментальная наука в современной медицине - 2020 : сб. материалы сател. дистанции. науч.-практ. конф. студенты и молодые ученые, апр. Минск 2020 г. / под ред. А. В. Сикорского В. Я. Хрыщановича Т. В. Горлачевой Ф. И. Висмонта. - Минск, 2020. – С. 349-352.

КОМПЛЕКСНАЯ МЕТОДИКА ОПТИМИЗАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ ОРГАНИЗМА НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО СТАТУСА ЗДОРОВЬЯ

Организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградская государственная академия физической культуры»

Проектная команда: Рябчук Ю.В.1, Горбанева Е.П.2, Бахнова Т.В.3

1. Преподаватель кафедры физической культуры и здоровья;
2. Доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии;
3. Кандидат педагогических наук, доцент кафедры теории и методики адаптивной физической культуры.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет подтверждают отрицательную динамику в состоянии здоровья населения страны, в особенности молодежи. Одной из ведущих проблем по-прежнему остается недостаточная двигательная активность молодых людей, вызванная рядом причин [2, 7, 8]. Так, для современных студентов зачастую характерно отсутствие времени на активный отдых, совмещение учебы и работы, несоблюдение режима сна и бодрствования, что в конечном итоге негативно отражается на состоянии их здоровья. В первую очередь возникает напряжение регуляторных механизмов и изменение баланса отделов вегетативной нервной системы. Накопление стрессовых факторов приводит к истощению функциональных резервов организма и развитию дезадаптации, сопровождающейся вегетососудистыми дисфункциями, которые относятся к полисистемным расстройствам [3, 4].

В то же время, по данным Шутовой Т.Н. (2021), студенты желают контролировать уровень своей двигательной активности и здоровья в целом, понимая важность вышеперечисленных негативных последствий. Поскольку в жизни учащихся все больше увеличивается доля использования дистанционных технологий и мобильных приложений, актуальным является разработка комплексных персонифицированных тренировочных программ для самостоятельных занятий физической культурой, направленных на коррекцию физических и функциональных кондиций [1, 5, 6].

Цель. Разработать комплексную программу по физическому воспитанию с элементами дистанционных технологий и апробировать ее среди студентов медицинского вуза. Выявить степень вовлеченности участников эксперимента в предлагаемый формат занятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С внедрением цифровых технологий в процесс физического воспитания становится возможным повысить интерес к занятиям физическими упражнениями, задействовать современные технологические средства, рационально использовать время занятий, применить персонифицированный подход с учетом уровня физической и функциональной под-

готовленности, осуществлять систематический контроль и анализ состояния организма занимающихся с использованием электронного документооборота и ресурсов информационно-коммуникационной интернет-сети, получать оперативную обратную связь, что особенно актуально для людей с современным ритмом жизни, профессиональная деятельность которых связана с вынужденным состоянием гиподинамии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Горбанева, Е.П. Программа «Спорт всегда под рукой» как средство оздоровления населения на основе самоконтроля / Е.П. Горбанева, Ю.В. Рябчук // Велес. – 2020. – № 7 (85). – С. 109-116.
2. Горбанева, Е.П. Синдром вегетативной дисфункции среди учащейся молодежи волгоградских образовательных учреждений / Е.П. Горбанева, Е.В. Лифанова, М.П. Мицулина, В.С. Бакулин, Ю.В. Рябчук // Образовательный вестник Сознание. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 22-29. – DOI 10.26787/nydha-2686-6846-2022-24-2-22-29.
3. Штина, И.Е. Особенности вегетативного статуса у школьников с различной напряженностью учебного процесса / И.Е. Штина // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Пермь. – 2018. – С. 406-411.
4. Шутова, Т.Н. Современные зарубежные исследования в повышении физической активности студенческой молодежи / Т.Н. Шутова // Актуальные проблемы, современные тенденции развития физической культуры и спорта с учетом реализации национальных проектов: Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 22–23 апреля 2021 года. – Москва: ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова», 2021. – С. 165-172.
5. Горбанева, Е. П. Интегрирование дистанционных технологий в процесс физического воспитания студентов медицинского вуза города Волгограда / Е. П. Горбанева, М. П. Мицулина, Ю. В. Рябчук // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2022. – № 7(209). – С. 111-116. – DOI 10.34835/issn.2308-1961.2022.7.p111-116. – EDN DTOQCI.
6. Сергеева, А. Г. Применение цифровых технологий на занятиях в рамках дисциплины «Физическая культура» для студентов строительных вузов / А. Г. Сергеева, А. Н. Грибанов // Информационные технологии в строительных, социальных и экономических системах. – 2019. – № 3-4(17-18). – С. 180-183. – EDN RUTYHC.
7. Соловей, Л. Б. Изучение подверженности стрессу условно здоровых студентов и студентов с ограниченными возможностями здоровья / Л. Б. Соловей, Л. Ю. Беленкова // Психология образования в поликультурном пространстве. – 2023. – № 2(62). – С. 47-55. – DOI 10.24888/2073-8439-2023-62-2-47-55. – EDN DUZMPJ.
8. Кириллова, К. А. Адаптивная физическая культура в формировании здорового образа жизни студентов с ограниченными возможностями здоровья / К. А. Кириллова // Адаптивная физическая культура. – 2023. – Т. 94, № 2. – С. 48-50. – EDN BELZNN.

РАЗРАБОТКА ИНТЕРАКТИВНОГО ПОСОБИЯ С ЦЕЛЬЮ АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградский областной уронефрологический центр»

Проектная команда: Скворцов В.В.[1], Горбач А.Н.[2], Васильев Т.С.

1. Доктор медицинских наук, профессор;
2. Ординатор.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) – состояние, развивающееся в исходе целого ряда заболеваний. Почечная недостаточность диагностируется, как правило, уже на поздних стадиях (классификация по СКФ С4-С5), когда качество и продолжительность жизни пациента существенно ухудшаются и требуют активного лечебного вмешательства. При значительном превышении уровня азотистых шлаков крови, гипергидратации, развитии уремии и связанных с ней осложнений, требуется незамедлительное начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) по жизненным показаниям. В связи с этим множество пациентов зачастую не подготовлены к изменениям в распорядке их жизни. С началом ЗПТ, вне зависимости от ее вида, меняется буквально все: режим дня, способность к трудовой деятельности, качественный состав рациона, количество потребляемой жидкости, периодичность врачебных консультаций и контроль лабораторных показателей. В настоящее время ввиду отсутствия доступной, понятной, структурированной информации об их заболевании и способах лечения пациенты вынуждены искать сведения самостоятельно из непроверенных источников. Поэтому важно разработать и внедрить в повседневную практику интерактивное пособие с целью адаптации пациентов – мобильное приложение, видеоматериалы, брошюры и т.д., – включающее советы по модификации образа жизни, ответы на самые частые вопросы, возможность обратной связи с врачами-специалистами при необходимости консультации.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея нашего проекта – создание интерактивного пособия, содержащего в себе исчерпывающую информацию об основных вопросах, частых проблемах и путях их решения для пациентов на ЗПТ. Оно будет включать: видеоматериалы о правилах самостоятельного ухода за доступом для диализа, о наиболее часто возникающих проблемах и алгоритмах действий пациента во внештатных ситуациях; текстовые материалы – брошюры с инфографикой с целью визуализации сложных для понимания аспектов; мобильное приложение с возможностью ведения дневников самоконтроля артериального давления, диуреза, динамики массы тела, объема ультрафильтрации для пациентов на перитонеальном диализе (ПД), а также планировщиком рациона, основными медицинскими калькуляторами (расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, расчет индекса массы тела

и т.п.) и формой для обратной связи с врачом-специалистом. Все это позволит значительно облегчить работу врача в информировании больных, особенно тех, которые проживают в удалении от медицинского учреждения. И самая важная цель – дать возможность пациенту не оставаться наедине со своей болезнью, грамотно оценивать свое состояние и выработать комплаенс к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение данного проекта в практическую медицину в перспективе позволит снизить уровень стресса и тревоги у пациентов с терминальной почечной недостаточностью при введении в программу ЗПТ, адаптировать их к изменившимся условиям жизни, а доктору – иметь связь с пациентом на удалении, контролируя ключевые показатели в динамике.

МЕДИЦИНСКИЙ НАВИГАТОР

Организация: ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Смилянин А.М., Решетникова Ю.С.[1], Гаевая А.Ю., Попова К.О., Голубева А.А., Костерин М.Д., Шураськин Д.А., Самочернов К.С., Беленькая В.А., Старостина О.В., Каримуллин Г.А.

1. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Проект направлен на реализацию задач федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» национального проекта «Здравоохранение» и Стратегии цифровой трансформации отрасли «Здравоохранение» до 2030 года. Одной из задач является создание новых способов взаимодействия пациентов и системы здравоохранения в современном развивающемся мире в период цифровой трансформации.

В настоящее время в первичном звене существует ряд проблем, который оказывает влияние на уровень удовлетворенности населения медицинской помощью и способствует росту затрат на функционирование систем здравоохранения, вызванных увеличением необходимого охвата медицинской помощью [1].

В современных условиях цифровой трансформации до сих пор основными источниками информации о работе медицинской организации (МО) по результатам изучения общественного мнения являются колл-центр и регистратура [2].

Пациенты и законные представители изучают в интернете не на профессиональных и специализированных сайтах свои симптомы и самостоятельно ставят диагнозы [3].

Сохраняется недостаточная доступность консультативной помощи операторов кол-центров для маршрутизации при оказании первичной медико-санитарной помощи, так время ожидания законными представителями несовершеннолетних консультации (оператора) составляет от 6 до 30 минут [4].

На удовлетворенность медицинской помощью также оказывает влияние недостаточный уровень информирования, в том числе пошаговые алгоритмы действий при записи на прием, получении справок, сдачи анализов, прохождения вакцинации и профилактических мероприятий.

Важной задачей МО является предоставлять всю необходимую информацию в доступной форме, что предусмотрено федеральными законами, правилами обязательного медицинского страхования, а также требованиями к созданию новой модели медицинской организации, что также находит отражение в обеспечении населения качественной и доступной медицинской помощью [7,8].

По результатам исследований выявлены взаимосвязи между уровнем удовлетворенности пациентами оказанием медицинской помощи и организацией эффективной системы информирования [7,8,9]. При этом одним из перспективных способов повышения информированности о медицинских услугах, опосредованно влияющих на доступность услуг населению, является развитие цифровизации здравоохранения.

В МО информирование можно разделить на три этапа: доприемное информирование; информирование во время приема; послеприемное информирование [10]. На каждом из этапов пациенты или законные представители получают определенный перечень информации.

Такие технологии, как телемедицина, чат-боты, дистанционное ведение и курирование пациентов, облачное хранение данных, системы поддержки принятия врачебных решений, являются реальностью нашего времени. Данные разработки также затрагивают методы информирования законных представителей, что определяет необходимость изучения эффективности информирования и мнения законных представителей несовершеннолетних о работе городских поликлиник в условиях цифровизации.

Нами было проведено исследование, в котором приняли участие 440 респондентов, являющихся законными представителями несовершеннолетних в соответствии с законодательством (мать, отец, опекун) 96,6% (425/440) и 3,6% (15/440) другие представители (бабушка, дедушка). Опрос проводился с использованием двух способов анкетирования: опросника в сети Интернет, который распространялся посредством социальных сетей, и путем опросов при посещении медицинской организации, предусматривающих оформление результатов в бумажном варианте, 78,6% (346/440) и 21,4% (94/440) респондентов соответственно. Дети респондентов, участвовавших в опросе, для оказания первичной медико-санитарной помощи прикреплены к двум медицинским организациям Тюменской области: 56,5% (249/440) респондентов к ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №5» (г. Тюмень), и 43,3% (191/440) респондентов к ГБУЗ ТО «Областная больница № 3» (г. Тобольск).

При проведении исследования, законным представителям были заданы вопросы, как они сейчас получают и как они хотели бы получать информацию о поликлинике.

Таблица 1

Источники информирования	**Как сейчас получаю**	**Как хотели бы получать**
баннеры, стенды, брошюры	10%	5%
лечащий врач	10%	27%
сайт поликлиники	9%	24%
через Телемед-72	25%	37%
колл-центр	40%	15%
мессенджеры: Телеграмм, WhatsApp, Вайбер	-	38%
через Госуслуги	6%	23%
через регистратуру	84%	34%

По результатам опроса, мы можем отметить, что основным источником информации для законных представителей на сегодня являются регистратор/администратор – 84% (374/446) и колл-центр – 40% (178/446). Но если мы посмотрим, как хотели бы получать информацию, то мы можем отметить такие желаемые источники информации: мобильное приложение 37% (165/446), мессенджеры (Телеграмм, WhatsApp, Вайбер) – 38% (169/446), регистратор/администратор – 34% (152/446). На основании результатов, мы можем отметить, что нет одного источника информации удобного для всех, но отмечается, что людям удобнее пользоваться дистанционными источниками, они стремятся к цифровизации.

Для определения актуальной для законных представителей несовершеннолетних информации, которую они хотели бы получать от МО, был предложен список вариантов с возможностью множественного выбора. По итогам, информацию, которую хотели бы получать законные представители: о режиме работы врача-педиатра участкового 62,4% (265/425);

о дополнительных услугах в поликлинике 59,5% (253/425) опрошенных; в информации о графике работы лаборатории для сдачи анализов нуждается 44,5% (189/425) респондентов; в информации о профилактике заболеваний заинтересованы только 33,6% (143/425) из числа законных представителей; о вакцинации – 27,1% (115/425); о правах пациента – 21,6% (92/425) респондентов.

По результатам нашего исследования выявлена высокая потребность у законных представителей получать информацию дистанционно о работе МО, информацию о получении документов и/или справок. Одним из перспективных методов информирования может служить диалоговый агент (чат-бот) в мессенджере, проработанный в формате вопрос-ответ на основе работы МО. Он позволит повысить уровень удовлетворенности законных представителей оказываемой медицинской помощью за счет создания эффективной системы информирования в МО.

Инновационность. Описание проекта: на основании результатов исследования нами был разработан продукт (Медицинский навигатор) с интеграцией интеллектуальной системы консультативной поддержки и информирования законных представителей в процесс работы оказания первичной медико-санитарной помощи. Реализован скрипт-диалог (чат-бот) в мессенджере Telegram на базе ГАУЗ ТО Городская Поликлиника № 5 филиал на ул. Вьюжной, 6а.

Цель проекта: повышение эффективности информирования законных представителей несовершеннолетних при обращении за первичной медико-санитарной помощью в Городскую поликлинику.

Задачи проекта:

- Снижение нагрузки на кол - центр и регистратуру детской поликлиники
- Повышение уровня информированности законных представителей несовершеннолетних
- Повышение эффективности маршрутизации в медицинских организациях
- Проведение массового информирования законных представителей несовершеннолетних
- Снижение затрат времени получения информации законными представителями несовершеннолетних

На основе исследования были разработаны актуальные разделы (ответы), интересующие законных представителей несовершеннолетних, которые предоставляют пошаговую и доступную информацию пользователям:

1) Информирование о правилах подготовки к инструментальным и лабораторным методам исследования.

2) Информирование о видах и условиях получения медицинской помощи в амбулаторных условиях.

3) Возможные варианты для записи на прием к врачу-педиатру участковому.

4) Расписание работы подразделений и врачей детской поликлиники.

5) Таргетированная рассылка информации пользователям.

Основные конкурентные преимущества с прямыми и косвенными аналогами:

1) Индивидуальный подход к каждой МО.

2) Возможность масштабирования скрипт-диалога для каждой МО.

3) Кроссплатформенность, реализация на разных онлайн платформах: мобильное приложение, сайт, мессенджеры.

4) Повышение информированности законных представителей, использующих данный продукт.

5) Не собирает личные данные и не является медицинским изделием.

Развитие проекта:

1. Выигран грант Фонд содействия инновациям “Студенческий Стартап”
2. Пилотирование проекта на базе ГАУЗ ТО Городская поликлиника № 5 по адресу Вьюжная, 6а
3. Естественный рост пользователей продуктом на октябрь составляет 442 участника. Пользователи самостоятельно распространяют данный продукт, что показывает его востребованность и заинтересованность среди законных представителей несовершеннолетних.
4. Дорожная карта: наполнение теоретической информацией (информация о вакцинах, профилактике заболеваний, здоровом образе жизни)
5. Запуск проекта в других МО г. Тюмени.

Научно-технологический задел: на сегодня проведено исследование с количеством 446 респондентов, на основании исследования опубликовано 4 публикации, 3 выступления на научных конференциях, получено свидетельство на программу ЭВМ. Реализован первый прототип совместно с сотрудниками вуза ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России и руководством медицинской организации ГАУЗ ТО Городская Поликлиника № 5 в виде чат-бота в Telegram с заложенным диалогом о работе МО. На данном этапе проведено исследование с фокус-группой в количестве 80 человек с тестированием первого прототипа.

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день сохраняется тенденция к повышению пользовательского спроса на использование электронных ресурсов в разных сферах нашей жизни, отмечается рост пользователей сайтов, мессенджеров, мобильных приложений и электронных гаджетов. На октябрь 2023 года рост пользователей естественным путем, когда законные представители делятся продуктом между собой, составляет 442 человека. Что говорит о востребованности и заинтересованности пользователей. Мы также отмечаем самые посещаемые разделы: как записаться к врачу-педиатру, узнать ФИО участкового врача-педиатра, получить справку в детский сад/школу. Данный проект не является конкурентом приложений ГосУслуги или мобильных приложений для записи на прием, а лишь дополняет их, увеличивая процент осведомленности законных представителей о работе своей Городской поликлиники. Электронный ассистент создан на основе научных исследований благодаря тесному взаимодействию с представителями практического здравоохранения и увлеченной работе команды, в которую вошли студенты вуза. Объединение науки, практики и технологии – залог успеха современных медицинских проектов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Современная медицинская организация: тренды, стратегии, проекты / М. А. Акберов, А. Г. Андоверова, Е. В. Ануфриева [и др.]. – Тюмень : РИЦ «Айвекс», 2022. – 312 с. – ISBN 978-5-906603-61-6.
2. Перспективные способы информирования законных представителей несовершеннолетних при оказании первичной медико-санитарной помощи детскому населению / Ю. С. Решетникова, Н. С. Брынза, А. М. Смилянин [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2023. – Т. 24, № 3(115). – С. 123-128. – DOI 10.36361/18148999_2023_24_3_123. – EDN QLBNBB.
3. Профиль пациента, готового к использованию цифровых технологий и методов искусственного интеллекта при получении медицинской помощи / Ю. С. Решетникова,

О. В. Шарапова, А. Л. Каткова [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2022. – Т. 66, № 1. – С. 20-26. – DOI 10.47470/0044-197X-2022-66-1-20-26.

4. Жуйкова П. В., Зямилова А. И., Попова Н. М. Анализ удовлетворенности родителей качеством медицинской помощи детям в поликлинике //Международный студенческий научный вестник. – 2016. – №. 2. – С. 42-42.
5. Система доприемного информирования пациента в работе поликлиники онкологического центра / П. Б. Зотов, А. Ю. Кудряков, В. Ю. Зуев, В. Н. Ощепков // Медицинский альянс. – 2018. – № 2. – С. 69–72.
6. Кустова, И.А. Совершенствование системы организации работы поликлиники посредством повышения уровня качества и доступности медицинских услуг. / И.А. Кустова, А.Ю. Валерьевна // Проблемы развития современного общества. – 2021. – № 2. – С.434–439.
7. Полноценное информирование пациентов и современное следование международным рекомендациям: формальность или строгая необходимость при ДГПЖ? / С. Б. Оччархаджиев, А. Б. Оччархаджиева, М. Б. Оччархаджиева [и др.] // Вестник КНИИ РАН. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – № 2(10). – С. 142–148. – DOI 10.34824/VKNIIRAN.2022.10.2.016.
8. Куликов, О. В. Информирование пациента - важная составляющая процесса обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности / О. В. Куликов, Е. В. Шеппли // Менеджмент качества в медицине. – 2018. – № 2. – С. 34–38.
9. Суслин, С.А. Удовлетворенность пациентов оказанием медицинской помощи в амбулаторных условиях / С.А.Суслин, П.В.Тимяшев, С.Х. Садреева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. - № 3. – С. 728–751.
10. Зотов, П. Б. Система доприёмного информирования пациента / П. Б. Зотов, Е. П. Зотова // Академический журнал Западной Сибири. – 2018. – Т. 14, № 1(72). – С. 66–68.

РАЗРАБОТКА ИНТЕРАКТИВНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ BESTVITAKIDS ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ В ИГРОВОЙ ФОРМЕ

Организация: ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Соболева О.М., Никитина С.Н., Немкова Е.А., Елисеева К.Д., Жеребцов А.И., Попов Д.М.

ВВЕДЕНИЕ

По данным исследования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 80% (85% девочек и 78% мальчиков) детей школьного возраста во всем мире имеют уровень физической активности ниже рекомендуемого. По итогам проведенных анализов было установлено, что в России в период 2001-2016 годов распространенность малоподвижного образа жизни несколько увеличилась среди мальчиков с 79% до 81%, у девочек практически не изменилась [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 году 155 миллионов детей в возрасте до 5 лет страдали задержкой роста, а 41 миллион имели избыточный вес или страдали ожирением [2].

В России распространенность недостатка веса у детей и подростков в возрасте 5-18 лет в последние десятилетия снижается, в то время как распространенность избыточной массы тела и ожирения, напротив, увеличивается с каждым годом [3,4].

Актуальность. Крайне важно беречь свое здоровье с детства. Но мало кто интересуется своим здоровьем, будучи еще ребенком. Средства массовой информации помогут охватить большее количество людей и способствовать распространению здорового образа жизни.

Научная новизна исследования. В настоящее время на рынке есть разнообразные приложения, призванные сформировать приверженность к здоровому образу жизни. Но большая их часть разработана для взрослых, активно интересующихся данной проблемой, – следовательно, у них и так есть мотивация вести такой образ жизни, приложение им только помогает сделать это и систематизирует усилия. Наше же приложение BestVitaKids призвано незаметно и без громких лозунгов, с помощью маленьких ежедневных заданий и конкурсов, открыть мир здорового образа жизни для ребенка и подростка, сформировать его интерес и желание поддерживать такой образ жизни постоянно.

Имеющиеся в настоящее время приложения, как правило, узко специализированы – например, для поддержания оптимального водного баланса, для правильного питания, фитнес-планинги, для занятий определенными видами физической активности (бег, велосипедная езда, ходьба и т.д.), для медитации, расслабления и проч. Наше же приложение BestVitaKids будет интегративным и комплексным, т.е. будет сочетать все эти и многие другие аспекты здорового образа жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание приложения BestVitaKids позволит детям стать осознанными и ответственными в отношении своего здоровья. Они смогут отслеживать свою физическую активность, получать полезные советы и информацию, играть и соревноваться с друзьями и игроками по всей России. Все это сделает процесс заботы о здоровье не только полезным, но и интересным и захватывающим. А родители смогут отслеживать негативное влияние на здоровье своих детей.

Таким образом, наше приложение представляет собой инновационный и увлекательный подход к формированию здорового образа жизни среди детей. Мы уверены, что такой подход поможет повысить уровень физической активности среди детей и тем самым улучшить их здоровье и благополучие.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Guthold R. et al. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1· 6 million participants // The Lancet Child & Adolescent Health. – 2020. – Т. 4. – №. 1. – P. 23-35.
2. World Health Organization (WHO) Fact sheets - Malnutrition. 2021. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition
3. Rodriguez-Martinez A. et al. Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants // The Lancet. – 2020. – Т. 396. – №. 10261. – P. 1511-1524.
4. Abarca-Gómez L. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults // The lancet. – 2017. – Т. 390. – №. 10113. – P. 2627-2642.
5. Щелкановцев В. А., Маюрникова Л. А., Зинчук С. Ф. Оценка стереотипов питания школьников и студентов города Кемерово // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2007. – Т. 22. – №. 1. – С. 58-61.
6. Кучма В. Р. Шесть десятилетий научного поиска в гигиене детей и подростков // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98. – №. 5. – С. 573-580.

РАЗРАБОТКА ПО ДЛЯ ПОМОЩИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ПРИ НАРУШЕНИИ ОБМЕНА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ

Организации: Министерство здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Соколов Ф.С.[1], Крихели Н. И.[2], Клижов И.В., Заборовский А.В.

1. Руководитель проекта, преподаватель кафедры фармакологии;
2. Проректор, доктор медицинских наук, профессор;
3. Заместитель начальника управления цифрового развития и информационных технологий;
4. Заведующий кафедрой фармакологии, доктор медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Микроэлементы – это биологически активные вещества, которые необходимы для поддержания нормальной жизнедеятельности человеческого организма. В последнее время у населения, а в особенности у спортсменов, наблюдается дефицит содержания микроэлементов, что может привести к нарушению функциональных процессов в организме и понижению результативности тренировок и соревнований.

Для поддержания оптимального содержания микроэлементов необходимо следить за правильным питанием и учитывать индивидуальные потребности каждого человека. Оптимальное содержание микроэлементов зависит от возраста, пола, физической активности и других факторов.

Несбалансированное питание, физическая нагрузка и другие факторы могут привести к дефициту содержания микроэлементов. Это может привести к нарушению метаболических процессов, снижению иммунитета и повышенной утомляемости. К примеру, низкое содержание железа может привести к тяжелым заболеваниям, таким как анемия с последующими осложнениями.

Коррекция содержания микроэлементов может осуществляться различными способами. В первую очередь, следует корректировать питание, включая продукты, богатые микроэлементами. Кроме того, можно использовать витаминно-минеральные комплексы и добавки, которые помогут поддерживать оптимальное содержание микроэлементов в организме. Каждая диета должна быть индивидуально подобрана с учетом множества факторов, таких как физическая активность, индекс массы тела, пол, возраст, содержание витаминов и минералов в крови.

В целом дефицит содержания микроэлементов может привести к серьезным проблемам со здоровьем и понижению физической и умственной активности. Поэтому необходимо следить за питанием и обеспечивать организм необходимыми микроэлементами для поддержания нормальной жизнедеятельности.

В настоящий момент существует множество диет, направленных на достижение определенной цели, но индивидуальную диету возможно получить лишь на приеме у врача диетолога. Это довольно дорогостоящая процедура, которая также требует больших временных

затрат. На рынке программного обеспечения существуют приложения, способные фиксировать объемы потребления продуктов, физическую активность и согласно выбранной цели рекомендовать диету из заранее внесенного списка готовых рекомендаций. Но на сегодняшний день, не существует программы, которая смогла бы, проанализировав все внесенные данные и выбрав продукты основываясь на калорийности, усвояемости и содержания микроэлементов, составить рекомендации по индивидуально подобранной диете.

Нарушения минерального обмена являются причиной многочисленных заболеваний и нарушения функций организма. Это может проявляться в развитии ряда заболеваний ССС, сахарного диабета, ожирения и других патологических состояний. Также не стоит забывать о том, что МЭ статус организма может находить свое отражение в состоянии твердых тканей зубов. Для мониторинга МЭ состава организма обычно сдают кровь, волосы или фрагменты ногтей. Кроме того, возможно использование слюнной жидкости, что является самым малоинвазивным способом получения биологического субстрата пациента.

Причины нарушения обмена МЭ:

- Гиподинамия, связанная с малоподвижным, сидячим образом жизни
- Не рациональное питание
- Вредные привычки
- Повышенные физические нагрузки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш обновленный метод формирования рекомендаций по питанию и созданные алгоритмы, предназначенные для учета и анализа индивидуальных особенностей пациента, представляют собой инновационный подход, целью которого является улучшение общего состояния здоровья населения и сокращение риска развития различных заболеваний. Разработанное нами программное обеспечение позволит реализовать глубокое понимание потребностей и индивидуальной реакции каждого пациента на различные пищевые продукты и компоненты, мы стремимся предоставить обоснованные и персонализированные рекомендации по выбору и составлению рационального питания. Использование разработанных алгоритмов, включающих в себя оценку особенности пациента, физиологические характеристики и хронические заболевания, позволяет учитывать и анализировать множество факторов, относящихся к здоровью и потребностям каждого индивида. Таким образом, мы стремимся к оптимальной работе процессов организма, предупреждению и минимизации факторов, которые могут привести к развитию различных заболеваний, и достижению оптимального здоровья каждого члена общества.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a sys-tematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet, 388, 1545–1602.
2. Буданова Е.И., Богомолов А.В. // Характеристика качества жизни и здоровья военнослужащих-контрактников – Гигиена и санитария 2016; 95 (7) – С. 627 - 632
3. Цалоева М.Р. с соавт. 2013 Взаимосвязь витаминно-минерального статуса и физической работоспособности лиц V группы интенсивности труда // Пищевая промышленность 2/2013

4. Kontorshchikova K.N., Tikhomirova Y.R., Ovchinnikov A.N., Kolegova T.I., Churkina N.N., Kuznetsova S.Y., Krylov V.N. Показатели свободнорадикального окисления — маркеры функционального состояния спортсменов // СТМ 2017; 9(3): 82–86
5. Буданова Е.И., Богомолов А.В. Характеристика качества жизни и здоровья военнослужащих-контрактников // Гигиена и санитария 2016; 95 (7) – С. 627 - 632
6. Телегин В.А. с соавт. 2007, Экспертная токсиколого-гигиеническая характеристика оксиэтилированного ксилита марки Л-655-2-100 // ЗНиСО №1/166, стр 26-30
7. Canavan et Al // Plants People Planet. 2019; 1:119–128
8. Lenhart, A.; Chey, W.D. A Systematic Review of the Effects of Polyols on Gastrointestinal Health and IrritableBowel Syndrome // Adv. Nutr. 2017, 8, 587–596.
9. Qamar Z et al 2017 Influence of trace elements on dental enamel properties: A review // Journal of the Pakistan Medical Association. 2017; 67(1):116-120

ПРОЕКТ РАЗРАБОТКИ ПРАОГРАММЫ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ЛИЦАМ С ЛЕГКИМИ И УМЕРЕННЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ «АЙТА»

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет»

Проектная команда: Солодухин А.В.[1], Варич Л.А., Серый А.В., Брюханов Я.И., Жихарев А.Ю., Балахнина Е.Ю.

1. Кандидат психологических наук

ВВЕДЕНИЕ

Нейроинфекции представляют собой группу инфекционных заболеваний, возбудитель которых локализован в нервной ткани и вызывает воспаление головного мозга или его оболочек, спинного мозга и периферических нервов. Это целый раздел достаточно распространенных неврологических патологий (более 42% от общей статистики). Причинами нейроинфекции могут стать вирусы, бактерии, грибы, простейшие. В основном это происходит при воспалении оболочек головного и спинного мозга (менингит), поражение вещества головного мозга (энцефалит) и спинного мозга (миелит). Появление подобных причин, которые относятся к вышеуказанным воспалениям, происходит из-за широкого распространения вирусной инфекции нервной системы, высокого сопротивления организма при появлении бактериальных и вирусных веществ к химиопрепаратам, а также из-за появления вирусно-бактериальных, вирусно-вирусных и вирусно-грибковых носителей. Как отмечают специалисты, существует более 85 вирусов, способных поражать центральную нервную систему человека.

Одним из распространенных осложнений после перенесенной нейроинфекции является когнитивная дисфункция, диагностика и профилактика которой является приоритетной задачей не только отечественного здравоохранения, но и медицины всего мира. Особенно критично сказывается это на людях старшего поколения, так как с возрастом происходит постепенное снижение нейропластичности, из-за чего воздействия нейроинфекции на мозговые структуры приводит к более сильным нарушениям.

В настоящее время в России масштабные исследования по психологической оценке эффективности программ когнитивной реабилитации у лиц, перенесших нейроинфекции, до сих пор не проводились. До сих пор нет четких критериев для выбора и применения программ когнитивной реабилитации, в результате чего возникает сложность поиска наиболее эффективного психокоррекционного тренинга среди множества представленных на отечественном рынке. Для решения данной проблемы в рамках проведения проекта будет проведен теоретический анализ особенностей когнитивной, поведенческой и психоэмоциональной сферы у лиц с постинфекционными когнитивными нарушениями (на примере COVID-19) или имеющих осложнения после иных инфекционных заболеваний (энцефалиты, менингиты), изучены методологические подходы к психологической диагностике и коррекции их когнитивной сферы. На основе полученных данных с использованием компьютерных технологий будут выявлены особенности, позволяющие типологизировать характеристики их когнитивной дисфункции, и разработана персонифицированная компьютерная программа

клинико-психологической диагностики и коррекции когнитивных нарушений легкой и умеренной степени выраженности.

Целью проекта является выявление индивидуально-психологических особенностей, обуславливающих характер когнитивной дисфункции у лиц, перенесших нейровирусные инфекции, и разработка, с дальнейшей верификацией, персонифицированной компьютерной программы для клинико-психологической диагностики и коррекции когнитивных нарушений легкой и умеренной степени выраженности.

Научная новизна проекта определяется уникальностью комплексного клинико-психологического подхода к исследованию когнитивных нарушений у лиц, перенесших нейровирусную инфекцию; определением критериев тяжести и персонифицированным подходом к восстановлению когнитивных функций; выявлением комплекса психофизиологических факторов, условий и механизмов, определяющих реабилитационный потенциал у лиц, перенесших нейровирусную инфекцию.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Когнитивные нарушения легкой и умеренной степени выраженности проявляются снижением процессов получения, переработки и анализа информации в результате различных патологических процессов больших полушарий головного мозга. Существует потенциальная возможность спонтанного восстановления когнитивных функций, однако значительную роль при их восстановлении играют программы когнитивной реабилитации, которые ускоряют этот процесс и помогают пациенту адаптироваться к новым условиям жизни. При анализе зарубежных исследований по оценке влияния когнитивных программ на восстановление когнитивных функций было выяснено, что занятия в большинстве случаев проводятся с пациентами, которые имеют легкие и умеренные когнитивные нарушения. В редких случаях в программы когнитивных тренировок включают пациентов с легкой деменцией. По результатам исследований были зафиксированы значительные улучшения когнитивных функций у пациентов с легким когнитивным дефицитом, и незначительная динамика восстановления когнитивных функций присутствовала в группах пациентов с умеренными когнитивными нарушениями.

На сегодняшний день в России существует ряд программ для русскоязычных и иностранных пользователей, направленных на тренировку когнитивных функций, среди которых наиболее известны Викиум, CogniFit, Memorado, NeuroNation. Однако среди представленного ряда отсутствуют программы, ставящих своей целью не просто тренировку, но и реабилитацию когнитивных функций с учетом специфики повреждений мозга после перенесенной нейровирусной инфекции, а также индивидуально-психологический особенностей самого пострадавшего от инфекции человека. Отсутствуют четкие критерии для выбора и применения программ когнитивной реабилитации у лиц, страдающих когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени выраженности после перенесенной нейровирусной инфекции, что указывает на новизну и актуальность настоящего исследования. Разработанная компьютерная программа будет учитывать специфику данного инфекционного заболевания и предложит пациенту комплексный и персонифицированный подход. Также достоинством является учет психологического состояния пациента и возможные риски его психической дезадаптации.

План работы по реализации проекта включает:

1. Изучение медицинской, психофизиологической и психологической литературы по проблеме исследования (1 квартал 2024 г.).

2. Разработка комплекса методов для скрининговой оценки когнитивного и психоэмоционального статуса, включающего оценку когнитивных функций, психофизиологических показателей (PFK), ЭЭГ, уровня маркера нейротрофического фактора головного мозга для персонифицированного подхода к диагностике лиц, страдающих легкими и умеренными когнитивными нарушениями (2 квартал 2024 г.).

3. Доработка модели диагностического комплекса для оценки когнитивных нарушений у лиц, перенесших нейровирусную инфекцию (3 квартал 2024 г.).

4. Разработка компьютерной программы для коррекции когнитивных нарушений легкой и умеренной степени выраженности после перенесенной нейровирусной инфекции.

Для изучения и оценки клинико-психологических особенностей когнитивной сферы у лиц, страдающих когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени выраженности после перенесенной нейровирусной инфекции, будут использованы следующие методики:

1. Специально разработанная анкета для оценки общего клинико-психологического состояния лиц, страдающих когнитивными нарушениями.

2. Для скрининговой оценки состояния когнитивных функций – шкала оценки когнитивных функций Mini-mental state Examination (MMSE).

3. Компьютеризированный психофизиологический диагностический комплекс «PFK», в который войдут следующие методики:

А) Сложная зрительно-моторная реакция – правой и левой рук испытуемый оценивает в условиях выбора два из трех предъявляемых (цветовых) сигнала – красного, желтого и зеленого. Оценка красного сигнала производится правой рукой, зеленого цвета – левой рукой, а на сигналы желтого цвета испытуемый никаких действий не предпринимает. Происходит регистрация минимальной и средней экспозиции, количества пройденных сигналов (всего 30) и количества совершенных ошибок. Показатель экспозиции здорового человека – 400-425 мс. Увеличение среднего латентного периода реакции и количества ошибок при повторных исследованиях свидетельствует об ухудшении функционального состояния центральной нервной системы.

Б) Уровень функциональной подвижности нервных процессов оценивается при работе в режиме «обратной связи», то есть длительность экспозиции предъявляемого испытуемому сигнала изменяется автоматически в зависимости от характера ответных реакций: после каждого правильного ответа экспозиция следующего сигнала уменьшается на 20 мс, а после неправильного – наоборот увеличивается на 20 мс. Диапазон колебаний экспозиции сигнала при работе испытуемого находится в пределах 200-900 мс. Всего предъявляется 120 сигналов разных цветов – красного, желтого и зеленого. Последовательность предъявления носит рандомизированный характер при сохранении равного количества сигналов каждого цвета. При анализе результатов оценивается количество пройденных сигналов, время выхода на минимальную экспозицию, минимальное значение экспозиции сигнала, средняя экспозиция, количество совершенных ошибок и количество пропущенных сигналов. Увеличение количества ошибок и пропущенных сигналов при повторных исследованиях указывает на нарушение подвижности нервных процессов.

В) Объем внимания. На экране перед испытуемым появляется расчерченное поле размером 4*4 клетки. При тестировании на клетках поля в случайном порядке появляются «крестики», расположение которых испытуемый должен запомнить. После их исчезновения испытуемому необходимо кнопкой мышки отметить те места поля, где появились и пропали «крестики». Сначала для запоминания предъявляются два стимула, при каждом последующем предъявлении их количество увеличивается (до 12-ти).

Г) Корректурная проба Бурдона или распределение внимания применяется для оценки произвольного внимания. На экране компьютера испытуемому предъявляется буквенная таблица с рядами расположенных в случайном порядке букв. Испытуемому дается инструкция выделять нажатием на клавишу определенные буквы, например А-М-К-З. При анализе результатов оценивается количество просмотренных знаков, время выполнения и количество пропущенных букв. Важными показателями являются врабатываемость и истощаемость внимания, которые оцениваются в начале и конце теста, то есть на 1-й и 4-й минутах соответственно. Длительность прохождения – 4 минуты. Снижение количества обработанных сигналов на 1-й минуте при повторном тестировании указывает об ухудшении врабатываемости, на 4-й минуте – о повышении истощаемости внимания.

Д) Тест «Запоминание 10 чисел». На экране последовательно предъявляется 10 различных чисел, которые испытуемый должен запомнить и воспроизвести вслух в любом порядке. Уменьшение количества запомненных чисел свидетельствует об ухудшении процессов кратковременной символьной памяти.

Е) Тест «Запоминание 10 слогов». На экране последовательно показывается 10 бессмысленных трехзначных слогов, которые испытуемый должен запомнить и воспроизвести вслух в любом порядке. Снижение количества запомненных слогов указывает на ухудшение процессов восприятия и запоминания бессмысленной информации.

Ж) Тест «Запоминание 10 слов». На экране последовательно предъявляется 10 случайных слов, которые испытуемый должен запомнить и воспроизвести в любом порядке. Снижение количества запомненных слов указывает на ухудшение процессов кратковременной словесно-логической памяти.

З) Ассоциативная память. Методика предполагает запоминание и последующее воспроизведение 15 слов, имеющих смысловые связи.

И) Работоспособность головного мозга оценивается при работе в режиме «обратной связи», то есть длительность экспозиции предъявляемого испытуемому сигнала изменяется автоматически в зависимости от характера ответных реакций. При показе на экране сигнала красного цвета испытуемому нужно как можно быстрее нажать правой рукой правую кнопку. При предъявлении сигнала зеленого цвета – нажать левой рукой левую кнопку. В случае неправильного нажатия работа не прекращается. Показателем сохранности силы нервных процессов является стабильное удержание одного уровня скорости реакции на протяжении всего времени исследования с помощью данного теста. При анализе результатов оценивается минимальная и средняя экспозиция, количество совершенных ошибок, количество пропущенных сигналов. Увеличение количества ошибок и пропущенных сигналов при повторных исследованиях указывает на снижение силы нервных процессов.

1. ЭЭГ-обследование с использованием энцефалографа EEGO 32 RT с 32 стандартными отведениями по полной системе 10-20 Джаспера: 13 симметричных (Fp1–2, F3–4, F7–8, FC1–2, FC5–6, C3-4, T7–8, CP1–2, CP5–6, P3-4, P7–8, O1-2, M1-2) и 6 центральных (Fpz, Fz, Cz, Pz, POz, Oz) с заземляющим электродом в области AFz и референтным электродом в области CPz. ЭЭГ снимается в полосе частот от 0 до 1023 Гц с частотой дискретизации 2048 Гц. Фоновая ЭЭГ снимается в зависимости от дальнейшего выполнения заданий либо с открытыми, либо с закрытыми глазами. Далее проводится расчет показателей спектральной мощности и когерентности. Выявление индивидуальной альфа-частоты и ее модуляции (спектров огибающей).

2. Маркер нейротрофического фактора головного мозга - brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

Определение уровня нейротрофического фактора головного мозга будет проводится с помощью сэндвич-ИФА, оптимизированного для BDNF в слюне.

ОПИСАНИЕ ПРОГРАММЫ «АЙТА» ДЛЯ ПСИХОКОРРЕКЦИОННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ НЕЙРОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Основным содержанием программы «Айта» для психокоррекционного восстановления является набор упражнений, способствующих восстановлению когнитивных функций у лиц, перенесших нейровирусные инфекции, а также направленных на оказание персонифицированной психологической помощи при наличии сопутствующих психоэмоциональных нарушений.

Для осуществления реабилитации, тренировки и оказания психологической помощи структура базы данных «Айта» разделена на три раздела и три уровня сложности. Уровни сложности представлены в виде лёгкого, умеренного и сложного – для плавного перехода под требования пациента и с возможностью закреплять вновь приобретённые навыки на комфортном для него уровне. Подобное деление связано с повышенной утомляемостью и рассеянностью внимания у людей на восстановительном этапе после перенесенной нейровирусной инфекции.

За реабилитацию и тренировку когнитивных нарушений отвечает первый блок, состоящий из ряда упражнений различной сложности. Суть второго блока состоит в тестировании психоэмоционального состояния человека и выдаче рекомендаций психологического характера в соответствии с выявленным нарушением. При необходимости индивидуальной консультации в структуру третьего блока будет включен чат с медицинским психологом.

Структура программы включает следующие разделы.

Анкетная часть – содержит общую информацию о пациенте и его социальном статусе.

Первый раздел – «Игровая психокоррекционная платформа для тренировки (восстановления) когнитивных функций» – состоит из уровней:

- легкий уровень – психокоррекционные упражнения, представленные элементами простого выбора (не более 2х стимулов на экране);
- умеренный уровень – психокоррекционные упражнения, представленные элементами сложного выбора (2 и более стимула на экране);
- сложный уровень – психокоррекционные упражнения, представленные элементами сложного семантического выбора (требуется анализ семантических категорий для выбора правильного варианта ответа).

Второй раздел – «Психоэмоциональное тестирование и рекомендации» – включает ряд психологических тестов и персонифицированных рекомендаций для профилактики сопутствующих психологических расстройств.

Третий раздел – «Чат с психологом».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения исследования и разработки программы «Айта» будут получены новые знания, которые позволят уточнить характер проявлений когнитивной дисфункции у лиц, перенесших нейровирусную инфекцию, и систематизирован характер индивидуально-психологические особенностей их восстановления. Будет определен индивидуально-психологических потенциал восстановления когнитивных функций у лиц, перенесших нейровирусную инфекцию. Полученные данные позволят в дальнейшем расширить спектр эффективных методологических подходов к созданию персонифицированных компьютерных программ по психологической реабилитации когнитивной сферы.

Учитывая высокую распространенности нарушений когнитивной сферы после перенесенной нейровирусной инфекции как в российской, так и зарубежной популяции, результаты будут соответствовать мировому уровню и представят интерес для мировой науки. Кроме того, результаты проекта могут быть использованы в практическом здравоохранении для уточнения реабилитационного потенциала и компенсаторных возможностей у пациентов, страдающих неврологическими и соматическими заболеваниями; для разработки новых психокоррекционных, реабилитационных программ, а также рекомендаций по сопровождению людей, имеющих когнитивные нарушения различной степени выраженности (от легких нарушений до деменции).

Ожидаемые научные результаты:

1. Проведена комплексная скрининговая диагностика, выявлены индивидуальные клинико-психологические и психофизиологические особенности, определяющие характер протекания когнитивных нарушений после перенесенной нейровирусной инфекции и/или имеющих осложнения после иных инфекционных заболеваний (энцефалиты, менингиты).
2. Верификация возможности применения метода ИФА для измерения уровня нейротрофического фактора головного мозга в слюне.
3. Разработана компьютерная программа для коррекции когнитивных нарушений легкой и умеренной степени выраженности после перенесенной после перенесенной нейровирусной инфекции и/или имеющих осложнения после иных инфекционных заболеваний (энцефалиты, менингиты).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. В.В. Захаров Повышение качества медицинской помощи пациентам с недементными когнитивными нарушениями. // Материалы I Российского конгресса «Управление качеством медицинской помощи и системой непрерывного образования медицинских работников», 34 (2009)
2. В.В. Захаров, Н.Н. Яхно Когнитивные нарушения в неврологической практике. // Материалы общероссийской конференции «Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах», 344 (2009)
3. О.В. Ерёмина, М.М. Петрова, С.В. Прокопенко, Н.В. Исаева, Д.С. Каскаева Когнитивные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца // Бюллетень сибирской медицины, 6, 48 (2014)
4. Bahar-Fuchs, L. Clare, B. Woods. Cognitive Training and Cognitive Rehabilitation for Persons with Mild to Moderate Dementia of the Alzheimer's or Vascular Type: A Review. Alzheimer's Research & Therapy 5 (2013)
5. R.C. Cassilhas, K.S. Lee, J. Fernandes Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. Neuroscience, 309 (2012)
6. E.V. Cyarto, N.T. Lautenschlager, P.M. Desmond Protocol for a randomized controlled trial evaluating the effect of physical activity on delaying the progression of white matter changes on MRI in older adults with memory complaints and mild cognitive impairment: the AIBL Active trial. BMC Psychiatry, 12 (2012)
7. K.I. Erickson, M.W. Voss., R.S. Prakash Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108, 3017 (2011)
8. L.S. Gagamatsu, T.C. Handy, C.L. Hsu, T. Liu-Ambrose Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment. Archives of Internal Medicine, 172, 666 (2012)
9. T. Liu-Ambrose, L.S. Nagamatsu, P. Graf, B.L. Beattie, M.C. Ashe, T.C. Handy Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. Archives of Internal Medicine, 170, 170 (2010)

WWW.EASYMED24.UZ – ОНЛАЙН МЕДИЦИНСКИЙ СЕРВИС

Организация: Министерство здравоохранения Республики Узбекистан «Самаркандский государственный медицинский университет»

Проектная команда: Ураков Ш.У.[1], Нортожиев Ж.М.[2], Турабов Н.Н.[3]

1. Кандидат технических наук, доцент;
2. Студент 4 курса;
3. Студент 4 курса.

ВВЕДЕНИЕ

Easymed24.uz – это сайт, который поможет найти и забронировать врачей и клиники в разных городах Узбекистана. Имеется возможность прочитать честные отзывы, сравнить цены и скидки, а также выбрать из множества медицинских услуг. Также можно записаться на прием онлайн на определенное время, не звоня в клинику. Easymed24.uz – это не только удобный способ найти нужного специалиста, но и надежный партнер для здоровья. На сайте есть возможность получить консультацию от квалифицированных врачей, узнать о последних новостях и советах по профилактике и лечению различных заболеваний, а также принять участие в интересных акциях и розыгрышах. Easymed24.uz работает только с проверенными и лицензированными клиниками, которые гарантируют качество и безопасность своих услуг. С Easymed24.uz можно быть уверенным, что ваше здоровье в хороших руках.

Многие люди испытывают трудности с поиском квалифицированных специалистов, доступных цен и удобного расписания. Судя по результатам веб-поиска, проблема поиска и бронирования врачей в Узбекистане актуальна для данной платформы, поскольку затрагивает многих потенциальных пользователей, нуждающихся в медицинской помощи. Согласно статистике, собранное на основе данных статистического комитета население Узбекистана составляет около 37 миллионов человек и около 82,7 тысячи врачей, что означает плотность 22,35 врачей на 1000 человек. Это ниже, чем плотность врачей в России и Европейском Союзе.

Easymed24.uz решает эти проблемы, предоставляя полную информацию о врачах, клиниках, услугах и ценах. Имеется возможность сравнивать разные варианты, читать отзывы других пациентов и выбирать то, что подходит вам лучше всего. Кроме того, можно онлайн записаться на прием и получить подтверждение по SMS или электронной почте. Easymed24.uz экономит время и деньги, делая жизнь проще и здоровее.

Сайт Easymed24.uz предназначен для поиска и записи на прием к врачам различных специальностей в городах России. Сайт работает по следующему механизму:

- Пользователь вводит свой город, желаемую специальность врача, дату и время приема.
- Сайт показывает список доступных врачей с их фотографиями, рейтингами, отзывами и ценами за прием.
- Пользователь выбирает подходящего врача и нажимает кнопку «Записаться на прием».
- Сайт перенаправляет пользователя на страницу оплаты, где он может выбрать способ оплаты (банковской картой, электронными деньгами или наличными при посещении врача).

- После успешной оплаты пользователь получает подтверждение записи на прием по электронной почте и смс.
- В день приема пользователь приходит к врачу и предъявляет свой паспорт и номер записи.
- После приема пользователь может оставить отзыв о враче на сайте и поставить ему оценку.

Сайт Easymed24.uz помогает пользователям экономить время и деньги, а также получать качественную медицинскую помощь от проверенных специалистов.



Рис 1. Начальный вид сайта.

Этапы развития





1.Генерирование и обсуждение новых идей для концепции продукта, основанных на потребностях клиентов, ценовых факторах и маркетинговых исследованиях.



2.Разработка и тестирование прототипа продукта с использованием гибких методов и обратной связи от потенциальных пользователей и партнеров.



3.Запуск и маркетинг продукта с использованием различных каналов и стратегий для охвата и привлечения целевой аудитории и повышения узнаваемости бренда.



5.Оценка и совершенствование продукта, использование анализа данных и отзывов пользователей для оценки производительности и удовлетворенности продуктом и внесения необходимых изменений или обновлений.



6.Расширение и масштабирование продукта, использование новых технологий и партнерских отношений для расширения охвата и функциональности продукта и выхода на новые рынки или сегменты.Это очень общие этапы, которые могут варьироваться в зависимости от конкретных функций и целей платформы.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРЕПОДАВАНИИ МАТЕМАТИКИ СТУДЕНТАМ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ИНТЕРЕСА К ПРЕДМЕТУ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проектная команда: Хаджилаева Ф.Д.[1]

1. Преподаватель ИКТ

ВВЕДЕНИЕ

Применение информационных технологий в процессе обучения – особые технологии, которые опираются на использование информатики и осуществляются посредством компьютеров и компьютерных технологий [1].

Персональный компьютер, как новейшее, современное, легкоусвояемое и доступное средство обучения студентов высшего медицинского учебного заведения, – важная индивидуальная особенность информационной технологии [2].

Преподаватели медицинского вуза, применяя в процессе объяснения материала компьютерные технологии, сетевое обеспечение, программные средства и предоставляя возможность студентам использовать на практических занятиях персональный компьютер, способствуют постепенному вступлению студентов с персональным компьютером в тесную связь, по характеру напоминающую взаимоотношение преподавателя со студентом в высшем медицинском учебном заведении. Это ведет к возрастанию эффективности усвоения материала студентами по предмету «Математика в медицине» в медицинском вузе и развитию заинтересованности, симпатии и любови студентов к этому предмету [3].

На данный момент в нашем образованном и интеллектуальном обществе наблюдается тенденция роста применения информационных технологий в процессах образования, преподавания, осмысления, а именно, при изучении такого сложного, но очень интересного предмета, как «Математика в медицине» в медицинском вузе. Следуя этому, преподавателям высшей математики необходимо регулярно повышать квалификационную категорию, посещать центры подготовки преподавателей высших учебных заведений, участвовать в конференциях регионального, всероссийского, международного уровней, безустанно любить свой предмет и быть готовым поделиться знаниями со своими прилежными студентами [9].

В процессе обучения и изучения предметов «Медицинская информатика» и «Математика в медицине» студент находит цепочку, связующую эти предметы воедино, тем самым применяя компьютер как базисный рабочий учебный инструмент исследования при изучении, обучении и решении математических задач и написании научно-исследовательских работ в сфере медицинской математики [13].

Данная методика, используемая в процессе изучения предмета «Математика в медицине», способствует формированию у студентов творческой активности, логического мышления, а также взаимодействию, согласованности и объединению научно-учебной и общественно-организационной деятельности преподавателя и студента данного медицинского вуза [19].

Характерной особенностью изучения предмета «Математика в медицине» посредством программного обеспечения является то, что студент имеет большую возможность многофункционального применения методических приложений, новейших информационных технологий, которые варьируют намного шире, нежели при изучении предметов других областей медицины, к примеру, таких как микробиология, гистология, патологическая анатомия, инфекционные болезни, поликлиническая терапия [27]. Основной причиной этого является то, что основу математического ядра составляют информационные технологии, которые тщательно и явно представляются для студентов медицинского вуза в процессе обучения и изучения предмета «Математика в медицине», а также при изучении физики, медицинской информатики посредством использования компьютерной технологии [15].

Взаимосвязанное и взаимозависимое изучение предметов «Математика в медицине» и «Медицинская информатика» вырабатывает у студентов предначертанную систему получения систематизированных знаний, практических и теоретических навыков, опыта и умений; влияет на достижение высокого уровня развития математического и клинического медицинского мышлений, а также способности к самообучению, самосовершенствованию, реализации поставленной мечты – стать хорошим врачом-специалистом [28].

Академиками и учеными на примерах многих поставленных исследований доказано, что изучение большинства математических разделов и тем с применением информационных технологий в разы эффективнее, доступнее, понятнее и интереснее для студентов, нежели без них [16].

Наиболее показательно можно отобразить значимость информационных технологий в преподавании предмета «Математика в медицине» в медицинском вузе на примере изучения темы «Математические функции в медицине», которую изучают студенты первого и второго курсов медицинского института [8].

Важно выделить особую методику преподавания, способствующую повышению заинтересованности студентов к предмету «Математика в медицине», посредством применения ассистентами кафедры компьютеров и компьютерного обеспечения в период преподавания своего предмета. Использование персонального компьютера с современным программным обеспечением необходимо в целях:

- использования дидактических пособий, руководств, методичек, материалов на парах предмета «Математика в медицине»;
- большей наглядности и доступности студентам в процессе изучаемого для них нового материала;
- применения специализированных медицинских программ в электронном формате непосредственно на протяжении текущей пары [12,13].

Имея в собственном распоряжении на протяжении пары под рукой компьютерную поддержку, преподаватель также имеет приоритетные для себя ряд особенностей:

- уменьшает диапазон потраченного времени на обучение студентов практическим навыкам;
- дает возможность уделить больше времени на решение задач и систем по новой объясненной теме;
- достичь хорошего темпа запоминания, понимания и работы студентов на протяжении всей пары;
- студент становится субъектом обучения, потому что ему требуется активно работать на паре;
- повышение интереса студентов медицинского вуза к предмету «Математика в медицине» [9].

Критерий полезности заключается в следующем: использование информационных технологий в преподавании математики студентам медицинского ВУЗа целесообразны, если они способствуют повышению интереса к предмету «Математика в медицине» обучающихся высшего медицинского заведения и получению высоких результатов по успеваемости студентов по данной дисциплине, какие невозможно было бы достичь, не используя информационных технологий [11].

Преподавание предмета «Математика в медицине» без компьютера, компьютерного обеспечения и современных вычислительных технологии доставляют студентам ряд неудобств, губит любовь к предмету, вызывает ряд психоэмоциональных перенапряжений и ряд вегетососудистых расстройств, при вычислении не самых легких уравнений высшей математики [31].

Актуальность моего проведенного исследования: невысокий уровень знаний преподавателей высшей математики в медицинских вузах в отношении применения информационных технологий как неотъемлемого инструмента в процессе преподавания и как фактор развития интереса студентов к предмету «Математика в медицине» [7].

Цель работы: определить роль информационных технологий в изучении предмета «Математика в медицине» в медицинском вузе, как фактор развития интереса к предмету и формирования у студентов углубленных знаний по информационным технологиям в медицине, способности верного выбора вычислительного инструментария для решения практических задач [14].

Объект исследования: применение информационных технологий, как эффективного инструмента обучения в процессе изучения предмета «Математика в медицине» в медицинском вузе при изучении темы «Математические функции в медицине» [6].

Задачи работы:

1. Изучить учебно-методическую литературу по программному материалу циклового предмета «Математика в медицине» в медицинском вузе.
2. Разработать методику решения базисных математических задач в медицине посредством применения ресурса «Единая коллекция цифровых образовательных ресурсов».
3. Обучить студентов медицинского вуза использовать ресурс «Единая коллекция цифровых образовательных ресурсов» размещенного на базе медицинского вуза Северо-Кавказской государственной академии, в процессе подготовки к Всероссийской научно-практической конференции.
4. Подвести итоги по окончании выполнения научно-практической работы: «Математический поиск резервов снижения частоты операции кесарева сечения, по классификации М. Робсона», путем применения необходимых математических формул, таблиц, графиков, чертежей и схем, как фактор развития интереса к предмету.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендуем направить внимание преподавательского коллектива, а в первую очередь, преподавателей высшей математики, трудящихся в высшем медицинском заведении, во время прохождения курсов повышения квалификации на необходимость поиска рационального пути модификации и формирования современной информационной культуры в традиционной их методике преподавания данного предмета.

Одним из самых важных моментов по совершенствованию информационной культуры в образовательной сфере, а именно, в процессе преподавания дисциплины «Математика в медицине» в медицинском вузе, является рациональное внедрение информатизации и ком-

пьютеризации в традиционный образовательный процесс, как фактор развития интереса к предмету.

В стержне построения современной программы по информатизации образовательного процесса преподавания элементов высшей математики в медицинском вузе, считаем, что особое место должно быть уделено информатизации образования как направления, связанного с информационной культурой человека.

Информационная культура человека, в свою очередь, подразумевает собой представление образовательного процесса наподобие «объекта» современной информации, где нужно модернизировать содержание методики подготовки будущих высококвалифицированных кадров высшей математики таким образом, чтобы молодые преподаватели владели стандартными общеобразовательными и профессиональными теоретическими знаниями и практическими навыками, а также имели возможность ориентироваться в информационной культуре.

Для того чтобы разрешить эту значимую проблему, сфере образования необходим высококвалифицированный преподаватель, владеющий в совершенстве целостной информационной культурой, включающий в свой состав: профессиональное обучение дисциплине «Математика в медицине» в медицинском вузе, неустанное развитие и высококлассное воспитание новых членов современного информационного общества.

Отметим и то, что 19 Генеральная конференция ЮНЕСКО в 2003 году определила современное образование, как «непрерывное образование», которое не обладает ограничениями ни во времени относительно поставленных сроков обучения, ни в пространстве относительно традиционных методик обучения. Оно связывает все направления деятельности и разнообразные ресурсы в области образования и искусно направляет их на достижение лаконичного единого развития допустимых способностей совершенствующейся личности и интенсивного процесса преобразования в обществе.

В процессе неустанного развития парадигмы непрерывного образования высококвалифицированных кадров дисциплины «Математика в медицине» в медицинском вузе, в структуре информатизации высшего медицинского заведения, целенаправленной на гармоничное формирование информационной культуры, необходимо выделить такие важные моменты, как:

- тщательно пересматривается, модифицируется и по-новому формируется тематическое планирование с элементами применения информационных технологий, занятий «Математика в медицине» в медицинском вузе;
- возрастает диапазон возможностей обучения преподавателей дисциплины «Математика в медицине» в медицинском вузе, посредством предоставления в полном объеме доступа к лекционному материалу и необходимым базовым обучающим программам многообразного лексического содержания, с помощью интенсивного применения передовых информационных, коммуникативных, компьютерных, виртуальных технологий и создания непрерывного потенциала в сферах научной и учебной информациями;
- разрабатываются, корректируются и используются новые методики преподавания дисциплины «Математика в медицине» в медицинском вузе с помощью рационального использования информационных технологий, системы непрерывного информационного обмена, способствующие доступному восприятию, осмыслению и применению лекционного материала на практических занятиях.

Считаем целесообразным, постепенно внедрять использование информационных технологий в процесс преподавания дисциплины «Математика в медицине» в медицинском вузе и предполагаем, что использование персонального компьютера на практическом заня-

тии данного предмета позволит студентам снять излишнее психоэмоциональное перенапряжение от большого потока сложно воспринимаемой информации.

Стоит отметить то, что механическое снижение психоэмоционального перенапряжения способствует сохранению нормального анатомического строения нервной ткани и ее физиологического функционирования.

Нейроны (нейроциты) – структурно-функциональный элемент нервной ткани, состоящий их тела нейрона, и отростков. Выделяют два базовых отростка – аксон и дендриты. Одна нервная клетка имеет 1 аксон и 2 дендрита. Аксон – это длинный отросток нервной ткани, собирающий, аккумулирующий и передающий нервный импульс (закодированную информацию), в тело последующего нейрона. Дендрит – это короткие отростки, отходящие от тела нейрона и передающие в неизмененном виде закодированную информацию в аксон, подходящий к телу последующего нейрона. Место прикрепления отростков к телу называется аксональным холмиком. Аксональный холмик – наиболее сильная область генерации нервного импульса. Переизбыток психоэмоционального состояния организма, излишняя выработка адреналина, перевозбуждение симпатической нервной системы, пагубно влияет на стандартную работу нервного волокна, приводящего к застою нервного импульса в определенном нервном синапсе, излишнего возбуждения определенных участков цепи нейронов. Регулярное перенапряжение нервной системы ведет к гибели нейронов, последняя способствует развитию патологических процессов, таких как атрофия участка тела, гемипарез, тетрапарез, гемиплегия, тетраплегия и прочее.

То есть использование информационных технологий в преподавании математики студентам медицинского вуза, ведет к сохранению здоровья студентов, упрощению понимания сложного материала дисциплины «Математика в медицине» в медицинском вузе, снимает излишнее психоэмоциональное перенапряжение, развивает любовь и уважение к этому предмету.

Следуем отметить, помимо построения схем усовершенствования образовательного процесса в сфере высшей математики в медицинском вузе с внедрением современных информационных технологий, для развития интереса студентов высшего медицинского заведения к данному предмету, необходимо учитывать ряд факторов, которые также значимо влияют на процесс внедрения ИКТ в образовательный процесс, а именно:

- слабое материально-техническое оснащение или отсутствие необходимого финансирования;
- недостаточная профессиональная и психологическая готовность сотрудников кафедры «Математика в медицине» к их применению.

Передовые интерактивные технологии постепенно входят в регулярный образовательный процесс высшего медицинского заведения.

Рациональное применение информационно-коммуникационных технологий преимущественно предоставляют больший диапазон возможностей использования специфической учебной информации по предмету «Математика в медицине», компактно сформированные красочные слайды мультимедийной презентации спонтанно активизируют познавательную деятельность студентов, увеличивают влияние изучаемого лекционного материала, содействуют более благоприятной подготовке студентов медицинского вуза к подготовке к практическим занятиям.

ВЫВОДЫ

Тщательно изучив и проанализировав специфическую педагогическую и научно-практическую литературу по предмету «Математика в медицине» в медицинском вузе, следует

вывод: в недостаточной степени разработаны методы рационального и уместного использования информационных технологий в преподавании математики студентам медицинского вуза, как фактор развития интереса к предмету.

Наблюдается возрастающая тенденция развития интереса студентов медицинского вуза к предмету «Математика в медицине» и улучшение их успеваемости по данному предмету, в процессе применения информационно-коммуникационных технологий на практических занятиях и в период написания творческой научно-практической работы, а именно:

- формируется увлекательная творческая информационно-образовательная среда в процессе дискуссии и написания научно-практической работы по предмету «Математика в медицине» в медицинском вузе, посредством интенсивного применения современных информационно-коммуникационных технологий, старательной дискуссионной практической работы в малых группах, достижения успеха и, в конечном счете, развития симпатии и интереса к данному предмету;
- интенсивно расширяются и прочно укрепляются межпредметные связи смежных предметов – «Математики в медицине» и «Медицинская информатика» с помощью транспозиционной интеграции предметных знаний в период выполнения творческих заданий;
- регулярно поддерживается творческая активность студентов медицинского вуза с применением информационно-коммуникационных технологий на практических и внеурочных занятиях предмета «Математика в медицине» - способствует развитию творческой активности учащихся высшего медицинского заведения и интереса к предмету.

Нами апробированы методы повышения интереса студентов медицинского вуза к дисциплине «Математика в медицине» с помощью написания научно-практической работы: «Математический поиск резервов снижения частоты операции кесарева сечения» в РГБЛПУ «Республиканский Перинатальный центр» Карачаево-Черкесской республики, за 2019 год по классификации Михаэля Робсона, путем применения необходимых математических формул, таблиц, графиков, чертежей и схем» как фактор развития интереса студентов медицинского вуза к предмету «Математика в медицине».

Подводя итоги по выполненной работе, мы можем сказать, что практически доказано возрастание интереса к предмету «Математика в медицине» студентов медицинского вуза Северо-Кавказской государственной академии через кропотливое выполнение научно-практической работы, а также предложенных заданий на практических занятиях с применением информационно-коммуникационных технологий.

Статистическая обработка и итоговый анализ результатов подтвердили эффективность использования информационно-коммуникационных технологий на лекционных и практических занятиях «Математика в медицине» в медицинском вузе преподавателем математики.

Применение преподавателем информационно-коммуникационных технологий на занятиях «Математика в медицине» предоставляет возможность повысить уровень творческой активности и учебной мотивации, качество знаний учащихся и развить интерес к данному предмету, что было доказано в нашей практической части работы.

Мы считаем, что наше исследование по работе показало значимость результатов в процесс обучения предмета «Математика в медицине» в медицинском вузе, но не исчерпывает содержания изучаемой проблемы.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Л.И. Горбунова. Использование информационных технологий в процессе обучения / Л.И. Горбунова, Е.А. Субботина, 2014г., №4, с.544-547.
2. Л.А. Драчук. Содействие формированию профессиональных компетенций у студентов медицинского ВУЗа в процессе преподавания естественнонаучных дисциплин / Л.А. Драчук, Т.Н. Шамаева // Педиатрический вестник Южного Урала, 2016г., № 2, с.28-34.
3. М.С. Шапиева. Использование информационных технологий при обучении в системе образования вуза / М.С. Шапиева. – 2015г., № 5, с.572-574.
4. Автоматизированные обучающие системы / Г.М. Цибульский, А.М. Кутьин, Е.И. Герасимова, В.А. Ерошин // Вестник красноярского гуманитарно-технологического университета «Математические методы и моделирование», 2015г., №33, с.267.
5. В.В. Колесов, М.Н. Романов. Математика для медицинских вузов: задачи с решениями: учебное пособие. Москва, 2016г., 320с.
6. В.А. Устинов, В.А. Углев. Структура электронного учебного // Информатика и образование, 2018г., №8, с.123.
7. А.Н. Ремизов. Медицинская и биологическая физика. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014 г., 648с.
8. И.С. Вяткина. Информационные технологии в преподавании математики // Актуальные проблемы обучения информатике в высшей и средней школе: материалы Всероссийской научно-практической конференции. Новосибирск: ООО «Немо-Пресс», 2017г., с.48.
9. В.Я. Гельман, А.А. Тихомирова. Статистический анализ медико-биологических данных в MS Excel: учебно-методическое пособие. С.-Петербург: СПбГПМУ, 2017г.,56с.
10. Е.Р. Пантелеев. Средство поддержки жизненного цикла web-обучения в инструментальном комплексе ГИПЕРТЕСТ 2.0 // Информационные технологии, 2017г., №2., с.39.
11. Ю.П. Сердюков, В.Я. Гельман, С.В. Ланько. Информационные технологии в преподавании физики в медицинском вузе // Медицинская физика. 2018г. № 2 (74)., с.74-81.
12. Б.С. Гершунский. Философия образования. - М., 2016., с.65.
13. В.Я. Гельман, Д.Ю. Белов, С.В. Ланько, Ю.П. Сердюков, А.А. Тихомирова. Проблемы преподавания информационных и коммуникационных технологий в медицинском последипломном образовании // Профилактическая и клиническая медицина. 2017г., №1 (50),с.18-25.
14. Т.Н. Тягунова. Философия компьютерного тестирования. - М.: МГУП, 2017г.,246с.
15. В.Я. Гельман, Н.М. Хмельницкая. Компетентностный подход в преподавании фундаментальных дисциплин в медицинском вузе // Образование и наука. 2017. № 4, с.33-46. DOI:10.17853/1994-5639-2016-4-33-46.
16. Э.Ф. Зеер. Психолого-дидактические конструкты качества профессионального образования // Образование и наука. - 2015г. - №2. - с. 37.
17. В.Я. Гельман. Проблемы преподавания математики в туристском вузе // Вестник НАТ. 2016г., №3 (15), с.61-64.
18. А.А. Пугачев. Высокоуровневое, специализированное программное обеспечение, пакет eCourse Publisher: [электронный ресурс] // URL: http://www.grnm.ru/ articles. html.

19. В.Я. Гельман. Преподавание естественнонаучных дисциплин в нетехнических вузах. Saarbrücken, Germany: Lambert Academic Publishing, 2015г.
20. И.В. Щербакова. Совершенствование обучения физике и математике студентов медицинских вузов // Наука и образование: современные тренды: коллективная монография / ред. О.Н. Широков. Чебоксары: Интерактив плюс, 2015г., выпуск 6, с.288-296.
21. И.Г. Жукова, М.Б. Сипливая, О.А. Шабалина. Концепция открытой адаптивной контрольно-обучающей системы на основе персонализации процесса обучения: [электронный ресурс] //URL: http://systech.miem.edu.ru/2014/n1/ Zhukova.htm.
22. Л.А. Драчук, Т.Н. Шамаева. Содействие формированию профессиональных компетенций у студентов медицинского вуза в процессе преподавания естественно-научных дисциплин // Педиатрический вестник Южного Урала. 2016г., № 2, с.28-34.
23. Н.А. Давыдова. Применение адаптивных интеллектуальных алгоритмов в процессе обучения // Новые информационные технологии в образовании: материалы международной научно-практической конференции: в двух частях - Екатеринбург, 2016г., ч.1., с.73-75.
24. В.И. Загвязинский, И.Н. Емельянова. Теория обучения и воспитания: учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования / под редакцией В. И. Загвязинского. М.: Academia, 2013г., 351с.
25. [Электронный ресурс]. www.inwent.ru/obrazovanie/283-plyusy-i-minusy-onlajn-obucheniya.
26. В.А. Углев, В.А. Устинов. Обучающее компьютерное тестирование, как инструмент управления индивидуализацией траектории обучения // Решетневские чтения: материалы XII международной научной конференции - Красноярск: Сибирский государственный аэрокосмический университет, 2014г. - с.364-366.
27. [Электронный ресурс]. www.inwent.ru/obrazovanie/283-plyusy-i-minusy-onlajn-obucheniya.
28. А.В. Дворецкая. Основные типы компьютерных средств обучения // Педагогические технологии, 2015г., №2.
29. Информационные технологии в процессе обучения. [Электронный ресурс]. http://www.griban.ru/blog/14-informacionnye-tehnologii-v-processe-obuchenija.html.
30. П.Ф. Анисимов. Новые информационные и образовательные технологии, как фактор модернизации учебного заведения // СПО, 2015г., №6., с.2.
31. Современные информационные технологии в образовании. [Электронный ресурс]. http://www.tribuna.ru/publications/informatsionnye-tekhnologii-v-obrazovanii.html.

РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ С ЦЕЛЬЮ МОНИТОРИНГА, РАЗВИТИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОМПЛАЕНСА ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Хобейш М.А.[1], Герасимчук Е.С.[2], Сорокин М.Ю.[3]

1. Младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами;

2. Младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами;

3. Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами, учёный секретарь.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения медикаментозного комплаенса и низкое качество терапевтического альянса являются острой медико-социальной проблемой, особенно в области психического здоровья [1]. Научные исследования последних лет направлены на изучение психосоциальных факторов, связанных с комплаентностью психиатрических пациентов, с целью совершенствования и персонализации методов психосоциальной реабилитации и развития и поддержания комплаентного поведения [2,3]. Современные тенденции доказательной медицины подтверждают эффективность применения телемедицинских технологий в ведении и организации самопомощи пациентов с хроническими заболеваниями. Так, психотерапевтические практики, реализованные посредством телемедицинских технологий и с применением мобильных приложений и WEB-сервисов, продемонстрировали свою эффективность. В то же время встает вопрос о приверженности конкретной цифровой технологии и определении факторов этой приверженности для разработки наиболее эффективных программ с таргетным полезным воздействием на пользователя технологии.

В научной литературе представлены данные, подтверждающие эффективность мобильных приложений в улучшении регулярности приема лекарственных средств [8,12,13], в том числе среди лиц с психическим расстройствами [8,10,11]. Имеются данные об увеличение медикаментозного комплаенса вследствие использования пациентами специализированных цифровых технологий, в частности мобильных приложений [11,12,13]. Кроме того, научные исследования подтверждают положительное влияние специализированных мобильных приложений на психоэмоциональное состояние пользователей [4,5,7,10-13,15] и улучшение клинической картины психического расстройства пациентов, применяющих цифровые технологии [5,7,8-11,15]. В то же время на сегодняшний день на российском рынке не представлено цифровых решений в области технологий, направленных на развитие комплаентности психиатрических пациентов, которое отвечало бы всем требованиям как пациента, так и врачей-специалистов и врачей-исследователей.

Научная новизна проекта заключается в комплексном научном подходе к разработке единого приложения, отвечающего критериям эффективности по трем направлениям, – для

Конечного пользователя (пациента), для Пользователя-администратора (врача-специалиста), для Аналитика данных (врач-исследователь). Впервые разрабатывается мобильное приложение, направленное на удаленный мониторинг поведения пациента в промежутках между амбулаторными консультациями, реализующее психосоциальное воздействие в формате цифрового решения и позволяющее формировать научные базы данных, другими словами, разрабатываемый продукт будет выполнять «профилактическую», «корректирующую (лечебную)» и «научно-исследовательскую» функции. Таким образом, благодаря интегративному подходу разрабатываемое приложение позволяет проводить дистанционный мониторинг комплаенса, усиление комплаентного поведения и мотивации к лечению благодаря внедрению системы вознаграждения в игровой форме и удобной системе напоминаний о необходимости принять лекарства, а также дает возможность дистанционного отслеживания актуального состояния пациента лечащим врачом и сбора данных для проведения математико-статистического анализа в рамках научных исследований с целью улучшения понимания феномена комплаенса и разработки более эффективных психосоциореабилитационных воздействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На текущем этапе проект находится в стадии активной разработки. Совместная работа врачей-психиатров, психотерапевтов, IT-специалистов позволит реализовать многогранность задуманного проекта и создать продукт, полезный для развития адаптивного поведения, связанного со здоровьем, способствующий поддержанию стабильных отношений врач–пациент и проведению будущих научных исследований, направленных на оптимизацию стратегий поддержания комплаентного поведения психиатрических пациентов. Таким образом, заявленный проект в будущем поспособствует решению острой медико-социальной проблемы нонкомплаенса среди пациентов с психическими расстройствами и позволит повысить качество оказываемой психиатрической помощи и самопомощи лиц с психическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Velligan D.I., Lam Y.W., Glahn D.C. et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. Schizophr Bull 2006; 32: 724–742.
2. Сорокин М. Ю., Лутова Н. Б., Вид В. Д. Роль подсистемы мотивации к лечению в общей структуре комплаенса у больных при проведении психофармакотерапии //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №. 4. – С. 32-36.
3. Лутова Н. Б. Комплаенс в психиатрии и подходы к его улучшению //Российский психиатрический журнал. – 2012. – №. 2. – С. 20-24.
4. Mobile app–based self-report questionnaires for the assessment and monitoring of bipolar disorder: systematic review //JMIR Formative Research. – 2021. – Т. 5. – №. 1. – С. e13770.
5. Ng M. M. et al. User engagement in mental health apps: a review of measurement, reporting, and validity //Psychiatric Services. – 2019. – Т. 70. – №. 7. – С. 538-544.
6. Parmenter B. et al. Measurement properties of smartphone approaches to assess physical activity in healthy young people: systematic review //JMIR mHealth and uHealth. – 2022. – Т. 10. – №. 10. – С. e39085.
7. McKay F. H. et al. Using health and well-being apps for behavior change: a systematic search and rating of apps //JMIR mHealth and uHealth. – 2019. – Т. 7. – №. 7. – С. e11926.

8. Zhao J., Freeman B., Li M. Can mobile phone apps influence people's health behavior change? An evidence review //Journal of medical Internet research. – 2016. – Т. 18. – №. 11. – С. e287.
9. Carter D. D. et al. Experiences of mobile health in promoting physical activity: A qualitative systematic review and meta-ethnography //PLoS One. – 2018. – Т. 13. – №. 12. – С. e0208759.
10. Myers A. et al. Evaluating commercially available mobile apps for depression self-management //AMIA Annual Symposium Proceedings. – American Medical Informatics Association, 2020. – Т. 2020. – С. 906.
11. Berry N. et al. Acceptability of interventions delivered online and through mobile phones for people who experience severe mental health problems: a systematic review //Journal of medical Internet research. – 2016. – Т. 18. – №. 5. – С. e121.
12. Snoswell C. L. et al. The clinical effectiveness of telehealth: a systematic review of meta-analyses from 2010 to 2019 //Journal of telemedicine and telecare. – 2023. – Т. 29. – №. 9. – С. 669-684.
13. Steinkamp J. M. et al. Technological interventions for medication adherence in adult mental health and substance use disorders: a systematic review //JMIR mental health. – 2019. – Т. 6. – №. 3. – С. e12493.
14. Jakob R. et al. Factors influencing adherence to mHealth apps for prevention or management of noncommunicable diseases: systematic review //Journal of Medical Internet Research. – 2022. – Т. 24. – №. 5. – С. e35371.
15. Tang Y. et al. The Effectiveness of Internet-Guided Self-help Interventions to Promote Physical Activity Among Individuals With Depression: Systematic Review //JMIR Mental Health. – 2022. – Т. 9. – №. 12. – С. e38049.

РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ АМБУЛАТОРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ И АЛГОРИТМЫ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ НИХ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проектная команда: Холодов А.А., Пьянзова Т.В.[1]

1. Доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проекта и современное состояние проблемы. В настоящее время организация противотуберкулезной помощи населению претерпевает существенные изменения. Национальная стратегия борьбы с туберкулезом в Российской Федерации включает в себя активизацию использования стационарзамещающих технологий и уменьшение доли стационарного лечения пациентов с туберкулезом. По прогнозам, данные изменения помогут повысить эффективность лечения, предотвратить социальную дезадаптацию пациентов, а также значительно снизить затраты на лечение [1].

Смещение вектора организационных решений в сторону амбулаторной химиотераапии требует решения новых проблем фтизиатрической службы, которые касаются контролируемости лечения, своевременного мониторинга нежелательных лекарственных явлений, доступа к круглосуточной консультационной поддержки пациентов фтизиатром, лечение пациентов отдаленных территорий [2]. Решение ряда представленных проблем становится достижимым при внедрении в практику цифровых технологий [3]. Яркими примерами цифровизации является разработка способа видеоконтролируемого лечения пациентов с туберкулезом и приложений-напоминаний о приеме противотуберкулезных препаратов [4, 5, 6]. Апробация данных цифровых решений доказала эффективность их применения при интеграции в лечебно-диагностический процесс организаций противотуберкулезной службы [7].

Несмотря на представленные достижения, ряд проблем при амбулаторном лечении пациентов с туберкулезом остаются нерешенными. Противотуберкулезная терапия всегда ассоциируется с высоким риском нежелательных лекарственных явлений: аллергических, гепатотоксических, диспептических, нейротоксических и др. [8]. Частота их развития при химиотерапии достигает 90% [9]. Побочные реакции на терапию, при отсутствии контроля, могут снижать эффективность лечения туберкулеза у пациентов, приверженность терапии, а также приводить к серьезным осложнениям и даже летальному исходу [10]. Методы коррекции нежелательных явлений регламентированы Федеральными клиническими рекомендациями [11]. Сочетание социальных особенностей пациентов, частого проживания их на удаленных от противотуберкулезных учреждений территориях, отсутствие круглосуточной связи с лечащим врачом требует информационной поддержки пациентов, а также удаленной алгоритмизации их действий при развитии нежелательных явлений [12].

Научная новизна заключается в создании не имеющего аналога мобильного онлайн-приложения для пациентов с туберкулезом, целью которого является удаленный кон-

троль за нежелательными лекарственными явлениями при лечении пациентов с туберкулезом, а также оказание алгоритмизированной помощи пациенту как в онлайн, так и оффлайн режиме.

Главной идеей проекта является разработка амбулаторного мобильного приложения для пациентов с туберкулезом, задачей которого является реализация возможности удаленного контроля за нежелательными явлениями при приеме противотуберкулезной терапии, а также алгоритмизации действий пациента при них.

Использование приложения позволит своевременно выявить побочный эффект на ПТП, алгоритмизировать действия пациента при проживании на удаленной территории, при необходимости в приложении организуется онлайн сопровождение врача-фтизиатра, в том числе в выходные и праздничные дни (дежурный врач). Простой интерфейс приложения, возможность подключения к нему из любой точки, где есть интернет, создадут комфортные условия использования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Планируемое мобильное приложение будет предназначено для пациентов с туберкулезом, получающих противотуберкулезную химиотерапию в амбулаторных условиях. Приложение будет решать проблему сопровождения и контролируемого лечения пациентов с туберкулезом, в том числе проживающих на отдаленных территориях. Интуитивно понятый и удобный интерфейс приложения сделает его общедоступным, в том числе для пожилых пациентов. Сбор сведений о нежелательных лекарственных явлениях, предлагаемые пациентам алгоритмы действий, возможность онлайн связи с лечащим или дежурным врачом-фтизиатром позволит повысить приверженность пациентов к лечению, улучшить доступность противотуберкулезной помощи пациентам, снизить уровень тревожности у них и расширить возможности статистического контроля над частотой и структурой побочных реакций при проведении противотуберкулезной терапии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Государственная стратегия ликвидации туберкулеза в Российской Федерации до 2025 года.
2. Баласанянц Г. С., Божков И. А., Шитов Ю. Н. Организация амбулаторного лечения больных туберкулезом //Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – №. 2. – С. 486-504.
3. Юнисеф С. и др. Имплементационное исследование применения цифровых технологий для диагностики, профилактики и лечения туберкулеза (IR4DTB): инструментарий для оценки реализации и наращивания масштабов внедрения цифровых инноваций на всех этапах оказания противотуберкулезной помощи. – 2022.
4. Павлюченкова Н. А. и др. Видеоконтролируемое лечение–инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения //Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100. – №. 2. – С. 53-60.
5. Tello-Cajiao M. E. et al. Synchronous video-supported treatment for tuberculosis in Cali, Colombia: An implementation study //Health Policy and Technology. – 2023. – Т. 12. – №. 2. – С. 100747.
6. Кравченко А. Ф. и др. Внедрение новых технологий по амбулаторно-поликлинической помощи больным туберкулезом в условиях пандемии COVID-19 в Республике Саха (Якутия) //Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 98. – №. 12. – С. 20-24.

7. Жданова С. Н. и др. Опыт использования мобильного приложения для повышения приверженности к лечению больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией //Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – №. 11. – С. 17-24.
8. Zegeye A. et al. Prevalence and determinants of anti-tuberculosis treatment non-adherence in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis //PloS one. – 2019. – Т. 14. – №. 1. – С. e0210422.
9. Дегтярева С. Ю. и др. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию //Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – №. 3. – С. 46-53.
10. Чункаева Д. Д., Горковенко О. А., Адильгожин М. С. Значимые факторы риска развития неблагоприятных исходов у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, 2021.
11. Федеральные клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022
12. Вертиль Н. Н. Инструменты управление цифровой трансформацией системы здравоохранения российской федерации //Коллектив авторов Торговля и рынок: научный журнал, выпуск № 3’(59), 2021/Главный редактор ЕМ Азарян.–Донецк: ГО ВПО «Донецкий национальный университет экономики и торговли имени Михаила Туган-Барановского», 2021.–364 с. Основан в 1994 году Выходит четыре раза в год. – С. 179.

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ, ПОЗВОЛЯЮЩЕГО ВЫЯВЛЯТЬ ГЛАУКОМУ НА РАННИХ СТАДИЯХ

Организация: Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России

Проектная команда: Чупров А.Д.[1], Фоменко А.В., Воронина А.Е.[2], Трубников В.А.[3], Дмитриев И.Н.

1. Доктор медицинских наук, профессор;
2. Кандидат медицинских наук;
3. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Глаукома остается одной из актуальнейших проблем современной офтальмологии. Это связано с широким распространением, трудностями ранней диагностики и серьезным прогнозом заболевания.

В настоящее время глаукома является основной причиной необратимой слепоты – в мире насчитывается более 70 млн. пациентов с установленным диагнозом глаукома. В Российской Федерации на официальном учете состоит 1 336 508 больных глаукомой или 0,91 на 1000 взрослого населения, что практически вдвое меньше предполагаемых расчетных показателей. В 2018 году в Российской Федерации впервые было выявлено 126 380 случаев глаукомы. Ожидаемая распространенность глаукомы в мире в 2022 году составляет около 80 млн. человек.

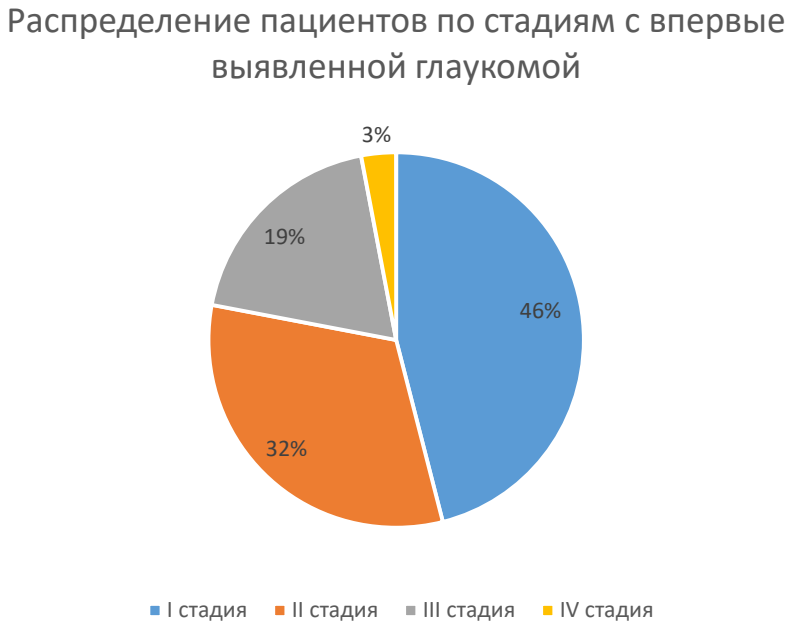


Рисунок 1 — Распределение пациентов по стадиям с впервые выявленной глаукомой.

Особенность клинической картины глаукомы такова, что часто пациенты обращаются к врачу на поздних стадиях, когда зрительные функции значительно утрачены или возникает болевой синдром на фоне декомпенсации внутриглазного давления. В связи с этим борьба с глаукомой

является государственной задачей, для решения которой необходимо проведение активных и широких мер по ее ранней диагностике и лечению. Ранняя диагностика заболевания и повышение настороженности врачей позволит избежать опасных последствий глаукомы.

В офтальмологии IT-технологии являются одним из инструментов, способствующих повышению эффективности процесса лечения за счет более точной диагностики, оценки новых биомаркеров заболеваний, автоматизации процессов принятия решений и помощи в других аспектах повседневной деятельности врача.

Как одна из областей медицины, которая опирается на инструментальные методы визуализации, в офтальмологии возможно применение алгоритмов глубокого обучения, которые могут помочь проанализировать большое количество данных. В частности, глаукома является одним из заболеваний, при которых применение алгоритмов глубокого обучения потенциально может привести к более эффективному использованию огромного количества информации, поступающей из обследований, оценивающих состояние зрительного нерва и макулы.

Предлагаемая к разработке система направлена на сбор объективных данных, накопления статистики и последующего ее анализа, с целью принятия квалифицированным специалистом корректирующих мер для повышения эффективности диагностики и лечения глаукомы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Целью проекта является разработка и реализация программного обеспечения, позволяющего выявлять глаукому на ранних стадиях с использованием данных обследования пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разрабатываемый нами проект поможет практикующим врачам-офтальмологам повысить эффективность выявления глаукомы на ранних стадиях за счет анализа большого количества показателей и возможности оценки показателей в динамике.

Результат проекта будет использован в практике врачей-офтальмологов, потребителями будут врачи-офтальмологи стационаров и поликлиник.

Несмотря на большое количество работ, посвященных IT-технологиям, наилучший баланс чувствительности/специфичности с приемлемой экономической эффективностью может быть достигнут за счет комбинации параметров, оцениваемых при глаукоме. Поэтому нами планируется дальнейший анализ каждого из выявленных значимых критериев с последующим их объединением для прогнозирования тактики ведения пациентов с глаукомой.

В будущем IT-технологии могут стать важным дополнением в работе офтальмолога, которое не заменит клинические навыки, но облегчит принятие решений.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Каталевская Е.А., Каталевский Д.Ю., Тюриков М.И., Велиева И.А., Большунов А.В. Перспективы использования искусственного интеллекта в диагностике и лечении заболеваний сетчатки. Клиническая офтальмология. 2022;22(1):36-43. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-36-43.
2. Гарри Д.Д., Саакян С.В., Хорошилова-Маслова И.П., Цыганков А.Ю., Никитин О.И., Тарасов ГОДУЮ. Методы машинного обучения в офтальмологии. Обзор литературы. Офтальмология. 2020;17(1):20-31. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-20-31

3. Дорофеев Д.А., Казанова С.Ю., Мовсисян А.Б., Полева Р.П. Искусственный интеллект и нейросети в диагностике глаукомы. Национальный журнал Глаукома. 2023;22(1):115-128. https://doi.org/10.53432/2078-4104-2023-22-1-115-128
4. Куроедов А.В., Остапенко ГОДУА., Митрошина К.В., Мовсисян А.Б. Современная диагностика глаукомы: нейросети и искусственный интеллект. Клиническая офтальмология. 2019;19(4):230-237. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-230-237.
5. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
6. Medeiros F.A., Jammal A.A., Thompson A.C. From machine to machine: an OCT-trained deep learning algorithm for objective quantification of glaucomatous damage in fundus photographs. Ophthalmology. 2019;126(4):513–521. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.12.033.
7. Балалин С.В., Фокин В.П. Медикаментозное лечение первичной открытоугольной глаукомы. Индивидуальный подход. Клиническая офтальмология. 2019;19(1):43-48. DOI:10.21689/2311-7729-2019-19-1-43-48.
8. Кац М.Д., Куроедов А.В. Об оптимальных значениях «целевого» уровня внутриглазного давления. Национальный журнал глаукома. 2022; 21(3):72-84.
9. Балалин С.В., Фокин В.П., Юферов О.В., Босхомджиева С.З. Клиническое значение определения уровня индивидуального внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой в офтальмологической практике. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;4:199–202.

ПРОГРАММА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Чупрынин Г.П.[1], Мелконян К.И.[2]

1. Лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины;

2. Заведующая ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие и внедрение информационных технологий (ИТ) во все сферы жизни человека повышает эффективность использования информации, производства и услуг для улучшения качества жизни и социально-экономического развития государства в целом [1]. Особенно это относится к медицине, где развитие ИТ позволило улучшить качество терапии и ухода за пациентами, а появление современных программ диагностики и прогнозирования в совокупности с высокотехнологическим медицинским оборудованием упростит процедуру профилактического осмотра и выявления заболеваний, а также повысит точность прогнозирования. Возможность высокоточного прогнозирования и обнаружения предрасположенности к заболеванию повышает шанс избежать возникновения заболевания благодаря своевременно принятым профилактическим мерам [2]. В частности, это относится к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, которые нередко имеют бессимптомное протекание ранних стадий развития и обнаруживаются уже при острых или тяжелых проявлениях, трудно поддающихся лечению.

В качестве потенциально эффективного метода прогнозирования и выявления различных заболеваний можно использовать комплексную оценку генетических и клинических предикторов и построение модели прогнозирования на основе анализа полученных зависимостей. Так, артериальная гипертензия (АГ) относится к мультифакторным заболеваниям, где существует связь между генетическими факторами развития заболевания и негативным воздействием окружающей среды, приводящее к развитию генетической предрасположенности к возникновению заболевания [3]. Кроме этого, генетическая предрасположенность к заболеванию оказывает воздействие, в том числе и на ее лечение, вследствие возможного изменения эффективности лекарства из-за механического контакта генов и лекарственного средства АГ [4]. Генетическое тестирование особенно эффективно для выявления редких моногенных форм АГ. Тогда как при определении полигенной формы учитывается только совокупный негативный вклад генов, а определение единственного полиморфизма в основном не играет клинической роли, однако наличие нескольких же генетических маркеров у пациента уже увеличивает риск возникновения заболевания.

Диагностирование пациента с включением генетических факторов риска в число анализируемых показателей позволит наиболее точно выявить наличие патологии или предрасположенность к ней, а также спрогнозировать возможность возникновения заболевания у родственников или детей пациента. Именно поэтому разработка программы прогнозирования и выявления предрасположенности развития АГ, основанной на комплексном анализе

генетических и клинических показателей является актуальной задачей, решение которой окажет положительное воздействие на профилактику развития как АГ, так и сердечно-сосудистых заболеваний в России.

Идея проекта – разработать программу, целью которого является обеспечение высокоточного прогнозирования АГ, выявление риска ее развития и использование полученных данных для повышения эффективности профилактики развития артериальной гипертензии. Создание данной программы повысит точность и эффективность построения прогнозирования риска развития и выявления АГ и упростит процедуру так как для этого потребуется лишь загрузить в программу лабораторные показатели пациента и программа построит прогноз. Подключение к программе возможности к классификации и систематизации получаемых данных о лабораторных показателях пациентов и построенных прогнозах поможет в выполнении научных исследований, сборе статистических и эпидемиологических данных посвященных ССЗ или АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интегрирование современных программ, построенных на анализе лабораторных показателей и генетических факторов риска развития заболевания в медицинские учреждения может потенциально повысить эффективность профилактики АГ, автоматизировать процедуру профилактического осмотра, повысить частоту выявления риска развития патологии и предотвращения развития заболевания за счет своевременно принятых профилактических мер. Особенно стоит учитывать, что появление современных программ в медицинской практике, способных к построению точного прогноза позволит снизить риск постановки ошибочного диагноза, уменьшить частоту возникновения тяжелых стадий патологии, сократит время оказания процедуры.

Таким образом, проект потенциально позволит повысить уровень профилактики артериальной гипертензии, а цифровой формат систематизации данных упростит мониторинг и оценку текущей ситуации уровня и подверженностью населения ССЗ в России.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Lee D.H., Yoon S.N. Application of artificial intelligence-based technologies in the healthcare industry: Opportunities and challenges // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. V. 18, № 1, P. 271.
2. Artificial intelligence versus clinicians in disease diagnosis: systematic review / Shen J. [et al.] // JMIR medical informatics. 2019. V. 7, № 3. P. e10010.
3. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации–важность выбора критериев диагностики / А.М. Ерина [et al.] // Кардиология. 2021. Т. 59, № 6. С. 5-11.
4. Pharmacogenomics of hypertension treatment //International journal of molecular sciences / Rysz J. [et al.] // 2020.V. 21, №. 13 P. 4709.
5. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH) / M. Brunström // Journal of Hypertension. 2023. V. 41. P. 000-000.
6. Parati G., Pellegrini D., Torlasco C. How digital health can be applied for preventing and managing hypertension // Current hypertension reports. 2019. V. 21. P. 1-8.

СОЗДАНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ОНКО-ЧЕКАП С ЦЕЛЬЮ ФОРМИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПЛАНА СКРИНИНГА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИМЕЮЩИХСЯ У ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ ФАКТОРОВ РИСКА

Организации: Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Шакирова О.Д.[1], Тараканова В.О.[2], Синянский Л.Е.[3], Паталяк С.В.[4]

1. Врач-онколог, ассистент кафедры онкологии;

2. Младший научный сотрудник, врач-онколог, ассистент кафедры онкологии;

3. Кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, врач-онколог, ассистент кафедры онкологии;

4. Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ассистент кафедры онкологии.

ВВЕДЕНИЕ

Новообразования включают широкий спектр различных нозологий, подразумевая под собой как злокачественные, так и доброкачественные опухоли. Злокачественные опухоли являются второй причиной смертности как в России, так и во всем мире, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям. Самыми распространенными видами рака являются рак легкого, рак молочной железы, рак простаты, рак желудка, рак шейки матки, колоректальный рак.

По оценкам ВОЗ, каждая шестая смерть в мире связана с раком (по оценкам ВОЗ на 2018 год). Более того, GLOBOCAN прогнозирует, что заболеваемость злокачественными новообразованиями возрастет на 56% к 2040 году, а смертность на 38,5%.

Снижение смертности от рака – ключевая цель борьбы с онкологическими заболеваниями. Каждая страна разрабатывает свои государственные программы, но в основе всех лежит ранняя диагностика, которая базируется на разработке программ скрининга. С 2019 года по 2024 год в России активно реализуется нацпроект «Борьба с онкологическими заболеваниями», целью которого является снижение смертности от новообразований до 185 случаев на 100 000 человек, в 2020 году этот показатель составил 202 случая на 100 000 человек, по данным Росстата. Для реализации данной программы была разработана система диспансеризации населения. В нашей стране данные программы зарекомендовали себя: в 2022 году в России выявление злокачественных новообразований на I-II стадиях выросло на 3,4%, одногодичная летальность от онкологических заболеваний снизилась на 11,7%.

Скрининг онкологических заболеваний направлен на обнаружение заболевания на ранних стадиях, доклиническом его проявлении. Скрининговые программы с доказанной эффективностью разработаны для рака легкого, молочной железы, простаты, шейки матки и кишечника. Рекомендации по скринингу могут различаться в зависимости от страны. В России в рамках диспансеризации населения и профилактических осмотров выполняются маммография, Пап-тест и тест на

ВПЧ, анализ кала на скрытую кровь, колоноскопия и рентген либо флюорография органов грудной клетки. Однако данные программы не учитывают влияние индивидуальных факторов риска развития онкологических заболеваний.

Изучение основных фактор риска, закономерностей развития злокачественных новообразований позволит внедрить своевременные профилактические меры для снижения уровней заболеваемости и смертности. Знание индивидуальных факторов риска может помочь разработать превентивные меры профилактики, а также скрининговые программы для раннего выявления злокачественных заболеваний, используя при этом персонифицированный подход к каждому отдельному человеку.

Актуальность. Разработка мобильных приложений для широкого пользования – одно из самых перспективных, быстрорастущих и технологичных направлений электронного здравоохранения. В современном мире более 50% всего мирового интернет-трафика забирают на себя пользователи мобильных телефонов. Также многие предпочитают мобильные приложения классическим web-версиям сайтов.

Термин «приложение для здоровья» или «медицинское приложение» относится к приложениям для смартфонов и планшетных ПК, которые предоставляют услуги, связанные со здоровьем. Поскольку они доступны пациентам практически в любых условиях, медицинские приложения являются частью движения к внедрению системы мобильного здравоохранения.

В настоящее время на рынке мобильных приложений выбор программ, посвященных скринингу различных заболеваний, очень скуден. Особый интерес представляет приложение Breastcare, идеей которого является сохранение здоровья молочных желез и формирование настороженности в отношении развития рака молочной железы. В приложении отражены такие разделы, как «Самообследование», «Профилактика», рекомендации по здоровому питанию. Однако в приложении нет индивидуализации подхода к профилактике и ранней диагностике рака молочной железы, не оцениваются факторы риска, такие как возраст, наследственность и так далее. Также приложение нацелено на зарубежных пациентов, так как в разделе «Контакты и специалисты» представлены исключительно европейские клиники.

Очень интересной является недавняя разработка отечественных авторов, называемая Medico, служащая помощником врача химиотерапевта. Основная цель приложения заключается в том, чтобы у врача была постоянная возможность отслеживать состояние пациента в режиме онлайн после проведенных очно обследований и назначенного лечения, быть с пациентом постоянно на связи, при этом не тратя драгоценное время на очные визиты. Приложение состоит из двух частей: мобильная версия для пациента и веб-версия для врача. Доктор через личный кабинет на адрес электронной почты пациента высылает ссылку-приглашение для регистрации в приложении. Врач закрепляет за каждым пациентом необходимый опрос, который пациентку необходимо будет проходить с выбранной доктором частотой. Пациенты же в свою очередь способны через приложение загружать результаты анализов, исследований, оставлять сообщения своему лечащему доктору, оставить заявку на обратный звонок врача. Приложение обещает быть довольно удобным и перспективным, однако оно служит для лиц с уже подтвержденным онкологическим диагнозом, проходящим специализированное лечение.

Существуют приложения для самодиагностики без посещения врача. Например, на рынке представлено приложение WebMD, в котором о пациенте собираются вводные данные (возраст, пол, принимаемые лекарственные препараты), и далее на основании симптомов, которые он выберет, предлагаются варианты заболеваний, которыми эти симптомы могут быть обусловлены (вероятность каждого заболевания указывается в процентах). Но приложение на английском языке, что затрудняет доступность к нему русскоязычного населения, а также оно не подходит для диагностики онкологических заболеваний, так как многие процессы протекают бессимптомно либо же несут на себе маску совсем других неонкологических заболеваний.

Таким образом, при анализе рынка приложений становится очевидным тот факт, что доступных приложений для скрининга онкологических заболеваний и формирования онконастороженности недостаточно. Что делает актуальным разработку подобных приложений с индивидуальным подходом к каждому пользователю, исходя из его личных параметров и факторов риска.

Мобильное приложение «Онко-чекап» предоставляет возможность более широкому кругу людей получить информацию о своем здоровье, потенциальном риске развития рака у конкретного пользователя. Получить индивидуальные рекомендации по профилактике, основанные на международных клинических рекомендациях диагностики и лечения рака, составленные специалистами-экспертами в данной отрасли медицины.

Использование данного мобильного приложения повысит осведомленность пользователей о необходимости прохождения скрининга и мотивацию к мониторингу состояния здоровья.

Приложение позволит составить расписание обследований, напоминания об их проведении, предоставит список медицинских организаций, в которых можно пройти полный чек-ап. А также будет предусмотрена опция записи на индивидуальную консультацию в онлайн и офлайн формате к специалисту, возможность задать вопрос доктору.

Удобство и доступность «Онко-чекапа» как мобильного приложения позволит людям использовать его при необходимости практически при любых условиях: дома, на работе, на отдыхе, во время прогулки, находясь в пути. Это особенно полезно для людей, которые живут в отдаленных регионах или имеют загруженный график и не всегда могут посещать медицинские учреждения по записи, но хотят иметь возможность контролировать свое здоровье

В общей перспективе мобильное приложение для выявления факторов риска и скрининга рака может способствовать улучшению общественного здоровья и снижению смертности от злокачественных новообразований, повышению ранней диагностики и лечению предопухолевых заболеваний.

Цель выполнения проекта. Создание русскоязычного мобильного приложения, с помощью которого будет осуществляться формирование у населения онкологической настороженности, подбор индивидуального плана наблюдения для каждого пользователя с целью повышения ранней выявляемости онкологических заболеваний и предопухолевых патологий.

Задачи по проекту:

1. Разработать опросник, учитывающий все известные факторы риска развития онкологических заболеваний (как экзогенных, так и эндогенных), на основании которого будет сформирован риск развития того или иного онкологического заболевания у конкретного пользователя.
2. На основании выявленных рисков разработать план необходимых диагностических мероприятий с графиков частоты их прохождения пользователем, формируя тем самым индивидуальную программу скрининга, основываясь на данных международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению онкопатологии.
3. Создание ТЗ (технического задания) на разработку удобного, интуитивного понятного мобильного приложения, построение архитектуры приложения; непосредственно программирование.
4. Разработка совместно с дизайнерами оформления приложения.
5. Размещение приложений в AppStore и Google Play Market, других магазинах мобильных приложений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана и протестирована анкета-опросник «Онко-чекап» на основании международных клинических рекомендаций, учитывающая факторы риска возникновения онкологических заболеваний различных локализаций.

В ходе работы будет создан продукт в виде минимально жизнеспособного мобильного приложения, целью которого будет формирование для пользователя индивидуального плана обследований и наблюдения для повышения качества скрининга злокачественных новообразований различных локализаций.

В настоящий момент ведется разработка технического задания и поиск IT-компании для разработки программного алгоритма.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Choi YH, Terry MB, Daly MB, et al. Association of risk-reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in women with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. JAMA Oncol 2021;7:585-592. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33630024.
2. Hasegawa I, Yamamura T, Suzuki H, et al. Detection of colorectal neoplasms using linked color imaging: A prospective, randomized, tandem colonoscopy trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:1708-1716 e1704. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33839277.
3. Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. J Clin Oncol 2011;29:2327-2333. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537036.
4. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2017;109. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601060.
5. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2019;68:s1-s106. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562236/.
6. Marion JF, Sands BE. The SCENIC consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease: praise and words of caution. Gastroenterology 2015;148:462-467. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702851.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949.
11. Stjepanovic N, Villacampa G, Nead KT, et al. Association of premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: maximising bias-reduction. Eur J Cancer 2020;132:53-60. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32325420.
12. Terry MB, Daly MB, Phillips KA, et al. Risk-reducing oophorectomy and breast cancer risk across the spectrum of familial risk. J Natl Cancer Inst 2019;111:331-334. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30496449.

13. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е., Козлов Н.А., Малихова О.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 382–400.
14. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 41–59.
15. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 260–275.
16. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 607–626.
17. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 287–307.
18. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гамаюнов С.В., Кононец П.В., Левченко Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводножелудочного перехода. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 366–381.
19. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. и соавт.Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 198–211.
20. Тюляндин С. А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г., Кислов Н.В., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 155–197.
21. Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Назарова В.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных немеланоцитарных опухолей кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома меркеля). Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 672–696.
22. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Мамедли З.З. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 401–454.
23. Хохлова С.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Саевец В. В., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 240–259.

VR-МОДУЛЬ «ВИРТУАЛЬНЫЙ ТРАВМПУНКТ»

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Южно-уральский государственный медицинский университет министерства здравоохранения Российской Федерации, Частное образовательное учреждение высшего образования «Международный институт дизайна и сервиса»

Проектная команда: Шамселов А.И., Ефимова М.В. , Куликова О.С., Орлов Э.В., Полушина И.С.[1], Велина А.О., Гавриловский А.С., Гилязов И.И., Горбунова Н.Е., Карпина А.М., Скоробогатова К.М., Янова М.О., Егорейченков П.А., Субботин А.В.

1. Кандидат экономических наук.

ВВЕДЕНИЕ

Повсеместное распространение скоростного интернета и других сквозных информационных технологий за последние десять лет из разряда фантастики перекочевало в обыденную реальность.

Статичная констатация прогресса технологий ставит наблюдателя в роль догоняющего. Знания, умения и навыки работы с современными информационными технологиями становятся облигатными для современного выпускника медицинского вуза и любого врача.

Поэтому, согласно Указу Президента Российской Федерации от 01.12.2016 № 642 «Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации»; Указу Президента РФ от 10.10.2019 № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» (вместе с «Национальной стратегией развития искусственного интеллекта на период до 2030 года»); Паспорту национального проекта «Национальная программа «Цифровая экономика Российской Федерации» от 04.06.2019 N 7 президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, в рамках реализации обновленной рабочей программы по дисциплине «Травматология, ортопедия» была создана и начата разработка модуля виртуальной реальности «Виртуальный травмпункт».

Данный модуль позволит обучать студентов медицинских вузов, ординаторов и практикующих врачей методикам диагностики и лечения травм в условиях виртуальной реальности.

Главной идеей проекта стала реализация возможностей VR в обучении медицинским дисциплинам как обучающихся медицинских вузов, так и практикующих врачей. Наличие такого модуля в арсенале образовательного материала позволит разнообразить образовательный процесс, заинтересовать современное поколение. При наличии VR у студента или даже врача появится возможность отработать диагностические и лечебные методики до контакта с настоящим пациентом. В настоящее время тренировка практических навыков у студентов происходит друг на друге, то есть на здоровых людях, без травм. Юный врач «представляет» перелом и пытается его лечить, при отсутствии оного у его партнера-студента.

В других случаях происходит констатация действий врача-преподавателя над демонстрируемым пациентом. Таксономически данный процесс может отнестись к «знать» и «уметь», но не «владеть».

Врачи, которые проходят последипломное образование по программам повышения квалификации и профессиональной переподготовки, а также ординаторы по окончании обучения обязаны проходить государственную аккредитацию для получения допуска к лечению пациентов.

Это и натолкнуло на создание VR-станции «Виртуальный травмпункт» с точки зрения имитации прохождения станции аккредитации «Наложение гипсовых повязок при закрытых переломах конечностей».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в образовательную деятельность в вузах, ССУЗах и школах как VR, так и других сквозных информационных технологий, уже доказало свою эффективность. Однако инструментов, с помощью которых можно это привнести в образовательный процесс, мало. Зачастую сложность разработки описывают дефициту идей или дороговизне реализации этих идей.

Первое в своем роде сотрудничество двух образовательных организаций для создания программного продукта VR показало реальную возможность осуществления подобных проектов.

Для осуществления же самого образовательного процесса достаточно лишь персонального компьютера и VR-гарнитуры (шлема и джойстиков).

Разработанная нами программа позволяет запускать ее на любых носителях и использовать в образовательном процессе не только в вузах, но и в средне-образовательном звене и для профориентационной работы со школьниками.

В настоящее время разработанный VR-модуль проходит стадию отладки и планируется к массовому использованию к началу 2024 года. В дальнейшем планируется на основе наработок этой станции создать другие сценарии для этой станции (переломы костей нижней конечности, плечевой кости и т.д.). Также на базе нашей программы можно будет создавать новые тренажеры для других дисциплин терапевтического или хирургического профиля.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Цифровая экономика и будущее золотого стандарта. Очерки по истории мировой цифровой экономики [Электронный ресурс] / Быков А.Ю. - М. : Проспект, 2019. Режим доступа: http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785392287956.html
2. Почему цифровая трансформация не дает результата и что делать, чтобы всё заработало [Электронный ресурс] / Т. Салдана; пер. с англ. - Москва : Альпина Паблишер, 2021. Режим доступа: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785961438598.html
3. Цифровое право [Электронный ресурс] : учебник / Под общ. ред. В.В. Блажеева, М.А. Егоровой. - Москва : Проспект, 2020. Режим доступа: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785392227297.html
4. Шамселов, А. И. Опыт использования сквозных информационных технологий в преподавании травматологии и ортопедии / А. И. Шамселов // Цифровая трансформация образования: современное состояние и перспективы : Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, Курск, 14 декабря 2022 года / Под редакцией В.А. Липатова, Л.В. Снегиревой, А.В. Рышковой. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2022. – С. 213-215. – EDN FEPNCK.

РАЗРАБОТКА ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСА КОНТРОЛЯ СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Шевцова О. С.[1], Липов Д. С.[2]

1. Аспирант, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии Института НМФО ВолгГМУ
2. Ассистент патофизиологии, клинической патофизиологии

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Росстата, более 667 000 детей до 14 лет страдают заболеваниями мочеполовой системы. Это актуальная проблема, которая ведет к формированию рецидивирующих и хронических форм заболеваний почек у детей, что в свою очередь приводит к дополнительным затратам на лечение, инвалидизации, снижению качества жизни, а также нарушению репродуктивных функций по мере достижения фертильности и последующим перинатальным потерям. В этой связи проект «Разработка интернет-ресурса контроля состояния детей с патологиями мочевыводящей системы для использования в педиатрической практике» представляет собой научную новизну и важность в разработке эффективных методов контроля и лечения заболеваний мочеполовой системы у детей. Он направлен на создание доступного и удобного инструмента для педиатров, который поможет им следить за состоянием здоровья детей с патологиями мочевыводящей системы и предотвращать развитие осложнений.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

На данный момент в России не существует единой интернет-площадки для семей с детьми с патологиями почек, позволяющей быстро и максимально доступно получать проверенную медицинскую информацию и обеспечивать контроль течения заболевания самим пациентом (родителями) и медицинским специалистом.

В связи с развитием технологий и высокой доступностью мобильных устройств и гаджетов с выходом в интернет, разработка интернет-ресурса, содержащего формы контроля течения заболевания (дневника состояния) и быстрой обратной связи врача и пациента (его представителей), позволит снизить вероятность возникновения негативных последствий, повысить уровень комплаенса и облегчить амбулаторный и стационарный прием пациентов для педиатров и детских нефрологов.

Цель проекта – создание доступного и удобного инструмента для педиатров, который поможет им следить за состоянием здоровья детей с патологиями мочевыводящей системы и предотвращать развитие осложнений, что в свою очередь позволит снизить затраты на лечение, инвалидизации, повысить качество жизни и сохранить репродуктивные функции у детей.

Для решения целей проекта предлагаем следующие пути решения проблем.

1. Исследование потребностей педиатров и родителей детей с патологиями мочевыводящей системы в инструменте контроля состояния здоровья.

2. Разработка интернет-ресурса, который будет содержать информацию о патологиях мочевыводящей системы у детей, методах диагностики и лечения, а также инструмент для контроля состояния здоровья детей.

3. Создание базы данных, которая будет содержать информацию о состоянии здоровья детей с патологиями мочевыводящей системы, полученную от педиатров.

4. Разработка алгоритмов работы с базой данных, которые позволят педиатрам быстро и удобно получать информацию о состоянии здоровья детей и принимать необходимые меры для предотвращения осложнений.

5. Обучение педиатров работе с интернет-ресурсом и базой данных.

6. Проведение рекламной кампании среди педиатров и родителей детей с патологиями мочевыводящей системы для привлечения пользователей к использованию интернетресурса.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Для исследования потребностей педиатров и родителей детей с патологиями мочевыводящей системы в инструменте контроля состояния здоровья можно использовать опросники и фокус-группы. Опросники могут быть разработаны на основе литературного обзора и предварительных исследований. Фокус-группы могут проводиться в форме обсуждения определенных тем с педиатрами и родителями детей с патологиями мочевыводящей системы.

Для разработки интернет-ресурса можно использовать методы дизайна интерфейса и программирования. Необходимо определить функциональные требования к ресурсу, разработать дизайн и интерфейс, а также написать программный код.

Создание базы данных может быть выполнено с помощью специализированных программных продуктов для управления базами данных. Необходимо определить структуру базы данных, создать таблицы и связи между ними, а также определить права доступа к базе данных.

Разработка алгоритмов работы с базой данных может быть выполнена с помощью языков программирования и специализированных инструментов для работы с базами данных. Необходимо определить методы получения информации из базы данных, ее обработки и представления в удобном для педиатров виде.

Обучение педиатров работе с интернет-ресурсом и базой данных может быть выполнено в форме онлайн-курсов или семинаров. Необходимо разработать программу обучения, которая будет включать в себя описание функциональности ресурса и базы данных, а также инструкции по их использованию.

Проведение рекламной кампании может быть выполнено с помощью различных маркетинговых инструментов, таких как социальные сети, рекламные баннеры, рассылки электронных писем и т.д. Необходимо разработать маркетинговый план, определить целевую аудиторию и выбрать наиболее эффективные каналы продвижения.

Качественные результаты: увеличение информированности о заболеваниях инфекций мочевыводящих путей у детей среди семей с такими детьми, повышение информированности населения о методах профилактики заболеваний инфекций мочевыводящих путей у детей, создание ресурса контроля состояния детей с инфекциями мочевыводящих путей, увеличение комплаенса пациентов, снижение числа рецидивов инфекций мочевыводящих путей у детей

Количественные результаты: создан 1 ресурс, содержащий дневник контроля заболевания, форму обратной связи и информацию для пациентов, которым ежемесячно будут пользоваться более 250 семей с детьми, страдающими инфекциями мочевыводящих путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате реализации проекта будет создан интернет-ресурс, который позволит педиатрам и родителям детей с патологиями мочевыводящей системы контролировать состояние здоровья детей. Ресурс будет отображать базу данных, которая будет содержать информацию о состоянии здоровья детей, а также алгоритмы работы с базой данных, которые позволят получать, обрабатывать и представлять информацию в удобном для педиатров виде. Обучение педиатров работе с ресурсом и базой данных будет проводиться в форме онлайн-курсов или семинаров.

Результаты проекта могут быть использованы в педиатрической практике для контроля состояния здоровья детей с патологиями мочевыводящей системы. Ресурс может быть использован как инструмент для мониторинга состояния здоровья детей, так и для оказания консультаций педиатрам в случае необходимости. Кроме того, результаты проекта могут быть использованы для дальнейшего развития и улучшения практики контроля состояния здоровья детей с патологиями мочевыводящей системы.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. American Academy of Pediatrics. (2016). Pediatric Nephrology. In Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases (30th ed.). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
2. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. (2003). National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics, 111(6 Pt 1), 1416-1421.
3. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2012). Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Management. Retrieved from https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/chronic-kidney-disease-childrenadolescents-evaluation-classification-management
4. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. (2019). Annual Report.
5. Retrieved from
6. https://www.naprtcs.org/static/assets/report/2019%20NAPRTCS%20Annual%20Report%20Hig hlights.pdf
7. Okada H, Suzuki M, Takahashi A, Ishikura K, Hataya H, Ohshima Y, Kanda K, Honda M; Japanese Society for Pediatric Nephrology. (2013). The Japanese Society for Pediatric Nephrology guidelines for childhood IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol, 17(5), 827-851.
8. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol, 20(3), 629-637.
9. Srivastava T, Simon SD, Alon US. (2003). High incidence of hypertension and renal dysfunction in children with unilateral renal agenesis. Pediatr Nephrol, 18(11), 1121-1124.
10. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre AK, Wanner C, Heaf JG, Zurriaga O, Hoitsma A, Niaudet P, Palsson R, Ravani P, Jager KJ, Schaefer F; ESPN/ERA-EDTA Registry. (2014). Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. Clin J Am Soc Nephrol, 9(1), 147-156.

ПРИЛОЖЕНИЕ «ЗДОРОВЬЕ+» ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Организация: ФГАУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Проектная команда: Эркинова А.А.[1], Медведева П.Д.[2], Кумукова Д.М.[3], Дубяга Е.А.[4], Свиридов Е.А.[5]

1. Ассистент кафедры базовой генетики и селекции;
2. Студентка 6 курса;
3. Студентка 6 курса;
4. Студентка 6 курса;
5. Студент 6 курса;

ВВЕДЕНИЕ

Здравоохранение формируется на наших глазах благодаря достижениям в области цифровых технологий, таких как искусственный интеллект (ИИ), 3D-печать, робототехника, нанотехнологии и т.д. Цифровое здравоохранение предоставляет множество возможностей для сокращения числа ошибок, связанных с человеческим фактором, улучшения клинических результатов, отслеживания данных с течением времени, включая совершенствование новых клинических систем, информации и записей пациентов, а также лечение различных заболеваний (Usyal et al. 2020; Zebene et al., 2019). Наличие ИИ в качестве метода улучшения медицинских услуг предоставляет беспрецедентные возможности для пациентов и врачей, снижения затрат и т.д. К тому же усиление мер по формированию здорового образа жизни с помощью цифровых технологий присутствует среди ключевых направлений Национального проекта «Здравоохранение», который утвержден В 2017 году Указом № 203 Президента РФ как «Стратегия развития информационного общества в Российской Федерации на 2017- 2030 годы».

Учитывая данные последних опросов, которые говорят о том, что лишь 64% граждан и 66% медицинских работников в России считают, что цифровые решения помогают придерживаться здорового образа жизни, можно сказать о недостаточной информированности населения о возможностях цифровых технологий в поддержании их здоровья даже тогда, когда они не нуждаются в медицинской помощи. Гаджеты могут изменить поведение пациента в сторону большей заботы о своем здоровье, ведь одним из трендов современности стала игрофикация – технология, помогающая выстроить отношения человека со здравоохранением в игровой форме. Ощущение победы, переход на новый уровень, участие в соревнованиях – эти аспекты игры позволяют чувствовать себя увереннее и мотивируют на новые достижения, помогают привить людям здоровые привычки, сохранить позитивный настрой во время реабилитации, а также наладить взаимодействие с врачами.

В связи с вышесказанным, в настоящее время существует потребность в инновационных решениях в области здравоохранения, поскольку цифровые технологии являются ключевым фактором, обеспечивающим потребителям более широкий доступ к информации о состоянии их здоровья и контроль над ней, а клиницистам – понимание и аналитические данные для принятия более качественных и эффективных решений по оказанию медицинской помощи. Современные цифровые возможности искусственного интеллекта и прогно-

стической аналитики позволят выявлять тенденции и предоставлять целенаправленные, персонализированные рекомендации по раннему вмешательству и профилактике заболеваний.

Таким образом, поддержка в развитии инновационных технологий может дать людям возможность достигать своих личных целей в области здоровья и благополучия и создавать более здоровые сообщества, более здоровую нацию и более здоровый мир.

Главная идея нашего проекта заключается в создании нового многофункционального приложения для слежения за здоровьем, которого в данный момент не существует на рынке, так как в настоящее время многие приложения включают в себя лишь одну функцию, например, только учет физической активности или калорийности пищи, что неудобно для пользователя, которому приходится использовать множество различных программ. Помимо прочего, наше приложение будет содержать функции, еще не разработанные, такие как учет диспансеризации или система электронных медицинских карт, интегрированных с государственной информационной системой, и прохождением идентификации через ГосУслуги.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка мобильных приложений в области здравоохранения в современных условиях является одним из значимых направлений в медицине, позволяющая повысить доступность и качество врачебной помощи, информированность общества, упростить диагностические процедуры, уменьшить финансовые расходы и улучшить управление системой здравоохранения в целом. Внедрение ИИ позволяет расширить функциональные возможности медицинских программ благодаря возможности анализа больших баз данных.

Нашей целью является создание приложения, которое позволит охватить всевозможные параметры контроля здоровья и избавить пользователей от необходимости скачивания нескольких медицинских программ, ограниченных в функционале. Наше приложение будет сочетать в себе большой функционал, направленный не только на профилактику и поддержание здоровья, но и на возможность ранней диагностики заболеваний, получения медицинской помощи онлайн, создания электронной медицинской карты. Включение виртуальной реальности в качестве игрового элемента, позволит увеличить мотивацию и повысить интерес пользователей к соблюдению здорового образа жизни.

Приложение может быть полезным для широкого круга пользователей, начиная от людей, ведущих активный образ жизни и заботящихся о своем физическом состоянии, до тех, кто нуждается в постоянном мониторинге и управлении своим здоровьем по медицинским показаниям; а также врачам и медицинскому персоналу для получения быстрого доступа к медицинским данным пациента, анализа их состояния и предоставления более точной и своевременной помощи.

Приложение будет разработано с понятным интерфейсом, чтобы обеспечить простоту использования и комфортность для всех категорий пользователей. Особое внимание будет уделено безопасности и конфиденциальности данных.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth. World Health Organization. Geneva, 2011.

2. Safran Naimark J., Madar Z., Shahar D.R. The impact of a Web-based app (eBalance) in promoting healthy lifestyles: randomized controlled trial. J Med Internet Res 2015;17(3):e56.
3. Yogesh Kumar,Apeksha Koul,Ruchi Singla, Muhammad Fazal Ijaz. Artificial intelligence in disease diagnosis: a systematic literature review, synthesizing framework and future research agenda. J Ambient Intell Humaniz Comput. 2023;
4. Гребнева Д.М,Медведев К.А.Проектирование веб-приложения «SKYINFO» для учета и напоминания приема лекарств.Научное обозрение. Технические науки. – 2019. – № 4 – С. 5-10
5. Черновицкая Ю. В. Цифровые технологии в медицине: специфика ответственности при их использовании // Научный результат. Социальные и гуманитарные исследования. 2020. Т. 6. № 4. С. 89-101. DOI: 10.18413/2408-932X-2020-6-4-0-10
6. Указ N° 203 Президента РФ «Стратегия развития информационного общества в Российской Федерации на 2017- 2030 годы».
7. Digital Interventions on Healthy Lifestyle Management: Systematic Review Ayan Chatterjee, Andreas Prinz, Martin Gerdes, Santiago Martinez. Originally published in the Journal of Medical Internet Research (https://www.jmir.org), 17.11.2021

МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА

«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

III



МЕТОДИКА И АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА И ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОУРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр высоких медицинских технологий Н.И. Пирогова» Санкт-Петербургского государственного университета; Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. М.А. Бонч-Бруевича

Проектная команда: Акишина Ю.А.[1], Ковалев Г.В.[2], Акишин В.А.[3]

1. Студентка 6 курса;

2. Кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделения экспертной урогинекологии и нейроурологии;

3. Аспирант кафедры инфокоммуникационных систем.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроурология – относительно новая и динамически развивающаяся субспециальность, востребованность которой неуклонно возрастает с учетом все более стареющего населения и высокой распространенности неврологических заболеваний [1]. Нейроурология объединяет широкий спектр неврологических патологических состояний, проявляющихся дисфункцией органов малого таза (ОМТ). Так, нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей (НМП) встречается у 75% лиц с рассеянным склерозом через 10 лет от начала заболевания, у 96% со spina bifida, у 50% с синдромом Паркинсона, у 83% после острого нарушения мозгового кровообращения и у 95% после травмы спинного мозга [2]. Важно, что нейрогенную дисфункцию мочеполовой системы и нейрогенную дисфункцию кишечника следует рассматривать параллельно, поскольку доказано взаимовлияние данных состояний, что определяет комплексный подход к их лечению.

Следует отметить, что при несвоевременной диагностике нейрогенной дисфункции НМП возможно развитие патологии почек, что значительно ухудшает общий прогноз для пациентов и в случае прогрессирования может потребовать значительных экономических затрат со стороны системы здравоохранения в связи с необходимостью проведения заместительной почечной терапии. Кроме того, риск развития инфекции мочевыводящих путей (МВП), в том числе рецидивирующей, у пациентов нейроурологического профиля значимо выше, чем в популяции [3], при этом некорректно подобранная антибактериальная терапия вносит весомый вклад в одну из глобальных проблем здравоохранения – антибиотикорезистентность [9].

Необходимо отметить роль нейрогенной дисфункции ОМТ в социальной дезадаптации пациентов, в их вынужденном прекращении трудовой деятельности в трудоспособном возрасте, а также в таких социально-значимых проблемах, как межличностные конфликты в семье, расторжение брака, в том числе в связи с невозможностью реализации репродуктивного потенциала.

Актуальность исследования обусловлена ограниченной доступностью качественной диагностики функционального состояния НМП, которая зависит от наличия в лечебном учреждении специалистов узкого профиля – нейроурологов, а также специфического оборудования для проведения комплексного уродинамического исследования (КУДИ). На сегодняшний день, КУДИ является «золотым» стандартом оценки функционального состояния НМП при подтвержденном неврологическом диагнозе [4]. В связи с тем, что данное исследование недоступно большинству пациентов, особенно в удаленных регионах России, диагностика заболеваний нейроурологического профиля ведется врачами амбулаторного звена, главным образом, на основе субъективного анализа совокупности факторов и зависимостей между ними. Однако следует отметить, что ввиду высокой специфики нейроурологии, большинство специалистов первичного звена не обладают достаточными компетенциями и/или оборудованием для диагностики функциональных расстройств, их коррекции для улучшения качества жизни в условиях невозможности достижения физиологической нормы. По данным литературы, пациенты при своевременном получении высококвалифицированной нейроурологической помощи, направленной на компенсацию детрузорного давления, а также на регулярное опорожнение мочевого пузыря и предотвращение инфекции МВП, с вероятностью 96,7% не будут нуждаться в гемодиализе через 3 года от начала заболевания [5-6].

Неврологи, нейрохирурги, врачи общей практики, а также врачи по медицинской реабилитации, как правило, ведут основное заболевание пациентов нейроурологического профиля, в связи с чем возможна частичная или даже полная в определенных случаях компенсация неврологического дефицита, однако вопросы, касающиеся нейрогенной дисфункции мочеполовой системы и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, остаются нерешенными и тем самым ухудшают прогноз и качество жизни пациентов.

Таким образом, основной задачей специалиста широкого профиля является своевременная маршрутизация, которая на сегодняшний день серьезно затруднена ввиду отсутствия у данных врачей инструментов для скрининговой оценки состояния пациента, одним из которых может являться представленная в данном проекте автоматизированная система поддержки принятия решений.

В связи с вышеизложенным, необходимость разработки и внедрения в процесс работы специалистов первичного звена формальных методик и систем поддержки принятия решений в постановке диагноза и определении тактики ведения (в том числе, стратификации риска развития и прогрессирования патологии почек) пациентов нейроурологического профиля является крайне актуальной задачей.

Научная новизна исследования обусловлена следующими составляющими:

Разработана оригинальная методика, которая:

Устанавливает причинно-следственную связь симптомов и параметров объективного обследования с диагнозом нейроурологического профиля, а также риском прогрессирования повреждения почек

Определяет тактику лечения и/или необходимость и срочность направления пациента в специализированный центр.

Автор предлагает специфичный математический аппарат для автоматизированной системы постановки диагноза, а также расчета риска прогрессирования патологии почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные результаты. В рамках исследования была разработана методика постановки диагноза у пациентов нейроурологического профиля и оценки риска прогрессирования патологии почек. На основании соответствующих клинических руководств формализованы

алгоритмы лечения вышеизложенных заболеваний. Также на основании клинического опыта сформирован алгоритм определения необходимости и срочности направления пациента в специализированный центр в зависимости от выявленных факторов.

Кроме того, в рамках исследования разработана автоматизированная система постановки диагноза у пациентов нейроурологического профиля и расчета риска прогрессирования патологии почек на основе вышеизложенной методики.

При этом, необходимо иметь в виду, что автоматизированная система поддержки принятия решения в постановке диагноза и определении тактики ведения пациента не заменяет клинический опыт специалиста, а дополняет его знания, позволяет избежать ошибки, связанной с человеческим фактором, и детерминировать тактику ведения с учетом индивидуальных особенностей больного, которые были выявлены с помощью системы и явились ключевыми в определении тактики в данной клинической ситуации.

Направления дальнейшего исследования. Следует отметить, что в рамках данной работы затронуты лишь общие принципы методики и автоматизированной системы постановки диагноза и определения тактики ведения пациентов нейроурологического профиля. Развитие исследования предполагает дальнейшую детализацию как медицинской части (в т.ч. добавление новых симптомов, параметров объективного обследования, зависимостей), так и технической составляющей (модели, разработка уровней ввода/вывода данных, эволюционное усложнение модели и т.д.) работы.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Werneburg, G.T.; Welk, B.; Averbeck, M.A.; Blok, B.F.M.; Hamid, R.; Kennelly, M.J.; Liao, L.; Musco, S.; Vasudeva, P.; Kessler, T.M. Neuro-Urology: Call for Universal, Resource-Independent Guidance. Biomedicines 2023, 11, 397. https://doi.org/10.3390/biomedicines11020397
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6
3. Pannek J. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Neurourology. Eur Urol Focus. 2020 Sep 15;6(5):817-819. doi: 10.1016/j.euf.2020.01.015. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061538.
4. Perrin, A.; Corcos, J. The Utility of Urodynamic Studies in Neuro-Urological Patients. Biomedicines 2023, 11, 1134. https://doi.org/10.3390/biomedicines11041134
5. Grigoleit U, Pannek J. Urologische Rehabilitation Querschnittgelähmter [Urological rehabilitation of spinal cord injury patients]. Urologe A. 2006 Dec;45(12):W1549-57; quiz W1558. German. doi: 10.1007/s00120-006-1247-8. PMID: 17136410.
6. «Клинические рекомендации «Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей» (утв. Минздравом России 2020.)
7. Kurze, I., Geng, V. & Böthig, R. Guideline for the management of neurogenic bowel dysfunction in spinal cord injury/disease. Spinal Cord 60, 435–443 (2022). https://doi.org/10.1038/s41393-022-00786-x
8. Маренко З. М., Мальцева М.И. Применение когнитивного моделирования для анализа проблем малого бизнеса // Известия Иркутской государственной экономической академии, N 6, 2015, Том 25, с.1014-1024
9. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. Nat Rev Microbiol. 2022 May;20(5):257-269. doi: 10.1038/s41579-021-00649-x. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34737424; PMCID: PMC8567979.

РАЗРАБОТКА СППВР С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛГОРИТМОВ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА НА ОСНОВЕ РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИХ СНИМКОВ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Организации: Высшая инженерно-экономическая школа, Институт промышленного менеджмента, экономики и торговли Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого

Проектная команда: Аллити Д.Б.

ВВЕДЕНИЕ

Достижения в медицине за последние несколько десятилетий значительно улучшили здравоохранение, позволив врачам более эффективно диагностировать и лечить болезни, но врачи все еще люди, а это означает, что они по понятным причинам все еще совершают ошибки.

Самая большая разница между врачами заключается не в их уровне интеллекта, а в том, как они подходят к проблемам пациентов, и в типе системы здравоохранения, которая их поддерживает. Именно это сочетание вызывает такие большие различия в клинических результатах и является причиной того, что машинное обучение является лучшим решением улучшить возможности врачей [1]. Исследования показали, что более половины всех пациентов, которые регулярно проходят рентгенографию, получат по крайней мере один ложноположительный результат, то есть тест, который ошибочно указывает на вероятность рака в течение десятилетнего периода. Рентгенологи регулярно расходятся во мнениях относительно своих интерпретаций медицинских изображений. Искусственный интеллект может делать то, что не может ни один радиолог. Искусственный интеллект может учиться на сотнях тысяч медицинских изображений и, по оценкам, на десять процентов более точен, чем средний рентгенолог, этот разрыв в точности будет только увеличиваться по мере удешевления вычислительной мощности и может применяться в любой из бесчисленных областей медицины.

Искусственный интеллект может учиться у лучших врачей, наблюдая за тем, как они выполняют свою работу, смертность от различных заболеваний уменьшилась бы на сотни тысяч в год [2]. Поскольку у врачей есть естественные предубеждения, искусственный интеллект с большей вероятностью поставит объективный диагноз пациентам без предвзятых социально-экономических представлений, которые могут привести к различиям в уходе, что делает эту технологию несомненно важной в медицинских учреждениях.

Машинное обучение станет таким же важным инструментом для врачей, как стетоскоп. По мере того, как все больше профессии будет автоматизировано, человеческое сочувствие и сострадание к пациентам станут первостепенными для их успеха в этой области.

Объектом исследования является алгоритм глубокого обучения и методы машинного обучения в интерпретации томографических медицинских изображениях головного мозга и эпидемиологические данные.

Цель работы – описать возможное применение алгоритма глубокого обучения на томографических медицинских изображениях головного мозга и эпидемиологических данных анализов пациентов с учетом особенностей и валидация моделей.

ОПИСАНИЕ ОБЪЕКТА ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ ПОДХОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА.

1.1. Анализ проблем использования медицинских данных в системах машинного обучения.

Использование медицинских данных, особенно данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), в системах машинного обучения представляет собой сложную задачу с несколькими уникальными проблемами.

Сначала мы начнем с разговора о представлении данных МРТ. Изображения МРТ представляют собой трехмерный объем. Кроме того, пример МРТ состоит из нескольких последовательностей и, следовательно, будет состоять из нескольких трехмерных объемов. Чтобы объединить эти несколько 3D-объемов в один 3D-объем, берется срез мозга. Ключевая идея в том, что информация поступает из разных последовательностей, поэтому мы относимся к ним как к разным каналам. Мы можем сказать, что один из каналов красный, один зеленый и один синий канал точно так же, как у нас есть три канала изображения RGB. Аналогия трех каналов, представляющих каналы RGB, в основном полезна для визуализации того, как комбинировать каналы. Идея использования разных каналов также распространяется на четыре или пять последовательностей, которые могут быть представлены четырьмя или пятью каналами. Как только каждая последовательность представлена с другим каналом, последовательности объединяются вместе для создания одного изображения, которое представляет собой комбинацию всех последовательностей. Для нас это теперь изображение RGB. Для машины это каналы, уложенные друг на друга в измерении глубины. Одна из проблем с объединением этих последовательностей заключается в том, что они могут не совпадать друг с другом. Например, если пациент перемещается между получением каждой из этих последовательностей, его голова может быть наклонена в одной последовательности по сравнению с другими. Если изображения не выровнены друг с другом при их объединении, область мозга в одном месте в красном канале не соответствует тому же месту в зеленом или синем каналах. Подход к предварительной обработке, который часто используется для решения этой проблемы, называется регистрацией изображения. Основная идея совмещения изображений заключается в преобразовании изображений таким образом, чтобы они были выровнены или совмещены друг с другом. Таким образом, можно сформулировать постановку задачи – необходимо описать применение алгоритмов глубокого обучения для мониторинга перечисленных показателей и данных МРТ-снимков и результатов анализов, а затем оценить ожидаемый эффект от их применения для объекта данного исследования.

Одной из основных проблем применения алгоритмов ИИ в клинике является достижение надежного обобщения. Обобщение может быть затруднено по целому ряду причин. Технология МРТ не является стандартной во всем мире и во времени. Последние сканеры имеют гораздо более высокое разрешение, чем старые сканеры. Прежде чем применять модель сегментации в новой больнице, модель должна иметь возможность обобщать разрешение сканера в больницах.

Одним из наиболее существенных вызовов является обработка и объединение данных из различных последовательностей сканирования. Каждое изображение МРТ представляет собой трехмерный объем и каждое из них представляет отдельную последовательность, которая затем объединяется для создания единого изображения. Этот процесс сопряжен с проблемой согласования этих последовательностей, особенно если пациент перемещается между сканированиями. Эта проблема может быть решена с помощью техники, известной как регистрация изображений, которая корректирует и выравнивает изображения друг с другом.

Кроме того, нет единого стандарта аннотации данных, что усложняет процесс обучения модели, поскольку различные источники могут иметь разные критерии для того, что считает-

ся положительным или отрицательным результатом. Это создает неоднозначность в данных, которая может влиять на качество и точность модели.

Проблемы конфиденциальности и ограничений доступа к медицинским данным также могут препятствовать обучению модели, ограничивая возможность модели обобщать на новые случаи.

Еще одна проблема связана с уникальностью каждого пациента. Медицинские данные весьма специфичны и индивидуальны для каждого пациента, и даже при одинаковом диагнозе состояния пациентов могут значительно отличаться. Это создает сложности для алгоритмов машинного обучения, которые требуют большого количества стандартизированных данных для обучения [3].

Более того, медицина – это динамичная область с постоянным внедрением новых методов сканирования, лекарств и терапий. Это означает, что модели машинного обучения должны быть достаточно гибкими, чтобы адаптироваться к этим новым подходам.

Наконец, важность объяснимости алгоритмов глубокого обучения не может быть недооценена. Они обычно сложны и трудно интерпретируемы, что затрудняет понимание, почему алгоритм принял конкретное решение. Это может препятствовать внедрению таких алгоритмов в клиническую практику, поскольку медицинский персонал и пациенты могут требовать ясного объяснения решений, основанных на данных.

Решение этих проблем требует инноваций и дальнейших исследований в области применения машинного обучения в медицине, включая разработку новых методов предварительной обработки данных, моделей обучения и методов объяснения результатов алгоритмов.

1.2. Анализ существующих решений.

Ученые, инженеры и медики проводят тщательное тестирование, чтобы убедиться, что искусственный интеллект точно анализирует радиологические снимки пациентов городских медицинских учреждений. Цифровые помощники подвергаются тщательным функциональным и калибровочным испытаниям для подтверждения их заявленных возможностей, точности диагностики и скорости обработки данных для одного исследования. После успешного тестирования врачи используют эти инструменты. В настоящее время нейронные сети доступны радиологам в 150 медицинских учреждениях, включая педиатрические, по состоянию на ноябрь 2022 года.

Нейронные сети доказали свою эффективность в выявлении ряда медицинских заболеваний, таких как рак легких, COVID-19, остеопороз позвоночника, аневризма грудной аорты, ишемическая болезнь сердца, инсульт, легочная гипертензия и гидроторакс на томограммах. Они также способны выявлять рак молочной железы, патологии легких и другие заболевания. Эксперимент по внедрению технологии компьютерного зрения в медицину был инициирован Комплексом социального развития Москвы и Департаментом информационных технологий города в партнерстве с Центром диагностики и телемедицины. За время его существования с помощью сервисов искусственного интеллекта было обработано более 7 миллионов исследований. Центр стал платформой для продвижения технологий искусственного интеллекта в России, стимулируя отечественных разработчиков. Платформа сделала всю информацию, связанную со здоровьем, доступной в режиме онлайн как для врачей, так и для пациентов, что делает ее бесценным инструментом для медицинских работников.

В сфере медицины и здравоохранения интеграция искусственного интеллекта (ИИ) оказалась стратегически важным и перспективным направлением. ИИ продемонстрировал потенциал для значительного повышения точности диагностики, упрощения жизни пациентов, страдающих различными заболеваниями, ускорения исследований и выпуска новых лекарств и так далее. Наиболее известным проектом ИИ в области медицины является когнитивная система IBM Watson, которая была внедрена в онкологию для точной диагностики и эффек-

тивного лечения пациентов. IBM Watson был обучен на 30 миллиардах медицинских изображений, что потребовало от IBM покупки Merge Healthcare за 1 миллиард долларов. Кроме того, система имеет доступ к 50 миллионам анонимных электронных медицинских карт от стартапа Explorys, который IBM также приобрела. В 2014 году IBM объявила о сотрудничестве с фармацевтической компанией Johnson & Johnson и Sanofi, чтобы обучить Watson осмыслению результатов научных исследований и клинических испытаний. Представители IBM заявили, что это позволит значительно сократить время, необходимое для клинических испытаний новых лекарств, а врачи смогут подбирать оптимальную терапию для отдельных пациентов. Кроме того, в 2014 году IBM разработала программное обеспечение Avicenna, которое может расшифровывать как текст, так и изображения. Для каждого типа данных используются свои алгоритмы. Avicenna сможет понимать медицинские снимки и записи, выступая в роли помощника радиолога. Medical Sieve, еще один проект IBM, работает над созданием искусственного интеллекта «медицинского помощника», который сможет быстро анализировать сотни изображений на предмет отклонений от нормы. Это поможет радиологам и кардиологам в решении проблем, которые искусственный интеллект пока не в состоянии решить.

Рынок ИИ в медицине постепенно растет с начало нулевых, а количество установленных аппаратов удваивается каждые два года (рисунок 1).

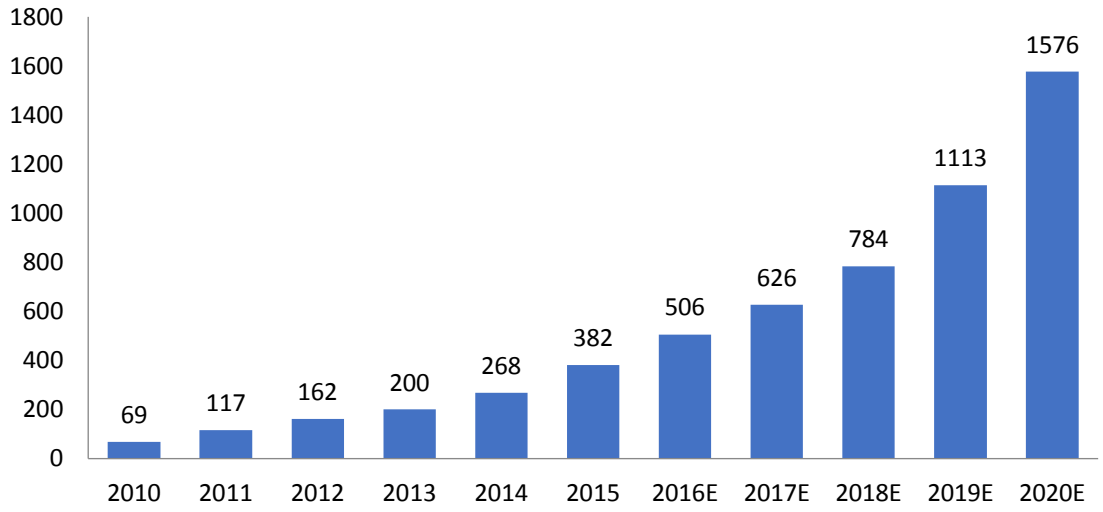


Рисунок 1 — Составленный автором график роста числа установленных хирургических роботов по всему миру на основе данных [1]

К 2030 году Ассентур прогнозирует нехватка приблизительно 10 миллионов медицинского персонала по всему миру, где 20% неудовлетворенного спроса может быть компенсирован за счет искусственного интеллекта. По опросу более +1200 респондентов по всему миру, 78% медицинских организаций уже внедряют или планируют внедрять искусственный интеллект решения, 93% называют искусственный интеллект одним из наиболее важных приоритетов развития и 62% организаций планировали инвестировать более 1 млн $ в развитие в 2020.

По MIT опросу 900 представителей медицинских организаций США и Великобритании в 2019, 64% организаций имеет интерес во внедрение ИИ в анализ изображений и диагностике, 63% в предиктивной аналитике, 46% в хирургии с применением роботов.

Рынок искусственного интеллекта в медицине молодой, относительно не большой и динамично развивающийся. По прогнозам в 2025, он вырастет в 10 раз (рисунок 2).

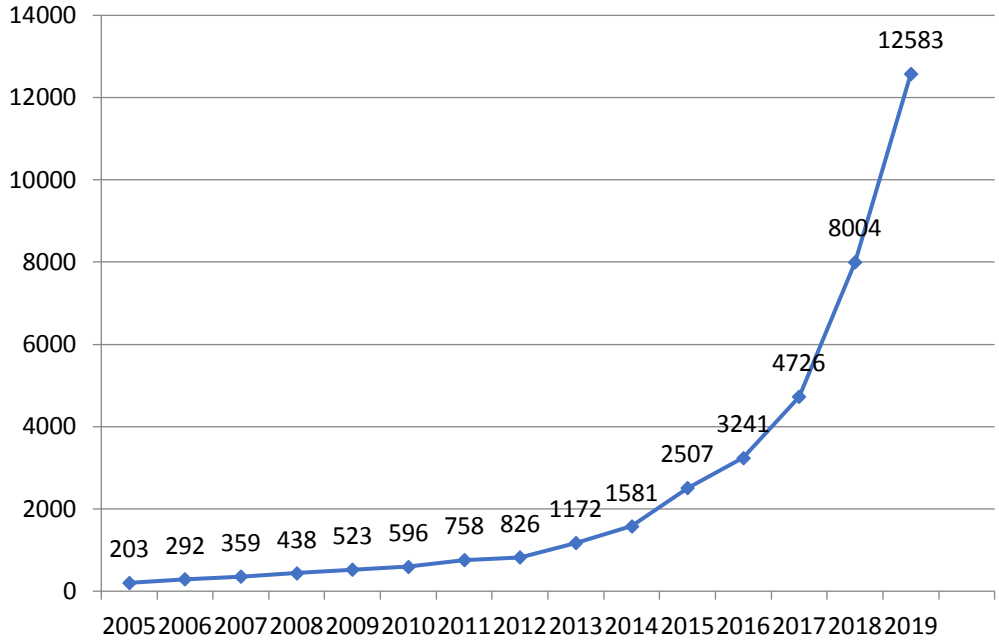


Рисунок 2 — Составленный автором график уровня развития искусственного интеллекта в медицине на основе данных [1]

В последние годы Россия стала плодотворной почвой для развития технологических стартапов, привлекая внимание многочисленных предпринимателей, инвесторов и инноваторов. Русские стартапы выделяются своими уникальными идеями, решениями и подходами к решению существующих проблем.

В данном сравнении мы сосредоточимся на сравнении нескольких ведущих российских стартапов, чтобы лучше понять и оценить их достижения и потенциал (см. Приложение А).

1.3. Анализ подходов диагностики и прогнозирования.

Для диагностики опухолей головного мозга медицинская наука применяет несколько методов. Прежде всего, выделяются визуализационные технологии, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ). Оба метода позволяют получить детальные изображения мозга и выявить наличие опухолевых образований, их размеры, форму и местоположение.

МРТ, в частности, использует магнитное поле и радиоволны для создания подробных изображений мозга и спинного мозга. Это считается золотым стандартом в диагностике опухолей головного мозга из-за своей высокой контрастности и способности детализированно отображать софт-ткани.

КТ, с другой стороны, использует рентгеновские лучи для создания детальных срезов мозга. Хотя это менее чувствительный метод по сравнению с МРТ, он может быть полезным в определенных ситуациях, например, при необходимости быстро оценить структурные изменения или при невозможности проведения МРТ.

В некоторых случаях, для точной диагностики может потребоваться биопсия мозга. Это процедура, в ходе которой врачи берут образец ткани опухоли для гистологического исследования под микроскопом.

Прогнозирование исхода для пациентов с опухолями головного мозга – сложная задача, требующая учета множества факторов. Среди них - стадия и тип опухоли, общее состояние здоровья пациента, его возраст и многие другие.

Эпидемиологические данные могут играть важную роль в прогнозировании исходов на популяционном уровне. Такие данные обычно включают статистику по инцидентности, распределению по возрасту, полу, расе или географическому расположению, а также данные о выживаемости. Это помогает ученым и врачам лучше понять характеристики заболевания и его влияние на определенные группы населения.

Однако важно помнить, что эпидемиологические данные, хотя и являются ценным инструментом научных исследований и планирования здравоохранения, обычно не применяются для прогнозирования исходов для отдельных пациентов. Для этого используются индивидуальные клинические данные и характеристики опухоли.

С развитием искусственного интеллекта и машинного обучения возможности прогнозирования исходов для пациентов с опухолями головного мозга расширяются. Это позволяет обрабатывать большие объемы данных и идентифицировать скрытые закономерности, которые могут улучшить точность прогнозов. Однако, это остается активной и динамичной областью исследований.

Сегментация — это процесс определения границ различных объектов. В нашем случае определяются границы новообразований. Ручная сегментация обеспечивает полный контроль над качеством результатов, но является утомительной, отнимающей много времени и склонной к предвзятости оператора. Полностью автоматизированные методы не требуют человеческих усилий, но часто дают неоптимальные результаты, не предоставляя пользователям средств для внесения исправлений. Сегментацию можно рассматривать как задачу определения класса каждой точки трехмерного объема. Эти точки в 2D-пространстве называются пикселями, а в 3D-пространстве называются вокселами. Существует два подхода к сегментации данных МРТ [4]. Первый – это 2D-подход, а второй – 3D-подход. В 2D-подходе объем 3D-МРТ разбит на множество 2D-срезов. Каждый из этих срезов передается в модель сегментации, которая выводит сегментацию для этого среза. Один за другим каждый срез проходит через модель сегментации таким образом, чтобы создать сегментацию для каждого среза. Затем 2D-срезы можно снова объединить, чтобы сформировать трехмерный выходной объем сегментации. Недостатком этого 2D-подхода является то, что важный 3D-контекст может быть потерян при использовании этого подхода [5]. Например, если в одном срезе есть опухоль, то, скорее всего, опухоль будет и в срезах, непосредственно прилегающих к нему. Поскольку мы передаем в сеть фрагменты по одному, сеть не может изучить этот полезный контекст.

В 3D-подходе весь объем МРТ передается в модель сегментации и получается карта 3D-сегментации для всей МРТ [6]. Однако размер тома МРТ не позволяет сразу передать его в модель целиком. Это просто заняло бы слишком много памяти и вычислений. В 3D-подходе объем 3D-МРТ разбивается на множество 3D-подобъемов. Каждый из этих подобъемов имеет некоторый контекст ширины, высоты и глубины. Таким образом, как и в 2D-подходе, мы можем по одному загружать в модель подобъемы, а затем объединять их в конце, чтобы сформировать карту сегментации для всего объема. Недостатком этого трехмерного подхода является то, что важный пространственный контекст может быть потерян. Например, если есть опухоль в одном подобъеме, вероятно, опухоль будет и в окружающих его подобъемах. Поскольку мы передаем в сеть подобъемы по одному, сеть не сможет изучить этот, возможно, полезный контекст. Серебряная подкладка с 3D-подходом заключается в том, что мы фиксируем некоторый контекст во всех измерениях ширины, высоты и глубины.

Автоматическая сегментация анатомических структур с помощью сверточных нейронных сетей (CNNS) составляет большую часть исследований в области анализа медицинских изображений. Большинство методов, основанных на CNN, полагаются на обилие помеченных данных для надлежащего обучения. Помеченных медицинских данных часто недостаточно, но немаркированные данные более широко доступны. Это требует подходов, которые выходят

за рамки традиционного контролируемого обучения и используют немаркированные данные для задач сегментации. Магнитно-резонансная томография широко используется в рутинной клинической диагностике и лечении. Однако различия в протоколах получения данных МРТ приводят к различному отображению нормальной и пораженной ткани на изображениях. Сверточные нейронные сети (CNN), которые показали себя успешными во многих задачах анализа медицинских изображений, обычно чувствительны к изменениям в протоколах визуализации. Следовательно, во многих случаях сети, обученные на данных, полученных с помощью одного протокола МРТ, не работают удовлетворительно на данных, полученных с помощью разных протоколов. Это ограничивает использование моделей, обученных с большими аннотированными устаревшими наборами данных, в новом наборе данных с другой областью, что часто является повторяющейся ситуацией в клинических условиях.

До 2006 года, глубокие многослойные нейронные сети часто не могли быть успешно обучены. Однако после этого года было разработано несколько алгоритмов, которые успешно обучали глубокие нейронные сети, и результаты экспериментов подтвердили превосходство более глубоких архитектур по сравнению с менее глубокими. Эти результаты были достигнуты благодаря применению новых методов инициализации или обучения. Функции активации также играют существенную роль в обучении глубоких нейронных сетей. Например, активация логистической сигмоиды может быть нежелательна для глубоких сетей со случайной инициализацией из-за ее среднего значения, которое может привести к насыщению, особенно в верхних скрытых слоях. Когда нейроны достигают насыщения, их градиенты становятся очень маленькими, и обучение может замедлиться или даже застопориться. Однако насыщенные нейроны могут «выходить» из состояния насыщения со временем, хотя это происходит медленно. Это может объяснить появление «плато» в некоторых графиках обучения нейронных сетей, где улучшение кажется замедляться или останавливаться на некоторое время. С тех пор были разработаны новые функции активации, такие как ReLU, которые обладают свойствами, предотвращающими или уменьшающими проблему насыщения.

Гиперболические тангенсиальные нейроны, несмотря на свою меньшую биологическую достоверность по сравнению с логистическими сигмовидными нейронами, обладают превосходной эффективностью при обучении многослойных нейронных сетей. В то же время, нейроны с функцией активации ReLU предоставляют еще более реалистичную модель биологических нейронов и способны демонстрировать равную или превосходящую производительность по сравнению с гиперболическими тангенсиальными сетями [7]. Это достигается несмотря на жесткую нелинейность и недифференцируемость при нуле, а также создание разреженных представлений с истинными нулями, что оптимально соответствует природе естественно разреженных данных. Несмотря на потенциальные преимущества полууправляемых подходов с использованием дополнительных немаркированных данных, сети способны достигать высокого уровня производительности, не требуя никакого несупервизированного предварительного обучения для задач, строго контролируемых с большими объемами помеченных данных. Эти результаты представляют собой важный прогресс в попытках осознать сложности обучения глубоких, но полностью контролируемых нейронных сетей и уменьшить разрыв в производительности между сетями, обученными с несупервизированным предварительным обучением и без него [8].

Исследования демонстрируют, что глубокие сверточные сети могут быть существенно улучшены в плане точности и эффективности обучения, если в них включены короткие связи между слоями, которые ближе к входу, и слоями, находящимися ближе к выходу [9]. Такой подход реализован в DenseNet, где каждый слой напрямую соединен со всеми другими слоями. В отличие от традиционных сверточных сетей, которые имеют L соединений (по одному между каждым слоем и его последующим слоем), DenseNet имеет L (L + 1) / 2 прямых сое-

динений. Это означает, что каждый слой использует карты признаков всех предшествующих слоев в качестве входных данных, а его собственные карты признаков служат входом для всех последующих слоев. DenseNet предлагает ряд преимуществ, включая решение проблемы исчезающего градиента, улучшение распространения признаков, стимулирование повторного использования признаков и значительное сокращение количества параметров [10]. Эти сети представляют собой значительное улучшение по сравнению с большинством современных техник, при этом требуется меньше вычислительных ресурсов для достижения высокой производительности.

В научном сообществе существует общее мнение о том, что для успешного обучения глубоких нейронных сетей необходимы тысячи аннотированных обучающих образцов. Однако, некоторые стратегии сети и обучения могут эффективно использовать расширение данных, чтобы максимально использовать доступные аннотированные примеры. Одной из таких стратегий является архитектура, которая включает в себя сужающий путь для улавливания контекста и симметричный расширяющийся путь для точной локализации. Эта структура сети была доказана эффективной даже при обучении на очень малом количестве изображений. Она демонстрирует отличные результаты, превосходя предыдущие лучшие методы в задачах сегментации нейронных структур на электронно-микроскопических изображениях. Важным преимуществом этой сети является ее быстродействие. Таким образом, несмотря на небольшое количество обучающих образцов, можно достичь высокого уровня производительности, что открывает новые перспективы в области глубокого обучения и обработки изображений. В этой реализации также применяются упругие деформации для эффективного расширения данных в процессе обучения. Это означает, что обучающие изображения искусственно трансформируются (например, вращаются, сжимаются, вытягиваются) для увеличения вариативности данных, на которых обучается сеть. Это помогает сети лучше обобщать и улучшать ее способность к сегментации на новых изображениях.

Глубокие сверточные нейронные сети (DCNNs) недавно показали впечатляющие результаты в задачах высокоуровневого компьютерного зрения, включая классификацию изображений и обнаружение объектов. Эта область исследования объединяет подходы DCNNs и вероятностных графических моделей для решения задачи классификации на уровне пикселей, что также известно как «семантическая сегментация изображения» [11]. Система «DeepLab» представляет собой пример такого подхода. Она способна определять границы сегментов на изображениях с уровнем точности, превосходящим предыдущие методы. Это показывает важность комбинирования различных подходов в области машинного обучения и компьютерного зрения. Вероятностные графические модели могут обеспечить структурированное представление данных, которое можно эффективно использовать вместе с мощью глубоких сверточных нейронных сетей для достижения высоких результатов в сложных задачах, таких как семантическая сегментация изображения [12].

Исследования показывают, что глубина сверточной нейронной сети может иметь значительное влияние на ее точность при распознавании изображений в больших масштабах. Когда сети оцениваются с увеличением глубины, используя архитектуру с очень маленькими сверточными фильтрами размером 3x3, видно, что можно достичь значительного улучшения по сравнению с известными конфигурациями. Особенно заметное улучшение можно достичь, увеличив глубину сети до 16-19 весовых слоев. Это подтверждает важность глубины сверточных нейронных сетей для достижения высокой точности в сложных задачах распознавания изображений и подчеркивает эффективность использования маленьких сверточных фильтров в этих глубоких архитектурах.

Современные исследования в области случайных лесов продолжают активно развиваться, что позволяет использовать этот статистический метод для решения различных задач, вклю-

чая классификацию и регрессию [13]. История развития метода включает в себя появление и развитие деревьев решений и ансамблей классификаторов, что помогает понять основные принципы и понятия, стоящие за его использованием [14]. Ключевые понятия, такие как загрязненность, расщепление, баггинг и бустинг, играют важную роль в построении эффективных моделей случайных лесов. Дальнейшее исследование и понимание этих концепций может значительно повысить точность и эффективность использования метода. Однако, важно учитывать и некоторые проблемы и вопросы, связанные с состоятельностью метода и его сравнением с другими методами классификации. Несмотря на высокую производительность случайных лесов, выбор подходящего метода должен всегда основываться на конкретной задаче и доступных данных. Случайные леса также могут быть использованы для решения ряда дополнительных задач, таких как определение наиболее информативных признаков, кластеризация, выявление аномальных наблюдений и определение прототипов классов [15]. Это делает метод универсальным инструментом для анализа данных. Наконец, существуют и неклассические разновидности деревьев решений и случайных лесов, включая косоугольные деревья, случайные леса выживаемости, квантильные леса регрессий, логические случайные леса, вероятностные случайные леса и потоковые случайные леса. Их использование может обеспечить дополнительные возможности и гибкость при решении сложных задач.

Модели машинного обучения на основе деревьев, такие как случайные леса, деревья решений и градиентно бустинговые деревья, являются популярными нелинейными предсказательными моделями, однако сравнительно мало внимания уделялось объяснению их прогнозов. Осознание факторов, влияющих на предсказания модели, может быть столь же критично, как и сама точность прогнозов во многих областях применения. Однако сложные модели, такие как ансамбли или модели глубокого обучения, которые обычно обеспечивают высокую точность для больших современных наборов данных, часто представляют собой значительный вызов для интерпретации, даже для специалистов в этой области. Это создает дилемму между точностью и интерпретируемостью. В ответ на эту проблему, в последнее время были предложены различные методы, предназначенные для упрощения интерпретации прогнозов сложных моделей [16]. Однако, существует неопределенность относительно того, как эти методы взаимосвязаны, и в каких условиях один метод может быть более предпочтителен по сравнению с другим.

Метод случайных выживаемых лесов, разработанный для обработки данных выживаемости с правой цензурированием, являющийся адаптацией стандартных случайных лесов [17]. Интегрированы новые правила разделения выживаемости для формирования деревьев выживаемости, а также представлен новый алгоритм для обработки пропущенных данных. Также вводится концепция сохранения событий для лесов выживаемости, которая используется для определения ансамблевой смертности – простой, интерпретируемой метрики смертности, которую можно использовать в качестве прогностического показателя [18]. Дополнительно производится анализ цензурированных временных данных об отказах [19]. Подразумевается наличие значения одной или нескольких объясняющих переменных для каждого объекта. Функция риска определяется в виде функции объясняющих переменных и неизвестных регрессионных коэффициентов, умноженной на произвольную и неизвестную функцию времени. Это ведет к определению условного правдоподобия, которое далее используется для выводов о неизвестных регрессионных коэффициентах.

Метод объяснения прогностических моделей SHAP, основанный на анализе чувствительности, который пригоден для любых классификационных или регрессионных моделей [20]. Отличие данного метода от других универсальных подходов заключается в том, что он учитывает возмущения всех подмножеств входных признаков, тем самым учитывая взаимосвязи и избыточность между признаками. Более того, когда применяется для объяснения аддитив-

ных моделей, данный метод оказывается эквивалентен методам, обычно применяемым для аддитивных моделей. Эффективность метода демонстрируется на примерах, использующих искусственные и реальные наборы данных, а также проводится эмпирический анализ времени выполнения. Это исследование значительно способствует сфере интерпретируемости машинного обучения, предоставляя новый универсальный инструмент для объяснения сложных прогностических моделей [21].

Клинические модели прогнозирования, которые поддерживают принятие решений по лечению, обычно оцениваются по их способности прогнозировать риск исхода, а не пользу от лечения – разницу между риском исхода с терапией и без нее.

1.4. Формирование подхода к оценке и выбора модели машинного обучения.

Важным этапом при формировании подхода к классификации изображений головного мозга является выбор и оценка модели машинного обучения. Существуют различные типы моделей машинного обучения, и выбор подходящей модели зависит от специфики задачи, а также от качества и характеристик используемых данных.

В контексте анализа медицинских изображений часто применяются сверточные нейронные сети (CNN), которые обладают высокой точностью в задачах классификации изображений. Специально разработанные трехмерные (3D) CNN модели могут быть особенно полезны при анализе МРТ-сканирований, так как они могут обрабатывать трехмерные входные данные и улавливать пространственные взаимосвязи в данных.

Выбор подходящей модели – это только первый шаг. Критически важным является тщательная оценка модели с целью убедиться, что она обеспечивает точные и надежные прогнозы. Оценка модели обычно включает в себя кросс-валидацию, где модель обучается и тестируется на различных подвыборках данных, и анализ метрик производительности, таких как точность, полнота, площадь под кривой ошибок и другие [22].

Также важно учесть, что медицинские изображения представляют собой чрезвычайно высокоразмерные данные, и модели машинного обучения могут требовать значительных вычислительных ресурсов для обучения и инференции на этих данных. Поэтому при выборе модели следует учитывать не только ее производительность, но и ее вычислительную эффективность.

Для классификации изображений головного мозга используется набор данных BraTS 2020, полученный в ходе соревнований, который содержит 2640 МРТ-сканирований 369 уникальных пациентов. Эти данные используются для разработки единой модели, которая обеспечит предсказание бинарной классификации для каждой из помеченных патологий. МРТ используется для наблюдения за патологиями на изображениях мозга, которые будут использоваться для обучения нейронной сети и объединения их в единый 3D-объем для прогнозирования.

В качестве эпидемиологических данных были использованы синтетические данные. Синтетические данные представляют собой искусственные данные, которые имитируют статистические свойства оригинальных данных из реального мира. Использование синтетических данных имеет ряд преимуществ, включая усиление защиты данных и облегчение обучения модели, когда подлинные данные ограничены или являются конфиденциальными.

Создание прогностических моделей риска на основе синтетических данных включает в себя создание предсказательной статистической модели, которая оценивает вероятность определенного медицинского исхода на основе входных характеристик [23]. Этот инструмент имеет важное значение для стратификации риска, идентификации групп с высоким риском и разработки персонализированных стратегий лечения.

Более того, синтетические данные были использованы для получения оценок выживаемости, которые проецируют вероятность выживания за определенный период. Методы анализа выживаемости, такие как оценка Каплана-Мейера, могут быть применены к синтетическим

данным для формирования этих оценок, облегчая понимание исходов для пациентов со временем.

Оценка Каплана-Мейера – это не параметрический метод, который используется для оценки функции выживаемости из временных данных. В контексте медицинских исследований, функция выживаемости представляет вероятность того, что пациент будет жить в течение определенного количества времени после диагноза или лечения.

Основной преимущество оценки Каплана-Мейера в том, что она может обрабатывать так называемые «цензурированные» данные – ситуации, когда информация о выживании неполная. Например, если пациент перестает участвовать в исследовании до того, как наступает событие (например, смерть), это считается правой цензурой.

Оценка Каплана-Мейера представляет собой ступенчатую функцию, где каждый шаг соответствует событию (например, смерти пациента), и высота шага определяется долей выживших.

При использовании синтетических данных для анализа выживаемости оценка Каплана-Мейера позволяет изучить и моделировать время до наступления события, например, до смерти от опухоли мозга. Применение этого метода к синтетическим данным может помочь в анализе и понимании потенциальных исходов для пациентов со временем, учитывая различные факторы, такие как тип и стадия опухоли, возраст пациента, общее состояние здоровья и пр. Важно отметить, что синтетические данные должны быть сгенерированы с учетом характеристик и распределения реальных данных, чтобы результаты анализа были надежными и применимыми.

Кроме того, синтетические данные были использованы для применения моделей пропорциональных рисков Кокса. Эта регрессионная модель, которая количественно оценивает влияние нескольких факторов риска на время выживания, сильно зависит от доступных данных для своей точности. Используя синтетические данные, эти модели могут быть созданы и усовершенствованы даже при отсутствии полных данных реального мира, тем самым расширяя их применимость и полезность.

Модель пропорциональных рисков Кокса, также известная как модель Кокса, является полупараметрической регрессионной моделью, широко используемой в анализе выживаемости. Свое название модель получила в честь британского статистика Сира Дэвида Кокса, который предложил ее в 1972 году.

Одно из основных предположений модели Кокса – это пропорциональность рисков. Это означает, что эффект признаков на риск (или опасность) события является постоянным со временем. В контексте прогнозирования состояния пациента, это может означать, что влияние таких факторов, как возраст или результаты анализа крови, на риск развития определенного состояния, такого как прогрессирование опухоли головного мозга, остается неизменным во времени.

Модель Кокса оценивает влияние каждого из этих признаков на риск события, выраженный через их коэффициенты. Эти коэффициенты можно интерпретировать как мультипликативное влияние признака на риск события. То есть, если коэффициент равен 2 для определенного признака, это означает, что наличие этого признака удваивает риск наступления события.

Использование синтетических данных позволяет исследователям тренировать и улучшать модели Кокса, даже когда доступ к полным реальным данным ограничен. Это позволяет исследователям создавать более точные и надежные модели, которые затем могут быть применены для прогнозирования реальных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение алгоритмов искусственного интеллекта (ИИ) в клинической практике может представлять ряд сложностей, в том числе проблему достижения надежного обобщения. Обобщение означает способность модели обрабатывать и анализировать данные, которые отличаются от тех, на которых она была обучена.

В контексте рентгеновских снимков пациентов, модель может столкнуться с различиями в снимках, поступающих в клинику, по сравнению с теми, на которых она была обучена. Эти различия могут быть обусловлены различиями в аппаратуре, настройках оборудования и процедурах съемки. В результате модель может проявлять сниженную точность и эффективность при анализе новых снимков. Поэтому перед применением модели в клинике необходимо провести тестирование и адаптацию модели на тестовых наборах данных, чтобы убедиться в ее способности обнаруживать патологии на конкретной аппаратуре и снимках пациентов.

Также важно учитывать распространенность определенных патологий в разных странах или даже в различных больницах. Патология может быть довольно распространен в одной стране, но относительно редким в другой. Поэтому модели, обученные на данных из определенных больниц или регионов, могут иметь ограниченную способность обнаруживать и классифицировать редкие патологии в новых клинических средах. Это подчеркивает необходимость тестирования и адаптации моделей на тестовых данных, чтобы убедиться в их эффективности и надежности в различных клинических контекстах [45].

Сегментация опухолей головного мозга также представляет свои уникальные вызовы [46]. Модель, обученная на данных, собранных в нескольких странах за несколько лет, может столкнуться с различиями в разрешении сканеров. Современные сканеры обладают значительно более высоким разрешением, чем старые модели. Это означает, что модель, обученная на старых данных, может иметь ограниченную способность точно выделить опухоль на снимках, полученных с помощью современных сканеров. Поэтому модель должна быть адаптирована к разрешению сканера в каждой конкретной больнице перед ее применением [47]. Это позволит достичь высокой точности и надежности при сегментации опухолей головного мозга в клинической практике.

Кроме того, для обеспечения справедливого и эффективного использования ИИ в клинике необходимо проводить анализ влияния модели не только в целом, но и на различные подгруппы населения, такие как пациенты разного пола, возраста и социально-экономического статуса [48]. Это помогает выявить ключевые алгоритмические слепые зоны и потенциальные предубеждения, которые могут возникнуть в результате применения модели [49]. Такой анализ помогает обеспечить справедливость и надежность модели для всех пациентов, независимо от их характеристик.

В итоге, применение ИИ в медицинской практике может значительно повысить эффективность диагностики, прогнозирования состояния пациентов и автоматизации процессов сканирования. Однако для успешной интеграции ИИ в клиническую практику необходимо учитывать различные факторы, такие как различия в данных, аппаратуре и населении, а также проводить тщательное тестирование и адаптацию моделей для обеспечения надежных и точных результатов [50].

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Део Р. С. Машинное обучение в медицине // Circulation. – 2015. – Т. 132. – С. 1920–1930.
2. Иглесиас, Дж. Э., Лю, С.Ю., Томпсон, П., Ту, З.: Обучение на основе соглашения с полуучителем для вскрытия черепа, в: Международная конференция по обработке медицинских изображений и компьютерному вмешательству.
3. Шрикумар А. и др. Не просто черный ящик: изучение важных функций через распространение различий активации // ArXiv abs/1605.01713. – 2016.
4. Бейтсон, М., Кервадек, Х., Дольц, Дж., Ломберт, Х., Айед, И.Б.: Адаптация домена с ограничениями для сегментации. В: Международная конференция по вычислениям медицинских изображений и компьютерным вмешательствам. стр. 326–334. Спрингер (2019).
5. Кулхария, В., Чандра, С., Агравал, А., Торр, П., Тьяги, А.: Box2seg: взвешенная потеря внимания и обучение отличительным признакам для сегментации со слабым наблюдением. В: Европейская конференция по компьютерному зрению. стр. 290–308. Спрингер (2020).
6. Кервадец, Х., Дольц, Дж., Ван, С., Грейнджер, Э., Айед, И.Б.: Граничные рамки для сегментации со слабым наблюдением: глобальные ограничения приближаются к полному надзору. В: Медицинская визуализация с глубоким обучением. стр. 365–381. ПМЛР (2020).
7. Глорот, Х., Бенжио, Ю.: Понимание сложности обучения нейронных сетей с глубокой прямой связью, в: Материалы 13-й Международной конференции по искусственному интеллекту и статистике (AISTATS), стр. 249–256. (2010)
8. Дунгель Н., Карнейро Г., Брэдли А.П., 2017 г. Подход к глубокому обучению для анализа масс на маммограммах с минимальным вмешательством пользователя. Анализ медицинских изображений 37, 114–128.
9. Симонян К., Зиссерман А. Очень глубокие сверточные сети для крупномасштабного распознавания изображений. В: Bengio, Y., LeCun, Y. (eds.) 3-я Международная конференция по представительствам в обучении, ICLR 2015, Сан-Диего, Калифорния, США, 7–9 мая 2015 г., Материалы конференции (2015 г.).
10. Рампрасаат Р. Селвараджу, Майкл Когсуэлл, Абхишек Дас, Рамакришна Ведантам, Деви Парих, Дхрув Батра: Grad-CAM: Визуальные объяснения из глубоких сетей с помощью локализации на основе градиента. Международный журнал компьютерного зрения (2019).
11. Ибрагим, М.С., Вахдат, А., Ранджбар, М., Макреди, В.Г. Сегментация семантического изображения с полуконтролем с помощью самокорректирующихся сетей. В: Материалы конференции IEEE/CVF по компьютерному зрению и распознаванию образов. стр. 12715–12725 (2020).
12. Гао Хуан, Чжуан Лю, Лоренс ван дер Маатен, Килиан К. Вайнбергер: плотно связанные сверточные сети - Корнельский университет (2018).
13. Чистяков Сергей Павлович.: Случайные леса: обзор // Труды КарНЦ РАН. 2013. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sluchaynye-lesa-obzor (дата обращения: 25.11.2022).
14. Бах С. и др. О поэлементных объяснениях решений нелинейного классификатора путем распространения релевантности по слоям // PLoS ONE. – 2015. – Т. 10.

15. Тейлор Дж. М. Г. Случайные леса выживаемости // Журнал торакальной онкологии: официальное издание Международной ассоциации по изучению рака легких. – 2011. – Т. 6. № 12. – С. 1974-5.
16. Струмбель Е., Кононенко И. Объяснение моделей прогнозирования и индивидуальных прогнозов с помощью вкладов признаков. Knowledge and Information Systems, 2014. С. 647-665.
17. Ли С.-Х. и др. Использование интегрированного взвешенного различия выживаемости для проблемы двухвыборочных цензурированных данных // Comput. Stat. Data Anal. – 2008. – Т. 52. – С. 4410-4416.
18. Лундберг С., Ли С.-И. Единый подход к интерпретации прогнозов модели: Предварительная печать // arXiv:1705.07874 [cs.AI]. 2017. URL: https://doi.org/10.48550/arXiv.1705.07874
19. Хэнли Дж.А., Фостер Б.Дж. Избегание ошибок, связанных с ‘бессмертным временем’. Департамент эпидемиологии, биостатистики и профессионального здоровья, Университет Макгилл, 2011. URL: http://www.medicine.mcgill.ca/epidemiology/hanley/c634/lifetables/abm_17.PDF
20. Сю Х. и др. Модифицированный алгоритм случайных лесов выживаемости для предикторов высокой размерности и самоотчетных результатов // Журнал вычислительной и графической статистики. – 2018. – Т. 27. – С. 763 - 772.
21. Лундберг, С.М., Наир, Б., Вавилала, М.С. и др. Интерпретируемые предсказания машинного обучения для предотвращения гипоксии во время операции // Nat Biomed Eng. 2018. Т. 2. С. 749–760. URL: https://doi.org/10.1038/s41551-018-0304-0
22. Хубер, П.Дж.: Надежная оценка параметра местоположения, в: Прорывы в статистике. Спрингер, стр. 492–518. (1992)
23. Клайн Дж. П. Статистические модели, основанные на счетных процессах // Technometrics. – 1994. – Т. 36. – С. 111-112.
24. Глорот, Х., Бордес, А., Бенжио, Ю.: Нейронные сети с глубоким разреженным выпрямителем, в: Материалы 14-й Международной конференции по искусственному интеллекту и статистике (AISTATS), стр. 315–323. (2011)
25. Университет Пенсильвании. Центр для биомедицинских образовательных компьютерных исследований. BRATS 2020: Data. Доступно по: https://www.med.upenn.edu/cbica/brats2020/data.html.
26. Ротман, К.Дж.; Гринланд, С.; Лаш, Т.Л. Современная эпидемиология [Текст] / К.Дж. Ротман, С. Гринланд, Т.Л. Лаш. - Филадельфия : Lippincott Williams & Wilkins, 2008
27. Гарг А. Х. и др. Эффекты компьютеризированных систем поддержки клинических решений на производительность практикующих врачей и результаты для пациентов: систематический обзор // JAMA. – 2005. – Т. 293. – С. 1223–1238.
28. Дэвидсон-Пилон, К. (2023). Lifelines, анализ выживаемости в Python (v0.27.7). Zenodo. URL: https://doi.org/10.5281/zenodo.7883870
29. Озгун Чичек, Ахмед Абдулкадир, Серен С. Линкамп, Томас Брокс, Олаф Роннебергер: 3D U-Net: обучение плотной объемной сегментации на основе разреженных аннотаций. arXiv: 1606.06650 (2016).
30. Олаф Роннебергер, Филипп Фишер, Томас Брокс: U-Net: сверточные сети для сегментации биомедицинских изображений. - Университет Фрайбурга, Германия. архив: 1505.04597v1 (2015).
31. Исензее Ф., Петерсен Дж., Кляйн А., Циммерер Д., Ягер П.Ф., Коль С., Вассерталь Дж., Келер Г., Норайтра Т., Виркерт С. и др.: nnu-net: Самоадаптирующаяся структура

для сегментации медицинских изображений на основе u-net. Препринт arXiv arXiv: 1809.10486 (2018).
32. Бурков, Эдуард Александрович. Трехмерная сегментация медицинских изображений с помощью алгоритма фиксации уровня [Электронный ресурс]: выпускная квалификационная работа магистра: 01.04.02 - Прикладная математика и информатика; 01.04.02_02 - Системное программирование / Э. А. Бурков; Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Институт прикладной математики и механики; науч. рук. И. В. Штурц. — Электрон.
33. Миттал, С., Татарченко, М., Брокс, Т.: Полууправляемая семантическая сегментация с согласованностью высокого и низкого уровня. Транзакции IEEE по анализу шаблонов и машинному интеллекту (2019 г.).
34. Павел Млынарски, Эрве Делингет, Антонио Криминизи, Николас Аяче, 3D сверточные нейронные сети для сегментации опухоли с использованием двумерного контекста дальнего действия, Компьютеризированная медицинская визуализация и графика, том 73, страницы 60-72 (2019).
35. Ишваран Х., Когалур У.Б., Блэкстоун Е.Х., Лауэр М.С. Случайные леса выживаемости. Ежегодник прикладной статистики, 2008. С. 841-860. URL: https://arxiv.org/abs/0811.1645
36. Брейман Л., Фридман, Дж. Х., Олшен Р. А., Стоун К. Дж. Классификация и деревья регрессии. – 1984.
37. Гафурян М., Мехрташ А., Капур Т., Карссемейер Н., Марчиори Э., Пестейе М., Гуттманн Ч.Р., де Леув Ф.Е., Темпани С.М., ван Гиннекен Б. и др.: Перенос обучения для адаптации предметной области в МРТ: Применение в сегментации поражений головного мозга, в: Международная конференция по вычислениям медицинских изображений и компьютерному вмешательству MICCAI 2017. Конспекты лекций по информатике, том 10435, Springer. стр. 516–524. (2017).
38. Рот А. Е. Ценность Шепли: эссе в честь Ллойда С. Шепли. – Кембридж: Кембриджский университетский пресс, 1988.
39. Реккас А., Рейнбек П. Р., Кент Д. М., Стейерберг Е. В., ван Клаверен Д. Оценка индивидуализированных эффектов лечения из рандомизированных контролируемых испытаний: симуляционное исследование для сравнения риск-основанных подходов // BMC Med Res Methodol. – 2023. – Т. 23. № 1. – С. 74.
40. Кокс Д.Р. Регрессионные модели и жизненные таблицы. Журнал Королевского статистического общества. Серия B (Методологическая), 1972. С. 187-220. URL: https://www.jstor.org/stable/2985181
41. Пэнг Л., Хуанг И. Анализ выживаемости с моделями квантильной регрессии // Журнал Американской статистической ассоциации. – 2008. – Т. 103. – С. 637-649.
42. Лин Д. И. и др. Проверка модели Кокса с помощью кумулятивных сумм остатков на основе мартингала // Biometrika. – 1993. – Т. 80. – С. 557-572.
43. Флеминг Т. Р., Харрингтон Д. П. Счетные процессы и анализ выживаемости. – 1991.
44. Дягилев К., Сариа С. Обучение (прогностических) рисковых баллов при цензурировании из-за вмешательств // Mach. Learn. – 2016. – Т. 102. – С. 323–348.
45. ван Клаверен Д., Стайерберг Э.В., Серруйс П.В., Кент Д.М. Предварительная «конкорданс-статистика для выхода», которая позволила использовать метрику при моделировании гетерогенные методы лечения. Журнал клинической эпидемиологии, 2018. С. 59-68. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132832/

46. Ся Й., Густафсон П., Садатсафави М. Методологические вопросы к «статистике согласия по выгоде» как мере дискриминации в предсказании выгоды от лечения // Diagn Progn Res. – 2023. – Т. 7. № 1. – С. 10.
47. Томас Сакинис, Фаусто Миллетари, Хольгер Рот, Панайотис Корфиатис, Петро Костанди, Кеннет Филбрик, Зейнеттин Аккус, Зиюэ Сюй, Дагуан Сюй, Брэдли Дж. Эриксон: Интерактивная сегментация медицинских изображений с помощью полностью сверточных нейронных сетей. архив: 1903.08205 (2019).
48. Cheryl Sital, Tom Broschb, Dominique Tioa, Alexander Raaijmakers, Jurgen Weeseb: Сегментация 3D медицинских изображений с размеченными и неразмеченными данными с использованием автоэнкодеров на примере сегментации печени на КТ-изображениях. архив: 2003.07923 (2020).
49. Штрумбель Е., Кононенко И. Объяснение моделей предсказания и индивидуальных предсказаний с помощью вкладов признаков // Системы знаний и информации. – 2014. – Т. 41. – С. 647-665.
50. ЛеБланк М., Кроули Дж. Дж. Деревья относительного риска для цензурированных данных о выживаемости // Biometrics. – 1992. – Т. 48. № 2. – С. 411-25.

ПРОЕКТ ПО ОКАЗАНИЮ РАННЕЙ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ИНВАЛИДНОСТЬЮ И ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО ТРЕХ ЛЕТ

Организации: Областное государственное бюджетное учреждение социального обслуживания «Комплексный центр социального обслуживания «Доверие» в г. Димитровграде»; Отделение по реабилитации детей с ограниченными возможностями здоровья и инвалидностью и молодых инвалидов «Равенство» Новомалыклинского района Ульяновской области

Проектная команда: Анисимова Н.Н., Матвеева И.В., Малиновская Н.Б., Колос О.А., Крылова Т.В.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в Российской Федерации сохраняются негативные тенденции в динамике состояния здоровья детей. По данным официальной статистики, численность детского населения сокращается, а распространенность патологии и заболеваемости среди детей ежегодно увеличивается на 4–5%. Число новорожденных с проблемами в состоянии здоровья, физиологической незрелостью составляет 74%, детей с неврологической патологией – до 86%. Не более 10% детей дошкольного и 4% детей подросткового возраста можно считать абсолютно здоровыми (А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.И. Маслова, Г.В. Яцык и др.). Исследования доказывают, что при условии раннего выявления и организации адекватного медико-психолого-педагогического воздействия практическое выздоровление и нормализация функций могут быть достигнуты в 60% случаев к трем годам. То есть ранняя систематическая помощь помогает добиться поразительных результатов [Приходько О.Г., 2015 с.6]. Поэтому одним из важнейших современных приоритетов развития системы реабилитации является обращение коррекционного воздействия к раннему возрасту, что дает возможность вести профилактическую работу и предотвращать формирование вторичных нарушений психического развития.

Анализ результативности психолого-педагогических практик коррекции нарушений развития у детей за всю историю исследований указывает на появление ощутимых положительных воздействий в той среде, где ребенок проводит максимально больше времени. При этом влияние среды может быть как положительным, так и отрицательным. Поэтому важно рассматривать ребенка как часть той среды, которая оказывает наибольшее влияние. Такими людьми являются члены семьи и в большей степени родители. Именно поэтому они должны стать не просто полноправными участниками реабилитационного процесса, но и партнерами для своего ребенка, способными выстраивать продуктивные, деловые отношения с ребенком, которые будут способствовать абилитации дефицитов развития и формированию новых навыков в соответствии с возрастом. Таким образом, акцент коррекционного и развивающего воздействия перемещается на семью ребенка с ОВЗ или риском отставания в развития.

Практика ранней помощи или раннего вмешательства известны в мире с 60-70-х лет XX века. По мере становления программ раннего сопровождения, акцентом или отправной точкой работы специалистов становится не только ребенок, но и семьи, в которых проходит развитие

(Becrwith ,1990; Krauss, Jacobs1990 M. Guralnik). В ходе исследований и поисков новых подходов было сформулировано понимание ранней помощи как междисциплинарной, командной деятельности направленной на поддержу ребенка и его семьи, осуществляемой в естественной среде специалистами. (М. , 2005).

На данном этапе более чем в 100 странах мира программы ранней помощи, положительное влияние которых доказаны в ходе многочисленных исследований, являются обязательным звеном системы поддержки детей с особенностями в развитии.

Отечественные модели ранней помощи начали оформляться с 90-х годов, адаптируя западные модели вмешательства и создавая новые: детям с нарушением слуха (Л.А. Чистович и др.); детям с детским церебральным параличом (ДЦП) (О.Г. Приходько и др.); детям с психофизическими нарушениями в развитии в группах кратковременного пребывания (Е.А. Стребелева и др.); детям с синдромом Дауна (П.Л. Жиянова и др.); лекотека (А.М. Казьмин); СРП на базе психолого-медико-социальных центров сопровождения и специальных дошкольных учреждений (Р.Ж. Мухамедрахимов и др.).

В связи с этим возникла необходимость в организации системы абилитации детей младенческого и раннего возраста, которая определяется как комплекс медицинских, социальных и психолого-педагогических услуг, оказываемых детям целевой группы (дети от 0 до 3 лет, имеющие ограничения жизнедеятельности, в том числе дети с ограниченными возможностями здоровья, дети-инвалиды, дети с генетическими нарушениями, а также дети группы риска – дети с риском развития стойких нарушений функций организма и ограничений жизнедеятельности и их семьям, направленных на содействие их оптимальному развитию, формированию физического и психического здоровья, включению в среду сверстников и интеграцию в общество, а также на сопровождение и поддержку их семей и повышение компетентности родителей (законных представителей).

Таким образом, услуга специальной ранней помощи родителям и их детям с особенностями в развитии становится доступной во многих регионах Российской Федерации, в том числе в Ульяновской области. Однако семьям, проживающим в отдаленных районах Ульяновской области, эта услуга остается малодоступной ввиду территориальной удаленности и слишком маленького возраста детей. Поэтому необходимость создания программы ранней помощи, работа которой должна была изменить ситуацию и обеспечить родителей детей от 0 до 3-х лет с ОВЗ и отклонениями развития необходимой помощью и поддержкой, для Отделения по реабилитации детей с ограниченными возможностями здоровья и инвалидностью и молодых инвалидов «Равенство» стала очевидной.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель программы: оказание комплексной реабилитационной помощи детям раннего возраста, у которых выявлены нарушения в развитии различных функций либо отклонения от них, а также риски их возникновения.

Цель достигается через решение следующих **задач**:

- создание семейно-ориентированной комплексной коррекционно-абилитационной модели помощи детям раннего возраста, у которых выявлены нарушения в развитии различных функций либо отклонения от них, а также риски их возникновения;
- обеспечение территориальной доступности абилитационных мероприятий для семьи, имеющей детей раннего возраста;
- формирование межведомственного механизма раннего выявления детей с риском нарушения в развитии раннего возраста;

- обеспечение психолого-педагогической поддержки семьи и формирование абилитационной компетентности родителей (законных представителей) в вопросах развития, охраны и укрепления здоровья детей;

- создание развивающей среды для детей раннего возраста, их родителей (законных представителей);

- осуществление междисциплинарной оценки основных областей развития ребенка;

- обеспечение равных возможностей для полноценного развития каждого ребенка в период раннего детства независимо от места проживания, пола, нации, языка, социального статуса;

- разработка и реализация совместно с семьей индивидуальной программы реабилитации.

Центральное место в модели организации взаимодействия с родителями занимает идея *семейно-центрированного* подхода с позиции абилитации. Ключевыми в понятийной системе абилитации являются термины «понимание» и «принятие» (Аксенова Л.И. «Абилитационная педагогика») как безусловное признание окружающими взрослыми особенностей ребенка, признание за ним права на активное отношение к миру и приоритет его выбора. Успешность такой практики или помощи ребенку напрямую зависит от представителей нескольких социальных институтов, наиболее важным из которых является семья.

Поэтому важно рассматривать ребенка как часть той среды, которая оказывает наибольшее влияние. В этой ситуации родители должны стать не просто полноправными участниками коррекционно-развивающего процесса, но и партнерами. А по своим личностным качествам и уровню обученности должны быть способными выполнять в нем важную функцию компетентного родительства. Соответственно, задача состоит не в том, чтобы оценивать несостоятельность родителей или разделять с родителями ответственность за несоответствие ребенка некоему представлению нормы в области обучения и поведения, а в том, чтобы помогать им учиться выстраивать продуктивные, деловые и личностные отношения с ребенком.

Целевая аудитория – семьи, осуществляющие воспитание и уход за детьми с ограниченными возможностями здоровья раннего возраста.

Дети с ограниченными возможностями здоровья раннего возраста, в том числе дети-инвалиды раннего возраста – дети, относящиеся к возрастной группе от 0 до 3 лет, и имеющие отклонения от нормального психического и физического развития различной степени выраженности, вызванные врожденными или приобретенными дефектами и в силу этого нуждающиеся в специальном комплексном сопровождении их развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Придавая первостепенное значение интересам детей, необходимо обосновать не менее значимое понятие абилитационной компетентности родителей как системы ценностей, знаний, навыков, определяющих возможность полноценно осуществлять процесс абилитации детей младенческого и раннего возраста из групп медицинского, генетического и социального риска отклонений в развитии.

В литературе часто используются термины «психолого-педагогическая компетентность родителя», «социально-психологическая компетентность родителя», «родительская эффективность», «эффективное родительство» и т.п., которые можно рассматривать как аналоги термина «родительская компетентность». Анализируя содержание определения «родительская компетентность», правильнее рассматривать компетентность как наличие знаний, умений, навыков, а также способов и приемов их реализации в деятельности, общении, развитии личности. При этом отношения со стороны родителей характеризуются зрелостью, заботой и проявлением любви к ребенку. Особая роль отводится формированию следующих видов родительской компетентности.

Педагогическая – знание и использование в повседневной жизни методов воспитательного воздействия, способствующих развитию здоровья и личности ребенка.

Психологическая – понимание возрастных и индивидуальных особенностей ребенка, а также умение строить взаимоотношения с ним с учетом удовлетворения его дефицитов сенсомоторного, интеллектуального, эмоционального развития.

Социальная – компетентность, которая проявляется в способности родителей сохранять старые социальные связи и предусматривает способность родителей устанавливать и поддерживать новые продуктивные социальные связи, способствующие интеграции семьи в социум.

Правовая – знание основных прав родителей и ребенка, ориентация в нормативно-правовых документах и законодательстве РФ по вопросам семьи, а также умение применять на практике нормы законодательства.

Очень важно понимать, что компетентность родителей позволит им осознанно направить все ресурсы на процесс развития ребенка и не потерять драгоценное время.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Аксенова, Л. И. Абилитационная педагогика : учеб. пособие для академического бакалавриата / Л. И. Аксенова. – М. : Издательство Юрайт, 2018
2. Баенская Е.Р. Помощь в воспитании детей с особым эмоциональным развитием (ранний возраст)М.: Теревинф, 2007
3. Диагностика – развитие – коррекция: Программа дошкольного образования детей с интеллектуальной недостаточностью / Л.Б.Баряева, О.П. Гаврилушкина, А. Зарин, Н.Д. Соколова. – СПб.: ЦДК проф. Л.Б.Баряевой, - 2012.
4. Екжанова, Е.А. Коррекционно-педагогическая помощь детям раннего и дошкольного возраста с неярко выраженными отклонениями в развитии / Е.А. Екжанова, Е.А. Стребелева. – СПб. : Каро, 2008.
5. Программа Лекотека. А. М. Казьмин, Е. А. Петрусенко, Г. А. Перминова, А. И. Чугунова, А. М.Пайкова, Склокина Н. А. С-Петербург, 2010.
6. Баряева Л.Б., Лопатина Л.В. Учим детей общаться. Формирование коммуникативных умений у младших дошкольников с первым уровнем речевого развития. – СПб.: ЦДК проф. Л. Б. Баряевой, 2011.
7. Баряева Л.Б., Вечканова И.Г., Загребаева Е.В. Театрализованные игры в коррекционно-развивающей работе с дошкольниками / Под ред. Л. Б. Баряевой, И. Г. Вечкановой. СПб.: КАРО, 2009. 256 с.
8. Баряева Л.Б, Зарин А. Обучение сюжетно-ролевой игре детей с проблемами интеллектуального развития. Учебно-методической пособие . Союз : РГПУ им. А.И. Герцена, 2001
9. Жиянова П.Л. Социальная адаптация детей раннего возраста с синдромом ДаунаМ.: Монолит, 2002 г.
10. Зигле Л.А., Ефимова Н.М, Малинина Н.Ю., Михайлова В. Педагогический круг. Методические рекомендации для педагогических коллективов дошкольных образовательных учреждений по организации совместной деятельности взрослого и ребенка в группе интегрированного образования. – СПб.: РЕМДОМ, 2011.
11. Методические рекомендации по обследованию и составлению индивидуальных программ ранней помощи детям с ОВЗ и инвалидностью,
12. Министерство образования и науки Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального обра-

зования «Московский государственный гуманитарный университет имени М.А. Шолохова» Москва – 2015ю
13. Микляева, Н.В. Основы коррекционной педагогики и коррекционной психологии: моделирование образовательных программМосква : Издательство Юрайт, 2020
14. Приходько О.Г Ранняя помощь детям с двигательной патологией. Методическое пособие СПб.: Издательство «КАРО», 2006 г
15. Разенкова Ю.А. Игры с детьми младенческого возраста М.: Школьная пресса. 2003
16. Семенович А.В. Нейропсихология детского возраста. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте М.: Академия, 2002
17. Стребелева Е.А. Формирование мышления у детей с отклонениями в развитии Владос, 2007 г.
18. Стребелева. Е. А. Психолого-педагогическая диагностика развития детей раннего и дошкольного возраста : метод, пособие: с прил. альбома2004
19. Мухамедрахимов Р.Ж. Мать и младенец: психологическое взаимодействие СПб, 1999
20. Фрост, Лори; Бонди, Энди; Система альтернативной коммуникации с помощью карточек (PECS).
21. Янушко Е.А Рисование с детьми раннего возраста. 1-3 года М.: Мозаика-Синтез, 2006

ИННОВАЦИОННАЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Афашагов А.Х.

ВВЕДЕНИЕ

Современное развитие медицинской науки и технологий значительно расширяет возможности диагностики, лечения и мониторинга состояния здоровья пациентов. В настоящее время особенно актуальна проблема разработки эффективных инструментов удаленного мониторинга и обеспечения круглосуточного контроля за здоровьем пациентов.

Телемедицина является важным направлением современной медицины, предоставляя новые возможности для удаленного наблюдения за пациентами и обмена медицинской информацией. В данном проекте предлагается разработка инновационной системы телемедицины, основанной на сборе и анализе биометрических данных с использованием технологий искусственного интеллекта.

Актуальность проблемы объясняется сложившимися обстоятельствами в мире, такими как последствия пандемии COVID-19, которые акцентируют внимание на возрастающей необходимости удаленного контроля за здоровьем и возможности оперативной реакции на изменения в состоянии пациентов. Системы телемониторинга могут значительно улучшить качество и эффективность медицинского ухода, обеспечивая своевременное вмешательство и предотвращая осложнения заболеваний.

Данные Минздрава Российской Федерации на 2022 год свидетельствуют о снижении уровня обеспеченности врачебными кадрами на 1,3% по сравнению с предыдущим годом, что приводит к повышенной нагрузке на медицинский персонал. Уровень обеспеченности составил 37,2 врача на 10 000 населения. Это создает проблемы и неудобства для пациентов, нуждающихся в квалифицированной медицинской помощи, но сталкивающихся с ограниченной доступностью посещений специалистов [1].

Отметим, что профилактика и своевременная диагностика заболеваний играют ключевую роль в успешном лечении и предупреждении осложнений. Однако сокращение медицинского персонала ставит перед медицинским сообществом вопрос о том, как обеспечить необходимый уровень профилактической помощи населению. Этот проект направлен на решение данной проблемы, предлагая метод ранжирования пациентов по степени необходимости врачебной помощи в офлайн-режиме.

Новизна предложенного проекта является объединение технологий телемедицины, искусственного интеллекта и систем управления медицинскими данными для создания эффективной системы удаленного мониторинга. Данная система предполагает разделение пользователей на две категории: бесплатные и платные, с учетом особенностей мониторинга и предоставления информации.

Разработанная система обеспечивает непрерывный мониторинг состояния здоровья, анализирует биометрические данные и предоставляет врачам рекомендации при возникно-

вении заболеваний или отклонений от нормы. Это позволяет сократить риски для здоровья пациентов, улучшить общий уровень здравоохранения и обеспечить доступность медицинской помощи на удалении.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель проекта состоит в создании инновационной системы телемедицины для удаленного мониторинга состояния здоровья пациентов с применением искусственного интеллекта (ИИ). Главная идея заключается в разработке универсальной платформы, объединяющей в себе две категории пользователей: бесплатных пользователей, контролируемых врачами круглосуточно, и платных пользователей, имеющих более широкий функционал и возможность самостоятельного контроля своего здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конечная цель проекта – создание инновационной системы телемедицины, способной значительно улучшить доступность и качество медицинской помощи. Реализация данной идеи позволит оптимизировать затраты на здравоохранение, обеспечивая гражданам возможность мониторинга своего здоровья в режиме реального времени. Бесплатные пользователи получат шанс круглосуточного наблюдения за своим состоянием, а алгоритмы искусственного интеллекта помогут своевременно выявлять потенциальные проблемы. Тем самым, предупреждая их возникновение, система способствует более эффективному вмешательству специалистов и улучшению результатов лечения.

Интеграция технологий машинного обучения в систему телемедицины позволит сократить нагрузку на врачей и оптимизировать время консультаций. Платные пользователи, в свою очередь, получат дополнительные преимущества, такие как более глубокий анализ состояния здоровья и персональные рекомендации, способствуя более индивидуализированному подходу к управлению своим здоровьем. Такая система открывает новые перспективы для сотрудничества между пациентами и медицинскими учреждениями, обогащая взаимодействие и повышая качество предоставляемых медицинских услуг. Несомненно, реализация этого проекта приведет к улучшению здоровья общества и станет важным шагом в развитии медицинской науки и практики.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Об итогах работы министерства здравоохранения Российской Федерации в 2022 году и задачах на 2023 год. – 2023. URL: https://clck.ru/365z67 (дата обращения: 14.10.2023)
2. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869). – 2020. URL: //sudact.ru/law/prikaz-minzdrava-rossii-ot-20102020-n-1130n/prilozhenie-n-1/iii/ (дата обращения: 11.10.2023)
3. Армаганов А.Г., Дшхунян О.В. Устройство дистанционного непрерывного мониторинга физиологических параметров человека : пат. Рос. Федерация : МПК51 A61B 5/0404 (2006.01)
4. Клинические рекомендации: Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. – 2021. – 65 с.

ИНТЕРАКТИВНАЯ ПЛАТФОРМА «TBHELPER» – ПОМОЩНИК В БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Беркелиева А.А.[1], Бородин Р.А.[2], Паролина Л.Е.[3]

1. Ординатор второго года;
2. Старший разработчик медицинских информационных систем;
3. Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВКЛ – видеоконтролируемое лечение
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИИ – искусственный интеллект
ЛУТ – лекарственно- устойчивый туберкулез
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ПТП – противотуберкулезные препараты
ПК – персональный компьютер
РФ – Российская Федерация
SMS – Short Message Service (служба коротких сообщений)
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СЭМПП – системы электронного мониторинга приема препарата
ТБ (TB) – туберкулез
ФЗ – Федеральный закон
COVID- 19 – коронавирусная инфекция
DOTS – Directly Observed Treatment Short-course (лечение под непосредственным контролем коротким курсом)
iOS – iPhone Operating System (мобильная операционная система для смартфонов, электронных планшетов, носимых проигрывателей, разрабатываемая и выпускаемая американской компанией Apple)
IT – Information Technology
SIM-карта – Subscriber Identification Module (модуль идентификации абонента)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Туберкулез, как социально-значимое инфекционное заболевание, в эпоху современных медицинских достижений и всеобъемлющего внимания к здоровью населения остается актуальной и глобальной проблемой человечества, вызывая серьезные социальные, экономические и медицинские последствия [5, 6, 7, 16].

В 2021 году, по данным Всемирной организации здравоохранения, число заболевших туберкулезом составило около 10,6 миллиона человек, умерших – 1,6 млн. Во всем мире туберкулез занимает 13-е место среди ведущих причин смерти и после COVID-19 является

второй по значимости патологией, обусловленной возбудителем инфекции, опережая ВИЧ/СПИД [15].

Высокий уровень ТБ в различных странах сопровождается ростом лекарственной устойчивости возбудителя. В 2021 году, процент людей с лекарственно-устойчивым туберкулезом составил 3,6% среди новых случаев и 18% среди ранее получавших лечение пациентов. 42% от общемировых случаев заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью приходятся на Индию (26%), Российскую Федерацию (8,5%) и Пакистан (7,9%). Самые высокие показатели заболеваемости ТБ (>50% среди ранее лечившихся случаев с МЛУ) обнаружены в Российской Федерации и нескольких странах Восточной Европы и Центральной Азии [16].

Одной из причин лекарственной устойчивости является низкая приверженность пациентов к противотуберкулезной терапии, так как лечение данного заболевания занимает длительный период времени. Даже при правильно назначенной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя [1].

Для улучшения приверженности пациентов к терапии и повышения эффективности лечения всё чаще используются цифровые технологии [6].

Цифровизация системы здравоохранения рассматривается экспертами как процесс, способный снизить темпы роста затрат на функционирование системы, повысить качество оказываемых медицинских услуг, клиническую, социальную и экономическую эффективность медицинских организаций, а также улучшить доступность медицинской помощи и приблизить ее к пациенту [9].

В программах ВОЗ по борьбе с туберкулезом уже применялись служба коротких сообщений (SMS), видеоконтролируемое лечение (ВКЛ) и системы электронного мониторинга приема препарата, помогающие пациентам завершить лечение, а медицинским работникам – осуществлять контроль за ежедневным приемом препарата и продолжением лечения [8].

В РФ терапия больных ТБ на амбулаторном этапе в ряде регионов осуществляется с использованием техник ВКЛ на основе информационно-коммуникационных технологий (WhatsApp, Skype) [2, 3, 10]. При положительном влиянии на приверженность к терапии, их применение имеет ряд проблем: сложности защиты персональных данных, асинхронного наблюдения, аналитики получаемых результатов, разграничения доступа к медицинской информации для пациента и медицинских работников.

Необходимость инновационных решений проблемы взаимодействия пациента и медицинского работника при проведении лечения обуславливает актуальность и целесообразность выполнения данного проекта. Интерактивная платформа позволит увеличить охват пациентов наблюдением, своевременно отслеживать клиническое состояние лиц с туберкулезом, контролировать побочные эффекты проводимой терапии. Используемая технология приблизит медицинскую помощь к пациенту и тем самым улучшит качество поддержки и наблюдения, что в свою очередь приведет к снижению отрывов от лечения и темпов распространения ЛУТ. Значимым результатом внедрения интерактивной платформы будет являться расширение доступа к медицинской информации, изменение поведения населения в отношении заболевания, а также возможность мониторинга и управления состоянием здоровья [10]. Дополнение интерактивной платформы искусственным интеллектом (ИИ) в виде голосового помощника и чат-бота позволит упростить взаимодействие и улучшить партнерство между пациентом и медицинским специалистом.

Оценка современного состояния решаемой научной проблемы. Анализ современного состояния научной проблемы лечения и профилактики такого социально-значимого

заболевания, как туберкулез, с использованием информационных технологий и ИИ показал, что разработки в этом направлении ведутся в ряде стран.

В Африке, Китае, Канаде и других странах проводились клинические исследования с использованием SMS-сообщений с целью напоминания о приеме препаратов, в результате которых не было выявлено значимого влияния на завершение курса терапии [13, 18, 19, 20, 26].

В Китае было внедрено электронное устройство для мониторинга приема препаратов «Electronic Medication Monitor» – переносная коробка с системой оповещений, которая вмещает в себя месячный курс препаратов. Технология звуковых и визуальных уведомлений оповещает о необходимости принятия препаратов, а при открытии коробки фиксируется факт приема, что позволяет регистрировать уровень приверженности к лечению [25].

В Марокко была разработана система «Medication Event Monitoring System» в форме «умной таблетницы», снабженная SIM-картой, в режиме реального времени передающая данные на медицинский сервер, включая вес таблеток с точностью до 0,01 г. В случае нарушения режима лечения система оповещает медицинский персонал для своевременных мер по напоминанию пациенту. Использование «умной таблетницы» привело к повышению эффективности лечения и снижению числа пациентов, прервавших терапию [21].

В Индии была успешно внедрена программа 99DOTS. Если пациент неоднократно пропускал прием лекарственных препаратов и не реагировал на специальную рассылку коротких сообщений или игнорировал звонки медицинских работников с напоминанием о необходимости употребления противотуберкулезных препаратов в нужное время, то система на основе машинного обучения выявляла пациентов, склонных к прерыванию курса лечения [17].

В ряде стран проходили исследования с применением ВКЛ, позволяющие добиться таких результатов лечения, которые, как минимум, столь же эффективны, что и при традиционном лечении под непосредственным наблюдением [12, 14, 15, 22, 23, 24]. При этом данные технологии были ограничены в своем функционале и не представляли комплексного решения для улучшения качества наблюдения за пациентами с ТБ.

Анализ существующих приложений в РФ продемонстрировал, что на настоящий момент существуют 4 мобильных приложения по сопровождению больных с ТБ. Их характеристики приведены в Таблице 1.

Таблица 1 — Характеристики мобильных приложений по сопровождению больных с ТБ в РФ.

Название	**Характеристики**	**Недостатки**
Medisafe (доступно для iOS и Android)	• Настраиваемые напоминания и уведомления о приеме препаратов • Регистрация пациентом приема лекарств	Отсутствие: • Дневников пациентов • Онлайн- мониторинга пациента • Системы записи на прием к врачу • Информационного блока • Автоматизированной системы отслеживания побочных реакций на препараты • Защиты персональных данных • ВКЛ • Голосового помощника • Психологической поддержки

Название	Характеристики	Недостатки
MyTherapy (доступно для iOS и Android)	• Настраиваемые напоминания и уведомления о приеме препаратов • Регистрация пациентом приема лекарств • Дневник пациента	Отсутствие: • Онлайн- мониторинга пациента • Системы записи на прием к врачу • Информационного блока • Автоматизированной системы отслеживания побочных реакций на препараты • Защиты персональных данных • ВКЛ • Голосового помощника • Психологической поддержки
ExplainTB (доступно для iOS)	• Информационный блок о ТБ	Отсутствие разделов, обеспечивающих взаимодействие пациента с медицинским специалистом
Мой фтизиатр (доступно для Android)	• Дневник состояния здоровья • Контроль приема медикаментов • Настраиваемые напоминания и уведомления о приеме препаратов • Запись на прием к врачу • Уведомления о предстоящем визите к специалисту • Обратная связь с медицинским персоналом через встроенный чат • Информационный блок • Защита персональных данных	• Онлайн- мониторинга пациента • Автоматизированной системы отслеживания побочных реакций на препараты • Аналитики данных обследований для медицинских специалистов • ВКЛ • Голосового помощника • Психологической поддержки

Проведенная оценка мобильных приложений (Таблица 1) выявила ряд их концептуальных и технических проблем. В указанных онлайн-платформах не предусмотрен системный подход к наблюдению за пациентом с ТБ, имеются сложности коммуникации (синхронной и асинхронной) между больным и медицинским специалистом, не предусмотрена возможность ВКЛ, мониторинга и аналитики клинического состояния пациентов, отслеживания побочных реакций препаратов, защиты персональных данных.

Исходя из проведенного анализа существующих на рынке онлайн-сервисов, сформирован список функций, который целесообразно объединить в интерактивной платформе:

1. Взаимодействие с медицинскими специалистами: система уведомлений, встроенный чат-бот, ВКЛ на основе системы асинхронной и синхронной связи с пациентом.
2. Уведомления и напоминания о приеме лекарств, посещении врачей и обследованиях.
3. Анализ данных состояния пациентов для предоставления персональных рекомендаций и оценки эффективности лечения с автоматическим формированием графиков, диаграмм.
4. Мониторинг здоровья и приверженности к терапии: встроенный голосовой помощник с использованием обученной модели ИИ для сбора жалоб, показателей температуры, давления и веса; пропусков приема препаратов и выхода на связь с медицин-

ским специалистом; анкеты для автоматического отслеживания побочных действий принимаемых препаратов.

5. Информация и образование: статьи, видео, аудиоматериалы и интерактивные обучающие курсы для пациентов; разработка обученной модели чат-бота на основе ИИ.
6. Удобство использования как на мобильных устройствах, так и на компьютерах. Простота интерфейса.
7. Доступность основных функций с главного экрана, разграничение функционала для пациента, врача и среднего медицинского персонала.
8. Психологическая поддержка: анкетирование уровня тревоги, стресса, депрессии; голосовой помощник; чат-бот; выдача рекомендаций для дополнительных консультаций специалистов.
9. Защита данных и авторизация пациента через портал Госуслуги: персональные данные пациентов хранятся на специализированных защищенных серверах, отвечающих требованиям Федерального закона «О персональных данных» №152-ФЗ.
10. Поддержка и адаптация интерактивной платформы: регулярные обновления с учетом новых медицинских и технологических достижений в системе цифровизации здравоохранения; отзывы пользователей.

Научная новизна представленной работы предопределяется тем, что будет:

- создана инновационная комплексная модель интерактивной платформы с использованием искусственного интеллекта для повышения качества диспансерного наблюдения пациентов с туберкулезом;
- построена архитектура интерактивной платформы, позволяющая обеспечить взаимодействие трех категорий пользователей (пациентов, врачей и среднего медицинского персонала);
- разработана система многоуровневого анкетирования с автоматическим отслеживанием побочных реакций на противотуберкулезные препараты и предоставлением возможных алгоритмов действий для врача;
- сформулирована концепция сбора и обработки статистических данных о состоянии здоровья пациентов и лечении;
- осуществлен сравнительный анализ результатов использования цифровых технологий для поддержки терапии в мировой практике у больных туберкулезом;
- дана сравнительная характеристика специализированных онлайн-платформ для помощи больным с туберкулезом на территории Российской Федерации.

Кроме того, будут расширены представления о возможностях использования искусственного интеллекта при сопровождении лечения больных туберкулезом, дополнены знания о способах комбинации синхронного и асинхронного видеоконтролируемого лечения.

Практическая значимость. Разработанная модель интерактивной платформы является инновационным научно-технологическим проектным решением для такой социально-значимой группы населения, как больные ТБ. Проект позволит обеспечить:

- повышение приверженности к лечению со снижением числа лиц, прервавших лечение;
- повышение результативности лечения туберкулеза при амбулаторном лечении (заживление деструкций, абациллирование, заболеваемость из контактов, число впервые выявленных больных с МЛУ возбудителя);
- снижение уровня побочных реакций средней и тяжелой степени на противотуберкулезные препараты на основе использования автоматизированной системы контроля клинического состояния здоровья и данных медицинских обследований пациента;

- улучшение мониторинга терапии за счет видеоконтролируемого лечения, голосового помощника и системы уведомлений;
- повышение уровня вовлечения пациентов в процесс лечения туберкулеза;
- повышение уровня знаний пациентов о туберкулезе.

Проект направлен на внедрение инновационного подхода к практико-ориентированной модели оказания медицинской помощи и приближение ее к пациенту.

Идея проекта. На основе создания интерактивной платформы улучшить качество поддержки и наблюдения за больными туберкулезом на амбулаторном этапе лечения, повысить приверженность к терапии, усилить сотрудничество и партнерство медицинского специалиста и пациента, обеспечить ранее выявление и профилактику побочных эффектов от проводимой терапии, обеспечить мониторинг и аналитику данных обследования групп наблюдения.

Цель проекта. Разработка и реализация интерактивной платформы с использованием искусственного интеллекта для улучшения качества медицинской помощи и повышения приверженности к лечению пациентов с туберкулезом на амбулаторном этапе диспансерного наблюдения.

Задачи проекта:

1. Разработать модель и архитектуру интерактивной платформы.
2. Провести техническое проектирование интерактивной платформы.
3. Выработать индикаторы эффективности интерактивной платформы.
4. Апробировать и проверить эффективность работы интерактивной платформы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проектной работы были сделаны следующие выводы:

1. Разработана модель и архитектура интерактивной платформы с использованием ИИ, особенностью которой является внедрение голосового помощника и чат-бота, а также удобство интерфейса и адаптация для мобильных устройств и компьютеров.
2. В рамках технического проектирования внедрены алгоритмы взаимодействия модулей интерактивной платформы для трех категорий пользователей; создан контент для наполнения каждого из модулей платформы, таблица побочных реакций на ПТП и анкеты-опросники для пациентов.
3. В качестве индикаторов эффективности действия интерактивной платформы выработаны следующие показатели: приверженность к терапии; количество лиц, прервавших лечение; заживление деструкций; абациллирование; заболеваемость из контактов; число впервые выявленных больных с МЛУ возбудителя; частота появления побочных реакций средней и тяжелой степени тяжести; уровень знаний пациентов о ТБ.
4. Запланирован выбор пилотной территории для апробации и проверки эффективности работы интерактивной платформы.

Таким образом, по результатам проекта интерактивная платформа частично реализована. Основой ее возможной полной технологической реализации в текущих условиях системы здравоохранения является наличие в команде IT-специалиста, имеющего опыт разработки онлайн-платформ для коммуникации «врач-пациент». Кроме того, платформа разрабатывается на базе федерального национального медицинского исследовательского центра с высоким научным потенциалом сотрудников и наличием отдела информационных технологий с соответствующим кадровым составом.

Направления использования результатов проекта:

А. Предлагаемая платформа обеспечивает для пациента приближение медицинской помощи, удобство взаимодействия с медицинским работником, повышение приверженности к лечению, укрепление сотрудничества с медицинским персоналом.

В рамках развития направления для пациентов планируется расширение раздела «анкетирование» по выявлению медицинских и психологических проблем; развитие раздела «психологическая и социальная поддержка», обучение голосового помощника и чат-бота; расширение информационного блока.

Б. Интерактивная платформа обеспечивает для медицинских сотрудников возможности стимулирования приверженности к лечению, мониторинга клинического статуса пациента и аналитики данных обследования; инструменты раннего выявления побочных реакций на ПТП.

В рамках развития направления для медицинских специалистов планируется усовершенствование графической визуализации аналитических данных; интеграция с медицинскими информационными системами медицинских организаций.

Представляемая платформа имеет инвестиционную привлекательность, поскольку возможна адаптация платформы под любую категорию пациентов с хроническими заболеваниями, состоящих под диспансерным наблюдением.

Таким образом, проект потенциально будет служить повышением пациентоориентированности и персонализации медицинской помощи для социальной группы пациентов с ТБ, а также системой поддержки принятия решений для врача при ведении и лечении диспансерных групп противотуберкулезной службы.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А. Э., [и др.] Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы // ВЕСТНИК РАМН – 2012. – №11. – С. 53-60. https://cyberleninka.ru/article/n/himioterapiya-tuberkuleza-problemy-i-perspektivy/viewer. (Дата обращения: 16.10.2023). – Текст: электронный.
2. Елькина, И. А. Опыт организации видеоконтролируемого лечения туберкулеза в г. Кемерово / И. А. Елькина, С. В. Саранчина, Д. А. Плохих // Актуальные вопросы фтизиатрии : Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 75-летнему юбилею Кемеровского областного клинического фтизиопульмонологического медицинского центра, Кемерово, 02 октября 2018 года. – Кемерово: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. – С. 41-42. – EDN YANBAD.
3. Кравченко А. Ф., Прокопьев Е. С., Яковлева Л. П., Лукина А. М., Лугинова Е. Ф., Валь Н. С. Внедрение новых технологий по амбулаторно-поликлинической помощи больным туберкулезом в условиях пандемии COVID-19 в Республике Саха (Якутия) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, No 12. – С. 20-24. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-20-24. (Дата обращения: 18.10.2023). – Текст: электронный.
4. Краткое руководство по видеосопровождению при лечении туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – С.

5. Нечаева О. Б., Шестаков М.Г., Скачкова Е.И., Фурсенко С.Н. Социально-экономические аспекты туберкулеза. // Проблемы управления здравоохранением. – 2010. - №55. – С. 16 – 22.
6. Павлюченкова Н. А., Васильева И. А., Самойлова А. Г., Тюлькова Т. Е. Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 53-60. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60. (Дата обращения: 16.10.2023). – Текст: электронный.
7. Перечень социально значимых заболеваний. Утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. N 715. // Справочно-правовая система Консультант Плюс. (Дата обращения: 15.10.2023). – Текст: электронный.
8. Руководство по использованию цифровых технологий для обеспечения приверженности противотуберкулезной терапии [Handbook for the use of digital technologies to support tuberculosis medication adherence]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – С. 1.
9. Титова А.В. Цифровизация здравоохранения на пути к электронной карте здоровья. URL: https://roscongress.org/materials/tsifrovizatsiya-zdravookhraneniyana-puti-k-elektronnoy-karte-zdorovya/. (Дата обращения: 13.10.2023). – Текст: электронный.
10. Цифровизация здравоохранения: опыт и примеры трансформации в системах здравоохранения в мире /– М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 44 с. – С. 40.
11. Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания в амбулаторных условиях с помощью видеоконтролируемого лечения / О. В. Великая, К. А. Голоктионова, Д. С. Биндюкова, Н. В. Гончарова // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № S2. – С. 632-635. – EDN RLNGTJ.
12. Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(5):588–93. doi: 10.5588/ijtld.15.0738.
13. Bediang G, Stoll B, Elia N, Abena JL, Nolna D, Chastonay P et al. SMS reminders to improve the tuberculosis cure rate in developing countries (TB-SMS Cameroon): a protocol of a randomised control study. Trials. 2014;15:35.
14. Garfein RS, Collins K, Muñoz F, Moser K, Cerrecer-Callu P, Raab F et al. Feasibility of tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy: a binational pilot study. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(9):1057–64. doi: 10.5588/ijtld.14.0923.
15. Garfein RS, Doshi RP. Synchronous and asynchronous video observed therapy (VOT) for tuberculosis treatment adherence monitoring and support. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2019;17:100098. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100098.
16. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health organization; 2022. Licence: cc BY-NC-SA 3.0 iGo. – С. 2, 11, 15-16.
17. Killian J.A., Wilder B., Sharma A. et al. Learning to prescribe interventions for tuberculosis patients using digital adherence data. In: Proceedings of the 25th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery & Data Mining (KDD ‘19). NY: Association for Computing Machinery; 2019: 2430–2438. DOI: 10.1145/3292500.3330777.
18. Lester RT, Ritvo P, Mills EJ, Kariri A, Karanja S, Chung MH et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial. Lancet. 2010;376(9755):1838–45.
19. Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. PLoS Med. 2015;12(9):e1001876.

20. Mohammed S, Glennerster R, Khan AJ. Impact of a daily SMS medication reminder system on tuberculosis treatment outcomes: a randomized controlled trial. PLoS One. 2016;11(11):e0162944.
21. Park S., Sentissi I., Gil S.J. et al. Medication event monitoring system for infectious tuberculosis treatment in Morocco: a retrospective cohort study. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019; 16 (3): 412. DOI: 10.3390/ijerph16030412.
22. Sekandi JN, Buregyeya E, Zalwango S, Dobbin KK, Atuyambe L, Nakkonde, D et al. Video directly observed therapy for supporting and monitoring adherence to tuberculosis treatment in Uganda: a pilot cohort study. ERJ Open Res. 2020; 6(1):00175–2019. doi: 10.1183/23120541.00175-2019.
23. Sinkou H, Hurevich H, Rusovich V, Zhylevich L, Falzon D, de Colombani P et al. Video-observed treatment for tuberculosis patients in Belarus: findings from the first programmatic experience. Eur Respir J. 2017;49(3):1602049. doi: 10.1183/13993003.02049-2016.
24. Story A, Aldridge RW, Smith CM, Hall J, Ferenando G, Possas L et al. Smartphone-enabled video observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicentre, analyst-blinded, randomised, controlled superiority trial. Lancet. 2019;393(10177):1216–24. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32993-3.
25. Wang N., Shewade H.D., Thekkur P. et al. Electronic medication monitor for people with tuberculosis: implementation experience from thirty countries in China. PloS One. 2020; 15 (4): e0232337. DOI: 10.1371/journal.pone.0232337.
26. Wald DS, Butt S, Bestwick JP. One-way versus two-way text messaging on improving medication adherence: meta-analysis of randomized trials. Am J Med. 2015;128(10):1139. e1–5.

МЕТОДИКА ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, СПОСОБНЫХ К МАЛИГНИЗАЦИИ, С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Бессонова Е.А.[1], Бобылева В.О.[2]

1. Аспирант;
2. Ординатор.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика рака слизистой оболочки полости рта в настоящее время является актуальной проблемой современной онкологии. Огромную роль в этом играют врачи- стоматологи, ведущие терапевтический или смешанный приём. По данным Российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии за 2021 год было выявлено 10 192 новых случаев поражения слизистой оболочки полости рта (в т.ч. языка и губ) злокачественными новообразованиями [3]. Несмотря на невысокий процент заболеваемости в общей структуре онкопатологии, число пациентов с запущенными стадиями по сей день остается достаточно высоким.

Слизистая оболочка полости рта (СОПР) человека является сложным анатомическим образованием, обеспечивающим важные функции организма: защитную, всасывающую, секреторную, регенераторную и т.д. Она сравнительно устойчива к постоянному действию механических, термических и химических раздражителей, устойчива к проникновению инфекционных агентов. СОПР имеет индивидуальные особенности, в частности, она в большой степени способна к самообновлению, по данным исследований эпителий слизистой оболочки полностью обновляется в течение суток. Такие свойства слизистой оболочки обусловлены её анатомотопографическим расположением, окружающей средой, морфофункциональными особенностями [1]. Знание морфологии тканей, образующих СОПР, является необходимым фактором, без которого невозможно выявить механизмы возникновения и дальнейшего развития патологического процесса в слизистой оболочке. Следует отметить, что изменения слизистой оболочки связаны не только с местными факторами полости рта, а чаще являются отражением тех процессов, которые определяют состояние организма в целом, что требует от врача- стоматолога широких познаний в том числе и в общей медицине.

Совокупность нескольких элементов: высокой регенераторной способности, постоянного нахождения под действием повреждающих факторов, агрессивной микрофлоры, зачастую приводит к тому, что небольшие повреждения СОПР без правильного лечения могут быстро перейти в категорию предраков или даже злокачественных новообразований.

Именно поэтому все дефекты слизистой оболочки, выявляемые при обследовании пациента, требуют от врача максимального внимания, а также динамического наблюдения. Чтобы отследить изменения, происходящие с очагом поражения, необходимо знать его первоначальную площадь и место локализации.

При подозрении на злокачественный процесс для выявления новообразований слизистой оболочки полости рта врачи стоматологи на практике используют в основном рутинные методы: опрос, осмотр и пальпацию, что является не совсем объективным, ведь зачастую приводит к гипо- и гипердиагностике, а последняя в свою к перегрузке онкологической службы. Реже применяется неинвазивный метод аутофлуоресцентной диагностики с целью дифференциальной диагностики того или иного патологического состояния слизистой оболочки полости рта [2]. Данный метод достаточно информативен при поверхностных образованиях эпидермиса, но требует дополнительного оборудования: аппарата для аутофлуоресцентной диагностики.

Исходя из всех вышеперечисленных факторов, можно отметить, что на сегодняшний момент проблема комплексной диагностики заболеваний слизистой оболочки полости рта остается по- прежнему одним из приоритетных направлений исследовательской и научной деятельности.

Актуальность проблемы своевременного выявления новообразований слизистой оболочки полости рта и оценки необходимости консультации и наблюдения врача- онколога важным является разработка и реализация проектов, направленных на повышение качества диагностики облигатных и факультативных предраков.

Данный проект направлен на создание программы, использующей искусственный интеллект для дифференциальной диагностики заболеваний слизистой оболочки полости рта, а также оценки динамический изменений патологических очагов для принятия решения о направлении пациента к врачу- онкологу. Разрабатываемая программа позволит улучшить качество медицинской помощи, ускорить диагностический этап при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта, а также объективно оценить результаты на промежуточном или окончательном этапе терапии. Благодаря цифровому подходу к диагностике, возможно проведение консилиумов в формате телемоста, а также обмена мнениями с российскими и зарубежными коллегами. Точное отображение поверхности дефекта позволяет получить верные данные за короткий промежуток времени, не прибегая к дополнительным манипуляциям и не требуя подготовительных мероприятий. Использование искусственного интеллекта повысит точность постановки диагноза, благодаря беспристрастному анализу полученных во время исследования. Процедура неинвазивная, благодаря чему пациент не испытывает стресса и болевых ощущений, что благоприятно воздействует на уровень доверия к врачу и отношение пациента к назначаемому лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инновационность проекта будет заключаться в том, что разрабатываемая методика будет автоматизированным способом измерения оценки динамики, исключающим погрешности за счет точности параметров измерения, а также не требующим покупки расходных материалов для каждого исследования, позволяя использовать любой компьютер. Программа может быть использована как в рядовом амбулаторном приеме пациентов, так и в системе образования и оказания онкологической помощи.

Цифровой подход и использование искусственного интеллекта в диагностике поражений слизистой оболочки полости рта могут позволить усовершенствовать систему оказания помощи пациентам с поражениями СОПР, снизить процент их озлокачествления, а также оптимизировать систему онкологической помощи населению и повысить уровень доверия пациентов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Латышева С.В., Будевская Т.В. Анализ выявленных поражений слизистой оболочки ротовой полости при первичном приеме пациентов /Современная стоматология. 2017. № 1.
2. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай / О. Гилева, С. Кошкин, Т. Либик [и др.] // Пародонтология. 2017. № 22(3).
3. Статистический ежегодный сборник: «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)» Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МЗ РФ (РЦИТЭО) в составе МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России).

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В СИСТЕМЕ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ВЫБОРА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Проектная команда: Бобкова А.О.[1], Доронькин М.В.[2], Шуравин М.А.[3], Постникова П.О.[4], Мовсесян А.А.[5], Каратеев Р.А.

1. Аспирант;

2. Ведущий специалист индустриальной лаборатории поддержки принятия врачебных решений на базе технологий искусственного интеллекта ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет);

3. Разработчик в области машинного обучения, магистрант факультета Компьютерных наук Высшей школы экономики (ВШЭ);

4. Младший научный сотрудник ФГБНУ НИИ ревматологии;

5. Ординатор ФГБНУ НИИ ревматологии;

6. Аспирант ФГБНУ НИИ ревматологии.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность РА составляет в среднем 0,5-1% в структуре всех заболеваний. Известно, что индукторами развития РА могут служить многие факторы, такие как генетические особенности пациента, наличие вредных привычек, женский пол, изменения микробиоты и некоторые экологические факторы. Успех при лечении РА возможен лишь при условии его ранней диагностики и активной патогенетической терапии, способной контролировать аутоиммунное воспаление, предотвратить развитие необратимых структурных изменений суставов и системных проявлений заболевания [2, 3].

В последние десятилетия достигнуты большие успехи в фармакотерапии РА [3], связанные с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов JAK. Появились возможности воздействия на конкретные молекулярные или клеточные «мишени», которые непосредственно вовлечены в патогенез заболевания, что существенно улучшило результаты лечения РА.[3,4] В число средств для фармакотерапия этого заболевания входят ГИБП, в частности, ингибиторы (и) ФНО-α – адалимумаб (АДА), цертолизумаба пегол (ЦЗП), этанерцепт (ЭТН), голимумаб (ГЛМ) и инфликсимаб (ИНФ); блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – абатацепт (АБА); ингибитор рецептора CD20 – ритуксимаб (РТМ); ингибиторы ИЛ-6Р – тоцилизумаб (ТЦЗ), левилимаб, сарилумаб; ИЛ-6 – олокизумаб; а также три ингибитора JAK – тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб, которые применяются в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или в качестве монотерапии [5]. Этот арсенал направлен на дости-

жение результата в соответствии с концепцией T2T («лечение до достижения цели») [6, 7] – ремиссии или низкой активности заболевания (НАЗ) [8]. Принципиально важным считается максимально быстрое достижение поставленной цели [9, 10].

Однако в реальной практике цель терапии достигается далеко не у всех пациентов РА. По данным K. Lauper и соавт., которые провели анализ 19 регистров больных РА, получавших ГИБП и ингибиторы JAK (всего 31846 курсов), ремиссия/НАЗ по CDAI при использовании иФНО-α была достигнута у 16%/54%, ингибиторов ко-стимуляции – у 12%/50%, ингибиторов ИЛ-6 – у 16%/55%, ингибиторов JAK – у 15%/56% больных [11]. Согласно результатам мета-анализа 31 рандомизированного контролируемого исследования (n = 82450), проведенного C. Yu и соавт., ремиссии при РА по DAS28 через 12 и 24 мес. терапии достигают в среднем 21,5% и 23,5% пациентов [12].

В настоящее время пациентов, у которых активность заболевания не удается контролировать, несмотря на применение двух или более ГИБП с различными механизмами действия, или ингибиторов JAK, выделяют в особую группу труднолечимого (D2T «difficult to treat RA») РА. По данным зарубежных авторов около 5-20% [13-15] больных РА соответствуют критериям труднолечимого РА, по данным ФГБНУ НИИ ревматологии 7% пациентов удовлетворяют данным критериям [16]. Несмотря на разработанные EULAR клинические рекомендации, включающие как фармакологические, так и нефармакологические подходы в лечении D2T РА, эти стратегии зачастую не позволяют обеспечить персонифицированный подход к выбору лекарств и соответственно приводят развитию неэффективности терапии [17].

Возможности искусственного интеллекта в медицине. За последние годы накапливается все больше и больше данных в виде огромных массивов текстовой (неструктурной, содержащей анамнезы, жалобы, объективный статус и другую документацию, заполняемую врачом), графической, числовой информации и эффективный анализ этих данных имеет огромное значение. Поскольку оценить все эти данные человеку практически невозможно, искусственный интеллект (ИИ) помогает достичь этой цели, при этом превосходя человека в скорости операций. Практически все имеющиеся данные могут быть использованы системами ИИ: электронные медицинские карты (ЭМК), результаты лабораторных исследований, омиксные данные, медицинские изображения, демографические данные и т.д. (рис. 1). Результаты, полученные на основе этих данных, могут дать нам полезное представление о различных аспектах заболевания, таких как его патофизиология и эпидемиологические особенности. Они могут помочь исследователям в открытии предикторов развития заболевания, а также неэффективности терапии, что позволит быстрее ставить диагноз и обеспечит персонифицированный подход к назначению терапии [18].

Машинное обучение. В структуре ИИ, включающей в себя широкий спектр междисциплинарных подходов, выделяют машинное обучение (МО), основанное на методах решения сложных задач путем автоматического изучения закономерностей взаимодействия переменных без явного программирования [19]. По сравнению с традиционными статистическими моделями, которые основаны на гипотезах и направлены на выявление взаимосвязей между результатами и определенными точками данных, подходы МО учатся на данных, и их цель – делать точные предсказания с меньшим акцентом на умозаключения. Глубокое обучение (ГО) – это подраздел МО, выявляющий закономерности в данных с помощью многоуровневой структуры искусственных нейронных сетей (рис. 2). В последнее десятилетие благодаря увеличению вычислительных мощностей и доступности большого количества данных глубокое обучение заняло ведущее место в анализе изображений, геномном анализе и создании лекарств [20]. По сравнению подходами МО модели ГО могут ыполнять более сложные задачи, однако они требуют большего объема обучающих данных и более длитель-

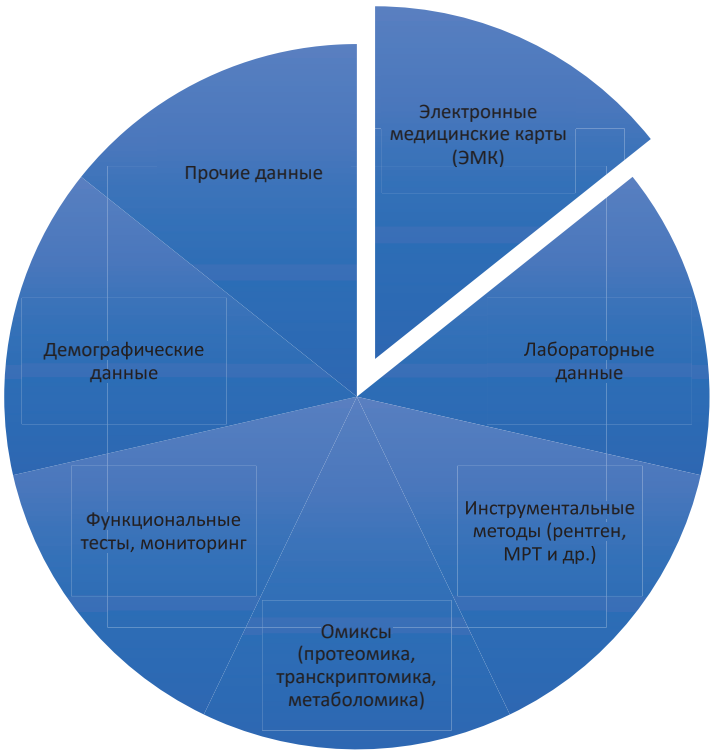


Рисунок 1 — Разнообразие источников входных данных для моделей искусственного интеллекта (ИИ), ЭМК электронная медицинская карта, МРТ магнитно-резонансная томография.



Рисунок 2 — Взаимосвязь искусственного интеллекта, машинного обучения и глубокого обучения.

ного времени обучения. Кроме того, модели ГО способны обрабатывать данные высокой размерности, такие как медицинские изображения и записи ЭМК.

Процесс, в ходе которого алгоритм машинного обучения учится получать желаемый результат, называется «обучением». Подходы к МО принято разделять по методу обучения на три широких класса: контролируемое (обучение с учителем), неконтролируемое (обучение без учителя) и обучение с подкреплением [21]. При контролируемом МО модели обучаются предсказывать будущие значения путем обучения и выявления закономерностей на основе известных исходных и результирующих данных. К наиболее распространенным методам управляемого обучения относят случайный лес, метод опорных векторов, нейронные сети и модели обработки естественного языка (NLP). Последние в свою очередь предназначены для анализа текста и речи путем интерпретации слов и потому могут быть использованы при анализе ЭМК [22]. В отличие от управляемого обучения, при неуправляемом обучении целью как правило является вывод базовых закономерностей и взаимосвязей в исходных данных (например, поиск кластеров в данных путем уменьшения их размерности) [19]. При обучении с подкреплением модель учится достигать конкретной цели, взаимодействуя с окружающей средой методом проб и ошибок, демонстрации или гибридного подхода. В медицине обучение с подкреплением часто используется в моделях, применяемых в роботизированной хирургии [22].

Предсказательные модели на основе МО. Персонализированный подход – одна из важнейших задач в современной ревматологии, поскольку позволяет повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни больного и снизить затраты на лечение. Данные, используемые для выбора подходящего плана лечения пациента, могут варьировать от простых переменных, таких как пол и возраст, до массивных данных, таких как результаты генетического исследования, протеомика и транскриптомика [18]. ЭМК – легкодоступный источник информации о пациентах, содержащий огромное количество исходных данных, который может лечь в основу создания точных алгоритмов для предсказательной модели. Было показано, что алгоритмы машинного обучения способны предсказывать ответ на терапию метотрексатом (AUC = 0,84, area under the curve) у пациентов с РА, основываясь на данных ЭМК и лабораторных показателях [23, 24]. Однако пациентам, не ответившим на исходную терапию, требуется ее усиление, в том числе при помощи назначения ГИБП/иJak. Так, M.A.Morid et al. [25] оценили несколько контролируемых и полуконтролируемых методов МО, чтобы выявить наиболее точный из них для прогнозирования неэффективности терапии в течение 1 года среди 120237 пациентов с РА. Метод опорных векторов (управляемое машинное обучение) показал наилучший результат, где чувствительность и специфичность составили 89% и 83% соответственно. Несмотря на смену терапии некоторым пациентам (в т.ч. труднолечимым РА) не удается достигнуть ремиссии или НАЗ [26]. Алгоритм XGBoost [26] позволил выявить таких пациентов со сравнительно высокой точностью (AUC = 0,73, чувствительность = 79%, специфичность = 50%).

Популяция больных РА очень гетерогенна, при этом клинический фенотип заболевания зависит от целого ряда генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов (курение, изменения микробиома полости рта и кишечника, метаболические нарушения, условия жизни, коморбидные заболевания и др.). Совокупность этих факторов определяет особенности воспалительного ответа, связанного с взаимодействием различных клеток иммунной системы и спектром аутоантител, которые стимулируют и поддерживают цитокиновый каскад в синовии [2] и в том числе участвует в формировании неэффективности терапии ГИБП и иJak [9].

Оптимистичные результаты получены Y.Guan et al. при разработке прогностической модели на основе МО для оценки ответа на терапию иФНО- α у больных РА, которые могут

помочь в выборе препарата. Обучение проводилось на когорте DREAM, включающей 1892 пациента, использовались данные ЭМК, а также массив однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Модель была разработана и подвергнута перекрестной валидации, была произведена оценка на независимом наборе данных, полученном от 680 пациентов. В ходе кросс-валидационных испытаний модель предсказала верный ответ на терапию в 78% случаев и изменения в DAS28 (ΔDAS28) с коэффициентом корреляции Пирсона 0,405, причем генетические SNP-биомаркеры показали небольшой вклад в прогнозирование неэффективности терапии. [27] В другом исследовании B.S.Koo et al. [28] на основе регистра биологических препаратов Корейского колледжа ревматологии, включавшего данные 1204 пациентов, разработали модель предсказания ремиссий у больных, получающих лечение ГИБП (ЭТН, АДА, ГОЛ, ИНФ, АБА, ТЦЗ), а также выявили важные клинические особенности, связанные с достижением ремиссии при искусственного интеллекта. Длительность наблюдения пациентов составила 1 год, для построения прогностической модели использовались следующие методы МО: лассо, ridge-регрессия, случайные леса, XGBoost и метод опорных векторов. Диапазон точности и AUC новой модели МО для прогнозирования ремиссии составил 52,8–72,9% и 0,511–0,694 соответственно. Авторами было сделано важное заключение, что влияние переменных на прогнозирование ремиссии для каждого препарата различается. Наиболее значимыми характеристиками оказались возраст для АДА, титр ревматоидного фактора для ЭТН, скорость оседания эритроцитов для ИНФ и ГОЛ, длительность заболевания для АБА и С-реактивный белок для ТЦЗ [28].

Использование данных омиксных технологий представляется более перспективным для прогнозирования ответа на ГИБП/иJak второй и третьей линии терапии [29, 30]. Например, с помощью данных геномики метод опорных векторов распознавал пациентов, отвечающих на ИНФ (AUC = 0,92) [30]. В некоторых исследованиях к омиксным данным были добавлены клинические данные (например, результаты лабораторных исследований и измерения активности заболевания) [27, 31, 32], при этом удалось достичь высоких значений AUC 0,83 [33], хотя результаты были довольно неоднородными.

Таким образом, прогнозирование ремиссии, эффективности, а также неэффективности терапии с помощью модели машинного обучения путем объединения большого количества переменных в когорте больных РА и выявление предикторов этих исходов являются передовым подходом, дополняющим традиционные статистические методы.

Научный задел. В нашем исследовании мы создали модель машинного обучения на основе данных ЭМК пациентов ФГБНУ НИИ ревматологии и показали ее практическое применение для оценки прогноза эффективности первого ГИБП/иJak у больных РА. Данная модель является неотъемлемой частью разрабатываемой системы поддержки принятия врачебных решений, конечной целью которой является персонифицированный подход в выборе тактики лечения пациентов с РА. С настоящее время модель применяется для построения прогноза об эффективности назначенного первого ГИБП или иJak с целью ее валидации. В дальнейшем она станет основой для разработки первой в своем роде уникальной в мире персонифицированной системы выбора ГИБП для лечения РА.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой является ведущим центром по разработке новых методов диагностики и лечения больных ревматическими заболеваниями. При лечении пациентов применяются инновационные методы терапии, подбираются наиболее эффективные и безопасные противовоспалительные препараты, используются современные методы реабилитации и физиотерапии. Основные виды деятельности:

- Осуществление фундаментальных, поисковых и прикладных научных исследований в области ревматологии, а также клинических исследований.
- Разработка и внедрение новейших достижений науки, новых методов диагностики и лечения ревматических заболеваний в практическое здравоохранение.
- Оказание населению Российской Федерации специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по профилю ревматология.
- Подготовка врачей в ординатуре и аспирантуре по специальности ревматология, а также участие в непрерывном медицинском образовании врачей различных специальностей.
- Научно-методическое руководство ревматологической службой Российской Федерации (научные разработки Института положены в основу современных национальных клинических рекомендаций, порядков и стандартов оказания медицинской помощи больным ревматологического профиля).

Основой для выполнения проекта стала функционирующая в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой информационная система управления лечебно-диагностическим процессом (далее – ИСУ), построенная на основе модулей и подсистем типовой МИС Интерин PROMIS (правообладатель – ООО «Интерин технологии», г.Москва). Общее количество рабочих мест: 300. Общее количество пользователей ИСУ: 350. Режим функционирования ИСУ: система реального времени - 24x7x365.

Цель проекта: на основании имеющейся базы данных НИИ ревматологии разработать предиктивную математическую модель (система поддержки принятия врачебных решений) развития эффективности ГИБП/иJAK на основе анализа анамнестических данных МИС Интерин, с помощью алгоритмов машинного обучения и статистического анализа.

Задачи:

- Разработать предиктивную математическую модель развития неэффективности ГИБП/иJak у пациентов с РА на основе алгоритмов машинного обучения и статистического анализа.
- Оценить эффективность разработанной предиктивной математической модели развития неэффективности ГИБП/иJak у пациентов с РА на структурированных данных МИС Интерин по критериям чувствительности, специфичности, ROC-AUC при 5-кратной перекрестной проверке (5-fold cross-validation) или другим показателям, позволяющим оценить точность модели.
- Определить наиболее важные переменные для выявления пациентов с неэффективностью ГИБП/иJak у пациентов с РА на основании анализа структурированных данных МИС Интерин с помощью алгоритмов машинного обучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание фундаментальных концепций ИИ знакомит врачей с возможностями применения моделей на основе ИИ в их клинической практике. Для обеспечения создания надежных моделей разработано несколько рекомендаций. При оценке надежности алгоритма следует учитывать множество факторов, включая размер набора данных, используемого для обучения модели (поскольку большее количество обучающих данных в большинстве случаев приводит к созданию более точной модели), последующую валидацию модели, значимость клинической проблемы, решаемой моделью, эффективность модели по сравнению с другими алгоритмами или результатами работы врача, а также доступность модели [34-39].

Разработка данных подходов к решению вопроса о назначении ГИБП пациентам с РА имеет важнейшее социально-экономическое значение и требует применения современных методик, таких ИИ. Важно учитывать точность предсказательной модели, поскольку выдаваемый результат является лишь приблизительным и не может существенно влиять на принятие врачебного решения. В настоящее время созданный нашим коллективом прототип СППВР несет вспомогательную функцию и, учитывая небольшой объем обучаемой выборки, может использоваться лишь в тестовом режиме для проверки устойчивости и стабильности предсказаний.

В дальнейшем предлагается проверять качество модели на новых данных (например, тестирование на выборках в других ревматологических стационарах), улучшать её качество работы путеем расширения обучающей выборки (данные амбулаторных приемов), а также ускорять скорость работы и совершенствовать интерфейс ПО.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лила А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-271. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-2712. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):263-271. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271]
2. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
3. Salomon-Escoto K, Kay J. The “Treat to Target” Approach to Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2019;45(4):487-504. doi:10.1016/J.RDC.2019.06.001
4. Rubbert-Roth A, Szabó MZ, Kedves M, et al. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. Autoimmun Rev. 2019;18(12). doi:10.1016/j.autrev.2019.102398
5. Smolen JS. Treat to Target in Rheumatology: A Historical Account on Occasion of the 10th Anniversary. Rheum Dis Clin North Am. 2019;45(4):477-485. doi:10.1016/J.RDC.2019.07.001
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480.
7. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
8. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. Cells. 2021;10(11). doi:10.3390/cells10112857
9. Бобкова А.О., Лила А.М. Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2023;17(3):82-88. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-3-82-88 [Bobkova A.O., Lila A.M. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2023;17(3):82-88. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-3-82-88]

10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
11. Lauper K, Iudici M, Mongin D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. Ann Rheum Dis. 2022t;81(10):1358-1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586.
12. Yu C, Jin S, Wang Y, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2019 Mar;38(3):727-738. doi: 10.1007/s10067-018-4340-7. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30341703.
13. N.M.T. Roodenrijs, M.J.H. de Hair, M.C. van der Goes, J.W.G. Jacobs, P.M. J. Welsing, D. van der Heijde, et al., Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey, Ann. Rheum. Dis. 77 (2018) 1705–1709, https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213687.
14. L.Kearsley-Fleet,R.Davies,D.DeCock,K.D.Watson,M.Lunt,M.H.Buch,etal., Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the british society for rheumatology biologics register for rheumatoid arthritis, Ann. Rheum. Dis. 77 (2018) 1405–1412, https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213378.
15. F. Rivellese, A.E.A. Surace, K. Goldmann, E. Sciacca, C. Cubuk, G. Giorli, et al., Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial, Nat. Med. 28 (2022)
16. Галушко Е.А., Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Олюнин Ю.А., Насонов Е.Л. Трудно-лечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. Терапевтический архив. 2022;94(5):661–666. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201489 [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YuA, Nasonov EL. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):661–666. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201489]
17. G. Nagy, N.M.T. Roodenrijs, P.M.J. Welsing, M. Kedves, A. Hamar, M.C. van der Goes, et al., EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis, Ann. Rheum. Dis. 81 (2022) 20–33, https://doi.org/ 10.1136/annrheumdis-2021-220973.
18. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. Biomed Rep. 2017;7:3–5.
19. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. Nat Biomed Eng. 2018;2(10):719-731. doi:10.1038/s41551-018-0305-z
20. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature. 2015;521(7553):436-444. doi:10.1038/nature14539
21. Iglesias LL, Bellón PS, Del Barrio AP, et al. A primer on deep learning and convolutional neural networks for clinicians. Insights Imaging. 2021;12(1):117. doi:10.1186/s13244-021-01052-z
22. Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, et al. A guide to deep learning in healthcare. Nat Med. 2019;25(1):24-29. doi:10.1038/s41591-018-0316-z
23. Shipa MRA, Yeoh SA, Embleton-Thirsk A, Mukerjee D, Ehrenstein MR. The synergistic efficacy of hydroxychloroquine with methotrexate is accompanied by increased erythrocyte mean corpuscular volume. Rheumatology (Oxford). 2022;61(2):787-793. doi:10.1093/rheumatology/keab403

24. Westerlind H, Maciejewski M, Frisell T, Jelinsky SA, Ziemek D, Askling J. What Is the Persistence to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis, and Does Machine Learning Outperform Hypothesis-Based Approaches to Its Prediction?. ACR Open Rheumatol. 2021;3(7):457-463. doi:10.1002/acr2.11266
25. Morid MA, Lau M, Del Fiol G. Predictive analytics for step-up therapy: Supervised or semi-supervised learning?. J Biomed Inform. 2021;119:103842. doi:10.1016/j.jbi.2021.103842
26. Messelink MA, Roodenrijs NMT, van Es B, Hulsber- gen-Veelken CAR, Jong S, Overmars LM, Reteig LC, Tan SC, Tauber T, van Laar JM, et al. Identification and prediction of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients in structured and unstructured routine care data: results from a hackathon. Arthritis Res Ther. 2021;23:184.
27. Guan Y, Zhang H, Quang D, et al. Machine Learning to Predict Anti-Tumor Necrosis Factor Drug Responses of Rheumatoid Arthritis Patients by Integrating Clinical and Genetic Markers. Arthritis Rheumatol. 2019;71(12):1987-1996. doi:10.1002/art.41056
28. Koo BS, Eun S, Shin K, et al. Machine learning model for identifying important clinical features for predicting remission in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):178. doi:10.1186/s13075-021-02567-y
29. Tao W, Concepcion AN, Vianen M, Marijnissen ACA, Lafeber F, Radstake T, Pandit A. Multiomics and machine learning accurately predict clinical response to adalimumab and etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021;73:212–22.
30. Kim KJ, Kim M, Adamopoulos IE, Tagkopoulos I. Compendium of synovial signatures identifies pathologic characteristics for predicting treatment response in rheumatoid arthritis patients. Clin Immunol. 2019;202:1–10.
31. Yoosuf N, Maciejewski M, Ziemek D, Jelinsky SA, Folkersen L, Muller M, Sahlstrom P, Vivar N, Catrina A, Berg L, et al. Early Prediction of clinical response to anti-TNF treatment using multi-omics and machine learning in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2022;61(4):1680–9.
32. Gosselt HR, Verhoeven MMA, Bulatovic-Calasan M, Welsing PM, de Rotte M, Hazes JMW, Lafeber F, Hoogendoorn M, de Jonge R. Complex machine- learning algorithms and multivariable logistic regression on par in the prediction of insufficient clinical response to methotrexate in rheumatoid arthritis. J Pers Med. 2021;11:44.
33. Luque-Tévar M, Perez-Sanchez C, Patiño-Trives AM, et al. Integrative Clinical, Molecular, and Computational Analysis Identify Novel Biomarkers and Differential Profiles of Anti-TNF Response in Rheumatoid Arthritis. Front Immunol. 2021;12:631662. Published 2021 Mar 23. doi:10.3389/fimmu.2021.631662
34. Meskó B, Görög M. A short guide for medical professionals in the era of artificial intelligence. NPJ Digit Med. 2020;3:126. doi:10.1038/s41746-020-00333-z
35. Bluemke DA, Moy L, Bredella MA, Ertl-Wagner BB, Fowler KJ, Goh VJ, Halpern EF, Hess CP, Schiebler ML, Weiss CR. Assessing radiology research on artificial intelligence: a brief guide for authors, reviewers, and readers-from the radiology editorial board. Radiology. 2020;294:487–9.
36. Liu Y, Chen PC, Krause J, Peng L. How to read articles that use machine learning: users' guides to the medical literature. JAMA. 2019;322:1806–16.
37. Mongan J, Moy L, Kahn CE. Checklist for artificial intelligence in medical imaging (CLAIM): a guide for authors and reviewers. Radiol Artif Intell. 2020;2:e200029.
38. Kohane IS, Aronow BJ, Avillach P, Beaulieu-Jones BK, Bellazzi R, Bradford RL, Brat GA, Cannataro M, Cimino JJ, Garcia-Barrio N, et al. What every reader should know

about studies using electronic health record data but may be afraid to ask. J Med Internet Res. 2021;23: e22219.
39. Scott I, Carter S, Coiera E. Clinician checklist for assessing suitability of machine learning applications in healthcare. BMJ Health Care Inform. 2021;28(1):e100251. doi:10.1136/bmjhci-2020-100251

Приложение 1

Инструкция по запуску ПО:

1. Перейти в папку NIIR-ML-PROJECT.
2. Запустить файл start.bat.
3. Открыть веб-браузер (Яндекс Браузер, Firefox, Chrome).
4. Перейти по адресу http://127.0.0.1:8000
5. Вы увидите страницу приветствия (веб-сайт) с эмблемой НИИР.
6. Далее нажать на кнопку [ALL] — появится надпись “Показать всё”.
7. Затем нажать на “Выбрать файл” (Choose File), в выпадающем окне выбрать файл с данными о пациенте. Нажать на кнопку “Открыть” (Open).
8. Нажать на “Отправить” (Submit).
9. Приблизительно через 10 секунд программа выведет информацию.
10. Для повторного предсказания нажмите в браузере стрелку “Назад” (Go Back).

РАЗРАБОТКА РЕГИОНАЛЬНОЙ ЦИФРОВОЙ ПЛАТФОРМЫ МОНИТОРИНГА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ – REXPERT

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Минздрава России

Проектная команда: Булатова А.Н., Петросян Т.М., Разина А.В., Никитина Н.Н.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Разработка проекта определяется необходимостью выделения и систематизации огромного количества информации по госпитальным штаммам в пределах одного крупного стационара.

В последние десятилетия проблема антибиотикорезистентности занимает одну из ключевых позиций в системах общественного здравоохранения во всем мире и требует особого внимания со стороны медицинского сообщества. Для отслеживания динамики чувствительности микроорганизмов, с целью своевременной коррекции антимикробной терапии, важную роль играют системы мониторинга антибиотикорезистентности.

В условиях крупного регионального многопрофильного стационара назначение антимикробных препаратов осложняется необходимостью учитывать распределение возбудителей в зависимости от принадлежности к конкретному отделению в медицинской организации и данных только локального мониторинга антибиотикорезистентности.

Вероятность назначения рациональной стартовой терапии существенно снижается в случаях, когда возбудитель обладает множественными механизмами устойчивости к антимикробным препаратам.

Аналитические базы данных по микробиологическим исследованиям в стационаре часто разделены с данными о пациенте и отделении.

Решаемые задачи для медицинских работников: получение достоверной и полной информации о резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в стационаре. Своевременная и актуальная информация об изменяющихся показателях резистентности становится доступной для специалистов при достаточном уровне организации процесса мониторинга.

Решаемые задачи для служб здравоохранения: информация о формировании резистентности может быть применима для программ инфекционного контроля и рационального использования антибиотиков, при разработке мер, направленных на снижение уровня антибиотикорезистентности.

Научная новизна. В связи с повышением доступности медицинской помощи, а также все более широким внедрением в практику здравоохранения новых методов диагностики и лечения, особое значение приобретают инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, которые чаще наблюдается в стационарах хирургического профиля и в отделении реанимации интенсивной терапии.

Своевременное выявление изменений в распространении антибиотикорезистентности имеет важное практическое и теоретическое значение, так как позволяет корректировать рекомендации по антибактериальной терапии, разрабатывать экспрессные методы детек-

ции антибактериальной резистентности, дает информацию для создания новых препаратов, преодолевающих резистентность.

В настоящее время отсутствует информация о возможности прогнозировать процесс формирования резистентности в многопрофильном стационаре, основываясь на данных аналитических баз по микробиологическим исследованиям, в том числе с использованием технологий искусственного интеллекта

Нами будет разработана прогностическая модель формирования резистентности на основе технологий искусственного интеллекта, позволяющая провести мониторинг и дать прогноз формирования резистентности к антимикробным препаратам, приводящих к риску появления новых устойчивых госпитальных штаммов микроорганизмов.

Полученные результаты в региональном масштабе можно использовать для разработки наиболее эффективных программ профилактики.

Целью проекта является разработка информативного и функционального инструмента мониторинга и прогнозирования формирования резистентности к антимикробным препаратам, который может использоваться в крупных многопрофильных региональных стационарах.

Использование таких автоматизированных систем позволит ускорить процесс мониторинга и поиска причины антибиотикорезистентности среди клинически значимых госпитальных штаммов, снизить расходы лечебных организаций на лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При разработке системы мониторинга антибиотикорезистентности преследуется ряд ключевых целей: выявление, анализ, прогнозирование изменений в показателях антибиотикорезистентности и вспышек инфекций, обусловленных микроорганизмами с измененной устойчивости; установление новых механизмов резистентности, а также сопоставление активности новых антибиотиков до и после их внедрения в клиническую практику.

Внедрение программ мониторинга антибиотикорезистентности в стационаре способны указать отделения их, где проблема имеет широкое распространение, объекты с интенсивными темпами нарастания резистентности и виды микроорганизмов, которые представляют максимальную угрозу для пациентов и развития внутрибольничной инфекции.

Наибольшая эффективность при практическом применении возможна в условиях постоянного пополнения и расширения критериев, формирующих базу данных. Представленная информация своевременно оптимизирует фармакотерапию с использованием антибактериальных препаратов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. URL: ttp://www.antibiotic.ru/rus/all/letters/argrmnoz.shtml.
2. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (2): 84–90.
3. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т.23, №2. – С. 198-204. DOI: 10.36488/cmac.2021.2.198-204

4. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере Klebsiella pneumoniae. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №2. – С. 181-186. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.181-186

РАЗРАБОТКА ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ РАСЧЁТА ОПТИЧЕСКОЙ СИЛЫ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ГЛУБОКОГО МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России

Проектная команда: Виноградов А.Р.[1], Балалин С.В.[2], Юферов О.В., Тарапатина Е.С.

1. Врач-офтальмолог;
2. Доктор медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Современная хирургия катаракты предполагает достижение максимального функционального результата, включая попадание в целевую рефракцию в пределах ± 0,25D.

Ряд авторов указывает достижение целевой рефракции в пределах ±1,0D в 93% случаев, в пределах ± 0,5D – в 71%, а в пределах ± 0,25D – в 45% [1]. Однако, по данным Warren E. Hill, такую точность расчета линз показывает лишь 1% офтальмохирургов [2].

Инструментами оптимизации процесса расчета ИОЛ являются совершенствование хирургических и диагностических технологий, модернизация оборудования, уменьшение размера разрезов и величины хирургического индуцированного астигматизма, а также повышение точности в расчете оптической силы ИОЛ. Впервые в России формула расчета оптической силы ИОЛ была предложена в 1967 году профессором С.Н. Федоровым [3].

Совершенствование подходов к расчетам ИОЛ сформировало пять поколений формул. Была предложена их классификация на теоретические, регрессионные и смешанные [4].

Формулы первых трех поколений в настоящее время представляют лишь исторический интерес, так как они не учитывают ряд клинически значимых дополнительных параметров (глубина передней камеры, толщина хрусталика, расстояние «от белого до белого», пол, возраст и другие), оказывающих существенное влияние на рефракционный результат. В частности, ошибка в расчете эффективного положения ИОЛ, или Effective lens position (ELP), в настоящее время является, по данным некоторых авторов, причиной рефракционных ошибок в 49,5% случаев [5].

Мультипараметрические формулы четвертого и пятого поколений учли недостатки ранних аналогов. Во внимание было принято большое количество исходных данных пациента, включая предсказание эффективного положения линзы.

Дальнейший научный поиск актуализировал использование машинного обучения и нейросетей для модернизации и оптимизации процесса расчета ИОЛ. При этом метод Hill-RBF и формула Kane, основаны на принципе глубокого машинного обучения. Иные системы – LADAS, PLUS и аналогичные им формулы – используют алгоритмы машинного обучения для комбинирования уже существующих формул.

Глубокое машинное обучение – это подвид процесса машинного обучения, основанный на работе сложных многослойных нейросетей, является на данный момент самым современным и прогрессивным типом искусственного интеллекта.

Технологии машинного обучения все активнее используются для упрощения и повышения эффективности диагностических и лечебных процессов в различных сферах медицины [6]. Так, в офтальмологии представлены проекты, исследующие применимость нейросетей в диагностике кератоконуса (Малюгин Б.Э. и соавторы, 2022), глаукомы (Куроедов А.В. и соавторы, 2019), диабетической нейропатии (Добров Э.Р., 2022) [7-10].

В настоящее время изучается также применение нейросетей для помощи в выборе оптической силы ИОЛ и повышения точности её расчета. Первые данные о расчетах ИОЛ с помощью нейросетей появились еще в 1997 году [11]. Gerald P. и соавторы (1997) пришли к выводу, что использование выбора формулы нейросетью при сравнении с выбранной формулой Holladay позволяет уменьшить среднюю ошибку прогнозируемой рефракции.

На сегодняшний день приняты два следующих подхода: использование регрессионных моделей и глубокого обучения для оптимизации существующих теоретических формул. Использование регрессионных моделей – это метод, при котором собирается значительная база данных пациентов с определенными биометрическими критериями, по которой обучается алгоритм на основе определенных закономерностей. На основе сформированной базы данных исследуются закономерности и обучается алгоритм. Следующим этапом на тестовой базе данных алгоритм проверяется и оценивается точность достижения целевой рефракции [12,13]. Одним из самых известных методов, использующих данный алгоритм является Hill-RBF 3.0. Методика основана на составлении базы данных, которую анализирует искусственный интеллект. В 2017 году Warren Hill с командой разработчиков предложил использовать метод RBF (radial basis function), при котором прогнозирование ожидаемой рефракции выполняется на основе входящих данных и свободно от предвзятости расчетов. Эта система является самоорганизующейся и основана на принципе адаптивного обучения – способности решать задачи исключительно на основе накопленных данных, независимо от того, что было известно ранее [14].

А.А. Арзамасцев и соавторы (2021) предложили собственную модель искусственного интеллекта для прогнозирования оптической силы ИОЛ с помощью глубокого обучения нейросети, а также предложили методику подготовки и анализа данных для обучения нейросети [15].

Известны работы, основанные на использовании глубокого машинного обучения для оптимизации существующих теоретических формул. Так, по данным Sramka M. и соавторов (2019), достижение целевой рефракции у пациентов в группе ± 0,5D было «немного лучше» при использовании моделей искусственного интеллекта, в сравнении с расчетами с помощью формулы Barrett Universal II [16]. В тоже время Mori Y. и соавторы (2021) указывали, что при оптимизации констант для стандартных формул с помощью технологий машинного обучения производительность формулы Barrett Universal II была не лучше, чем их подход [17].

В 2017 году появилась формула Kane, которая вывела методику использования нейросетей в расчетах ИОЛ на новый уровень. Формула относится к категории теоретических, но в своем алгоритме использует искусственный интеллект, обученный на 30 000 клинических случаях [18]. Это повысило точность достижения целевой рефракции по сравнению со всеми имеющимися на сегодняшний день формулами, согласно проведенным исследованиям.

Таким образом, использование для применения искусственного интеллекта только регрессионных моделей имеет незначительное преимущество в точности прогнозирования ожидаемой рефракции перед теоретическими формулами последних поколений.

При анализе результатов хирургического лечения 10930 глаз, Darcy Kieren и соавторы (2020) определили, что средняя абсолютная ошибка (MAE) формулы Kane была достоверно ниже, в сравнении с остальными формулами (Barrett Universal II, Olsen, Haigis, Holladay

1, Hoffer Q, and SRK/T) [19]. К такому же выводу пришли в своем исследовании на 846 пациентах Connell B.J. с соавторами (2019) [20]. Soyoung Ryu и соавторы (2021) отметили отсутствие достоверной разницы между MAE при использовании формул Kane и Barrett Universal II [21].

Многие исследователи пришли к мнению, что сравнение теоретических формул показывало определенное преимущество каждой из них в различных нестандартных клинических случаях и при отличающихся от средних значений исходных биометрических данных глаза пациента [22-25].

Таким образом, в связи с отсутствием «идеальной» формулы хирурги продолжают сталкиваться со следующими основными проблемами: при каждом расчете ИОЛ анализировать различные, зачастую противоречивые, входящие данные; осуществлять подбор нужной формулы в зависимости от некоторых нестандартных биометрических показателей глаза; вносить некоторые поправки к выданному формулой результату, основываясь на собственном опыте, эмпирических данных и мнениях; а также постоянно проверять собственные выводы, анализируя полученные, иногда неудовлетворительные результаты достижения целевой рефракции.

Накопленные за годы развития факохирургии подходы к применению различных методик расчетов могут быть проанализированы и с помощью интеллектуальных систем.

Цель исследования. Разработать программный продукт LensCalc, позволяющий оптимизировать процесс выбора оптической силы ИОЛ с помощью искусственного интеллекта.

Задачи исследования:

1. Разработка программного обеспечения для агрегации данных;
2. Внедрение программного обеспечения на рабочее место офтальмолога в виде отдельного приложения, которое будет связано с МИС (медицинская информационная система) клиники;
3. Сбор и агрегация данных, а также исторические данные с МИС;
4. Предпроцессинг данных;
5. Выбор наилучшей модели машинного обучения, обучение модели;
6. Валидация результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программное приложение LensCalc основано на использовании алгоритмов искусственного интеллекта для выбора формулы расчета оптической силы ИОЛ для достижения целевой рефракции, наиболее подходящей в конкретной клинической ситуации. В дальнейшем это поможет более объективно, быстро и точно проводить оптимальный расчет силы ИОЛ при хирургии катаракты, а также повысить качество и точность рефракционного результата после хирургии катаракты.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Cheng, Huanhuan & Kane, Jack & Liangping, Liu & Li, Jianbing & Cheng, Bing & Wu, Mingxing. (2020). Refractive Predictability Using the IOLMaster 700 and Artificial Intelligence–Based IOL Power Formulas Compared to Standard Formulas. Journal of Refractive Surgery. 36. 466-472. 10.3928/1081597X-20200514-02.
2. https://www.reviewofophthalmology.com/article/iol-power-formulas-10-questions-answered

3. Балашевич, Л. И. Результаты использования формулы С.Н. Федорова для расчета силы заднекамерных интраокулярных линз / Л. И. Балашевич, Е. В. Даниленко // Офтальмохирургия. – 2011. – № 1. – С. 34-38. – EDN PXRASV.
4. IOL Power /Hoffer K.J. – Boston, Massachusetts: Slack Incorporated, 2011. – 255 p.
5. Куликов, А. Н. Эффективная позиция линзы. Обзор / А. Н. Куликов, Е. В. Кокарева, А. А. Дзилихов // Офтальмохирургия. – 2018. – № 1. – С. 92-97. – DOI 10.25276/0235-4160-2018-1-92-97. – EDN YVQWDR.
6. Глубокое обучение в биологии и медицине / Б. Рамсундар, П. Истман, П. Уолтерс, В. Панде / пер. с анг. В. С. Яценкова. - М.: ДМК Пресс, 2020. - 200 с.
7. Применение методов машинного обучения при разработке алгоритма диагностики кератоконуса / Б. Э. Малюгин, С. Н. Сахнов, Л. Е. Аксенова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета технологии и дизайна. Серия 1: Естественные и технические науки. – 2022. – № 1. – С. 79-86. – DOI 10.46418/2079-8199_2022_1_12. – EDN MJUXFN.
8. Применение искусственного интеллекта в диагностике и хирургии кератоконуса: систематический обзор / Б. Э. Малюгин, С. Н. Сахнов, В. В. Мясникова, Л. Е. Аксенова // Офтальмохирургия. – 2022. – № 1. – С. 77-96. – DOI 10.25276/0235-4160-2022-1-77-96. – EDN PPQRWZ.
9. Современная диагностика глаукомы: нейросети и искусственный интеллект / А. В. Куроедов, Г. А. Остапенко, К. В. Митрошина, А. Б. Мовсисян // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2019. – Т. 19. – № 4. – С. 230-237. – DOI 10.32364/2311-7729-2019-19-4-230-237. – EDN UNYNJI.
10. Добров, Э. Р. Применение нейросетей в диагностике диабетической ретинопатии / Э. Р. Добров // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. – 2022. – № 2(42). – С. 90-105. – DOI 10.21685/2227-8486-2022-2-7. – EDN VWLRNT.
11. Gerald P. Clarke, Jeanne Burmeister. Comparison of intraocular lens computations using a neural network versus the Holladay formula. Journal of Cataract & Refractive Surgery, Volume 23, Issue 10, 1997, Pages 1585-1589, ISSN 0886-3350. https://doi.org/10.1016/S0886-3350(97)80034-X.
12. Yamauchi T, Tabuchi H, Takase K, Masumoto H. Use of a Machine Learning Method in Predicting Refraction after Cataract Surgery. J Clin Med. 2021 Mar 6;10(5):1103. doi: 10.3390/jcm10051103. PMID: 33800825; PMCID: PMC7961666.
13. Espinosa J, Pérez J, Villanueva A. Prediction of Subjective Refraction From Anterior Corneal Surface, Eye Lengths, and Age Using Machine Learning Algorithms. Transl Vis Sci Technol. 2022 Apr 1;11(4):8. doi: 10.1167/tvst.11.4.8. PMID: 35404439; PMCID: PMC9034724.
14. https://rbfcalculator.com/#popup1
15. Расчет интраокулярных линз (ИОЛ) в офтальмологии с использованием моделей искусственного интеллекта / А. А. Арзамасцев, О. Л. Фабрикантов, Н. А. Зенкова, С. В. Беликов // Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики : Сборник трудов Международной научной конференции, Воронеж, 13–15 декабря 2021 года. – Воронеж: Общество с ограниченной ответственностью «Вэлборн», 2022. – С. 291-296. – EDN NBVLKB.
16. Sramka M, Slovak M, Tuckova J, Stodulka P. Improving clinical refractive results of cataract surgery by machine learning. PeerJ. 2019 Jul 2;7:e7202. doi: 10.7717/peerj.7202. PMID: 31304064; PMCID: PMC6611496.
17. Mori Y, Yamauchi T, Tokuda S, Minami K, Tabuchi H, Miyata K. Machine learning adaptation of intraocular lens power calculation for a patient group. Eye Vis (Lond).

2021 Nov 15;8(1):42. doi: 10.1186/s40662-021-00265-z. PMID: 34775991; PMCID: PMC8591948.
18. https://www.iolformula.com/about/
19. Darcy, Kieren BM, MRCS(Eng), CertLRS, FRCOphth; Gunn, David MBBS (Hons I), FRANZCO; Tavassoli, Shokufeh MBBS, FRCOphth; Sparrow, John DPhil, FRCS, FRCOphth; Kane, Jack X. MBBS. Assessment of the accuracy of new and updated intraocular lens power calculation formulas in 10 930 eyes from the UK National Health Service. Journal of Cataract & Refractive Surgery: January 2020 - Volume 46 - Issue 1 - p 2-7 doi: 10.1016/j.jcrs.2019.08.014
20. Connell BJ, Kane JX. Comparison of the Kane formula with existing formulas for intraocular lens power selection. BMJ Open Ophthalmol. 2019 Apr 1;4(1):e000251. doi: 10.1136/bmjophth-2018-000251. PMID: 31179396; PMCID: PMC6528763.
21. Ryu S, Jun I, Kim TI, Kim EK, Seo KY. Accuracy of the Kane Formula for Intraocular Lens Power Calculation in Comparison with Existing Formulas: A Retrospective Review. Yonsei Med J. 2021 Dec;62(12):1117-1124. doi: 10.3349/ymj.2021.62.12.1117. PMID: 34816642; PMCID: PMC8612861.
22. Xia, Tina MD; Martinez, Christine E. MD; Tsai, Linda M. MD Update on Intraocular Lens Formulas and Calculations, Asia-Pacific Journal of Ophthalmology: May-June 2020 - Volume 9 - Issue 3 - p 186-193 doi: 10.1097/APO.0000000000000293
23. Savini G, Di Maita M, Hoffer KJ, Næser K, Schiano-Lomoriello D, Vagge A, Di Cello L, Traverso CE. Comparison of 13 formulas for IOL power calculation with measurements from partial coherence interferometry. Br J Ophthalmol. 2021 Apr;105(4):484-489. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316193. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32522789.
24. Shajari M, Kolb CM, Petermann K, Böhm M, Herzog M, de'Lorenzo N, Schönbrunn S, Kohnen T. Comparison of 9 modern intraocular lens power calculation formulas for a quadrifocal intraocular lens. J Cataract Refract Surg. 2018 Aug;44(8):942-948. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.05.021. Erratum in: J Cataract Refract Surg. 2018 Nov;44(11):1409. PMID: 30115296.
25. Ronald B. Melles, MD, Jack T. Holladay, MD, MSEE, William J. Chang, MD. Accuracy of Intraocular Lens Calculation Formulas. Ophtalmology. Volume 125, ISSUE 2, P16 178, February 01, 2018. doi:https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.027

РАЗРАБОТКА НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ IT-ТЕХНОЛОГИЙ МОНИТОРИРОВАНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

Организация: ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева»

Проектная команда: Власова Т.И.[1], Рыжов А.В., Полозова А.И., Безбородова А.П.

1. Д.м.н, доцент, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологи

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время патология сердечно-сосудистой системы (ССС) является наиболее распространенной. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от ССЗ за прошедший год умерло 17,9 миллиона человек, что составляет 32% от всех случаев смерти.

В настоящее время у молодых людей отмечается рост числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являющихся основной причиной смерти [1]. Модифицированные факторы риска обычно зависят от образа и уровня жизни человека [2, 3]. Ежедневный психоэмоциональный стресс, курение, низкая физическая активность и ожирение в совокупности являются отправной точкой для развития ССЗ.

Рассматривая вышеуказанную проблему с точки зрения физиологии, стоит отметить, что резервы адаптационных механизмов позволяют справляться с действием патогенных факторов на организм. Эти же механизмы лежат в основе компенсаторных явлений, которые зачастую позволяют длительное время патологическому процессу развиваться относительно бессимптомно, в том числе при патологии ССС. Адаптационный потенциал (АП) – показатель уровня приспособляемости организма человека к различным изменяющимся фактором внешней среды.

Большой интерес представляет динамическая оценка адаптационных возможностей ССС с позиции контроля нагрузок у лиц, занимающихся фитнесом или спортом. Возможность сравнительного подхода в режиме «до-после» позволит своевременно и эффективно корректировать уровни нагрузок, подбирая оптимальный режим тренировок.

Расширение представлений об адаптационных возможностях ССС лежит в основе понимания резервов организма в реакции на стрессовые факторы различной природы, а следовательно, накопления знаний о факторах риска, что в итоге будет способствовать модификации медицинской стратегии в профилактике ССЗ и оценке прогноза состояния пациента.

Таким образом, оценка адаптационных резервов ССС, определение риска развития сердечно-сосудистой патологии и персонифицированная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – одна из эффективных стратегий современной медицины.

Актуальность. В настоящее время существует большое количество трекеров здоровья, интегрированных как в смартфоны, так и в смарт-часы. Тренд сдоровьесберегающего подхода к жизни определяет востребованность данных приложений. Социологические опросы свидетельствуют о том, что рейтинг их популярности в 2023 году вырос – 36% жителей Российской Федерации используют данные приложения в обыденной жизни ежедневно.

Большое количество датчиков и достаточное качество обработки биосигналов дает возможность мониторирования большого количества показателей функциональной активно-

сти, например, отслеживание сна и его фаз, количества пройденных шагов, подсчет калорий, определение показателей ЭКГ, пульса и т.д.

Несмотря на достаточные диагностические возможности данных систем, у имеющихся программ отсутствуют аналитические и прогностические возможности. Как правило, все из имеющихся приложений констатируют результаты конкретных изменений без интегративного анализа состояния функциональных систем и прогнозирования перспектив.

Это является существенным недостатком, т.к. при отсутствии медицинского образования пользователь не в состоянии оценить значение динамического изменения того или иного параметра собственного организма, и тем более понять риски, связанные с развитием патологических состояний.

Таким образом, разработка аналитического алгоритма состояния адаптационных резервов ССС и интеграция его в приложение для Android позволит существенно улучшить информированность пользователей данной программы о состоянии здоровья и наличии резервов его ССС, а также рисках развития ССЗ. Это, безусловно, повысит комплаентность населения к медико-профилактическим мероприятиям и будет способствовать сохранению сердечно-сосудистого здоровья нации.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея проекта – создание мобильного приложения по мониторированию функциональных резервов ССС на основе определения наиболее значимых компонентов изменения резервов сердечно-сосудистой системы и оценка их роли в формировании риска развития ССЗ у лиц молодого возраста.

Цель исследования – определение риска и улучшение преморбидной и ранней диагностики, профилактики развития ССЗ у лиц молодого возраста.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **Выявление наиболее значимых функциональных параметров для оценки резервов ССС.**

Для этого на первом этапе исследования будет осуществлен набор добровольцев в возрасте от 18 до 30 лет, которые в дальнейшем будут распределены на группы в зависимости от гендерной принадлежности, Адаптационного потенциала (АП), уровня Артериального давления (АД).

Неинвазивным способом планируется измерить ряд антропометрических и гемодинамических показателей, рассчитать адаптационный потенциал ССС по формуле Р.М. Баевского. Для более расширенного изучения потенциала ССС, а также вариабельности ритма сердца (ВРС) необходимо проведение инструментальных обследований: электрокардиографии и плетизмографии в течение пяти минут в состоянии покоя и с выполнением функциональных проб. С помощью математических вычислений определяются индекс массы тела (ИМТ), адаптационный потенциал ССС, а также соотношение окружностей талии и бедер (ОТ/ОБ), проводится количественная оценка показателей тревожности с помощью шкалы тревоги Спилберга (STAI) в адаптации Ю.Л. Ханина (1978) [9]. Немаловажную роль стоит отдать анкетированию – посредством данного метода собирается информация о семейном анамнезе, образе жизни исследуемого: недостаток физической активности, тревожность, потребление табака, а также нарушения пищевого поведения. Для оценки деятельности вегетативной нервной системы в данной работе используются индекс Кердо и данные ВРС.

Особого внимания в рамках рассматриваемой проблемы заслуживает изучение ВРС. Метод, предложенный в середине прошлого столетия и набравший популярность к его окончанию в связи с доступностью и универсальностью, до настоящего времени остается одним из трендовых подходов в оценке адаптационных резервов в условиях тренировок и в клинических ситуациях, активно используется как дополнительный информативный метод объективизации особенностей вегетативной регуляции в физиологических и патологических условиях.

Проведя анализ ЭКГ и плетизмографии будет возможно говорить о различиях между исследуемыми в группах с удовлетворительной адаптацией, неудовлетворительной адаптацией и срывом адаптации. С целью выявления оптимального количества наиболее значимых показателей ВРС как компонентов адаптационного резерва ССС планируется провести корреляционный анализ параметров ВРС и ряда функциональных характеристик гемодинамики. Для более точного определения показателей далее будет проведен регрессионный анализ с целью разработки алгоритма расчета адаптационных резервов методом линейной регрессии с пошаговым исключением незначимых факторов, что позволит предложить модель расчета АП с учетом фактора пола и показателей фоновой ВРС. Также планируется обучение нейросети для предикции сердечно-сосудистых нарушений на основании динамической оценки параметров ССС у лиц из разных групп. И завершающим этапом данной части исследования станет математический поиск значимых показателей ВРС как предикторов гипертензивных нарушений у молодежи.

2. **На основании выявленных алгоритмов – разработка мобильного приложения для мониторирования резервов ССС и определения риска развития ССЗ.**

Для данного раздела работы планируется привлечение сотрудников математического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». Приложение будет оснащено возможностью записи и оценки ФПГ с последующим анализом ВРС с учетом персональных антропометрических, психологических параметров и анамнестических данных. В качестве результата пользователь будет получать информацию о состоянии резервов своей ССС, оценку рисков развития ССЗ и индивидуальные рекомендации по корректировке образа жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка адаптационных резервов ССС, определение риска развития сердечно-сосудистой патологии и персонифицированная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — одна из эффективных стратегий современной медицины.

Настоящее исследование направлено на улучшение ранней диагностики, профилактики развития ССЗ у лиц молодого возраста посредством определения наиболее значимых компонентов изменения резервов сердечно-сосудистой системы и оценки их роли в формировании риска развития ССЗ у молодежи. Изучение сопряжения уровня адаптации ССС с вариабельностью ритма сердца и вегетативной регуляцией приводит к разработке новой формулы расчета адаптационного потенциала ССС у лиц молодого возраста, которая позволит добиться поставленной цели. Данная модель может быть внедрена в практическое здравоохранение на этапе ежегодных профилактических осмотров, что повлечет за собой большее выявление на амбулаторном этапе в период бессимптомного течения лиц с предрасположенностью к патологии ССС.

Разработка приложения для Android и индивидуального контроля состояния резервов ССС и оценки риска развития ССЗ позволит добиться широкого распространения возможности мониторирования состояния адаптационных резервов ССС и персонификации про-

филактики ССЗ, что соответствует одному из основных направлений НТР РФ, сформулированных президентом РФ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Бернатова И., Лискова, С, Бартекова М. Гипертоническая болезнь и кардиоваскулярный заболевания: от этиопатогенеза до потенциальных терапевтических схем./ Международный журнал молекулярной науки, 2022 .№7. С. 13-23.
2. Тео К., Рафик Т. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и профилактика: взгляд и опыт развивающихся стран./ Канадский кардиологический журнал. 2021. №5. С. 733-743.
3. Хомистек А.К., Кук Н.Р., Рим Е.В., Ридкер П.М., Буринг Ж.Е., Ли И.М. Физическая активность и частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: модифицируется ли взаимосвязь в зависимости от уровня глобального сердечно-сосудистого риска?/ Журнал Американской кардиологичской ассоциации. 2018. №7. С. 15-25.
4. Лысенкова Н.О., Румянцев М.И., Жилина А.Н., Кратнов А.Е. Влияние вегетативной нервной регуляции на развитие сердечных аритмий у больных ишемической болезнью сердца/ Международный научно-исследовательский журнал. 2016. №5-5. С. 47
5. Клейгер Р.Е., Стеин П.К., Биггер Д.Т. Вариабельность сердечного ритма: измерение и клиническая польза. 2005. №1. С. 88-101.
6. Баевский Р.М., Берсенева А.П., Талеев Н.Р. Оценка адаптационного потенциала системы кровообращения при массовых профилактических исследованиях населения: Экспресс-информация./ Учебное пособие.Москва 1987.
7. Буйкова О.М., Булнаева Г.И. Функциональные пробы в лечебной и массовой физической культуре: учебное пособие. Иркутск: 2017
8. Chomistek AK, Cook NR, Rimm EB, Ridker PM, Buring JE, Lee IM. Physical Activity and Incident Cardiovascular Disease in Women: Is the Relation Modified by Level of Global Cardiovascular Risk? Journal of the American Heart Association. 2018;7(12):e008234.
9. Reiner IC, Tibubos AN, Werner AM, Ernst M, Brähler E, Wiltink J, Michal M, Schulz A, Wild PS, Münzel T, Arnold N, Mahmoudpour SH, Lackner KJ, Pfeiffer N, Beutel ME. The association of chronic anxiousness with cardiovascular disease and mortality in the community: results from the Gutenberg Health Study. Scientific Reports. 2020;10(1):12436.
10. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. Nature Reviews. Disease Primers.2019;5(1):56.
11. Jeong SM, Choi S, Kim K, Kim SM, Lee G, Park SY, Kim YY, Son JS, Yun JM, Park SM. Effect of Change in Total Cholesterol Levels on Cardiovascular Disease Among Young Adults. Journal of the American Heart Association. 2018;7(12):e008819.

ЧАТ-БОТ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ И НАПРАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТА К УЗКОМУ СПЕЦИАЛИСТУ В ОБЛАСТИ СТОМАТОЛОГИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Воробьева О.А.[1], Нуриева Н.С.[2]

1. Студент 2 курса;

2. Доктор медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии Нуриева Наталья Сергеевна.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сфера медицины и здравоохранения все больше внедряет новые технологии для улучшения качества и доступности медицинской помощи. В этом контексте разработка чат-ботов становится все более актуальной и эффективной задачей.

Оценка современного состояния решаемой научной проблемы. Современное состояние разработки чат-ботов для первичной диагностики и направления пациента к узкому специалисту можно оценить как перспективное и активно развивающееся направление в сфере медицины и здравоохранения.

На сегодняшний день уже существуют чат-боты, которые выполняют роль администратора и могут только записывать к определенному врачу. Они используются как самостоятельные приложения или интегрируются в существующие медицинские платформы. Такие чат-боты обычно основаны на алгоритмах машинного обучения и нейронных сетях, но возможности консультации и правильного направления к нужному специалисту они не предоставляют.

Актуальность. Разработка чат-бота для первичной диагностики и направления пациента к узкому специалисту является актуальной задачей, так как она позволяет решить несколько важных проблем в сфере медицины и здравоохранения.

Во-первых, чат-боты могут помочь людям получить первоначальную оценку своего состояния и определить, нужно ли обратиться к врачу-специалисту. Это особенно полезно в случае легких заболеваний или небольших симптомов, когда пациенты не уверены, стоит ли тратить время на посещение врача. Чат-бот может предоставить информацию о возможной причине симптомов и рекомендовать дальнейшие действия.

Во-вторых, разработка чат-бота для первичной диагностики может помочь снизить нагрузку на медицинских специалистов. Чат-боты могут обрабатывать большой объем запросов и предоставлять предварительные рекомендации, что позволит сэкономить время врачей и позволит им сконцентрироваться на более сложных случаях и лечении.

В-третьих, чат-боты могут повысить медицинскую грамотность населения. Чат-боты могут предоставлять дополнительную информацию о заболеваниях, методах лечения и профилактике, что поможет людям получить более полное представление о своем здоровье и принять более осознанные решения о своей медицинской помощи.

Таким образом, разработка чат-бота для первичной диагностики и направления пациента к узкому специалисту является актуальной задачей, которая может сэкономить время

пациентов и медицинских специалистов, а также повысить качество предоставляемой медицинской помощи и медицинскую грамотность населения.

Научная новизна. Одним из ключевых аспектов научной новизны является разработка алгоритмов, способных анализировать сложные и многообразные симптомы стоматологических заболеваний, учитывая их взаимосвязь и возможные комбинации. Это требует использования методов глубокого обучения, которые позволяют обрабатывать большие объемы данных и находить скрытые закономерности в них.

Еще одной научной новизной является интеграция чат-ботов в существующие медицинские платформы и системы, что позволяет улучшить координацию и связь между различными специалистами и обеспечить более эффективное и точное направление пациентов. Это требует разработки специальных протоколов и стандартов обмена информацией, а также учета конфиденциальности и безопасности данных.

Также важной научной новизной является разработка методов сбора и структурирования данных для обучения чат-ботов. Это включает создание базы данных с информацией о различных стоматологических заболеваниях и симптомах, а также методы анонимизации и защиты конфиденциальности медицинской информации.

Научная новизна чат-бота для первичной диагностики и направления пациента к узкому специалисту в области стоматологию заключается в применении современных технологий машинного обучения, интеграции существующих медицинских систем и разработке методов сбора и структурирования данных. Это открывает новые возможности для улучшения доступности и эффективности медицинской помощи, а также для проведения дальнейших исследований в области медицины и здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, разработка и использование чат-бота для первичной диагностики и направления пациента к узкому специалисту в области стоматологии представляет собой важный шаг в современной медицине. Этот инновационный инструмент позволяет повысить доступность и эффективность стоматологической помощи, снижая время ожидания и обеспечивая раннюю диагностику проблем здоровья полости рта.

Чат-бот осуществляет первичную диагностику, задавая пациенту соответствующие вопросы и анализируя предоставленные им данные. Затем, основываясь на полученной информации, он направляет пациента к подходящему узкому специалисту в области стоматологии, что помогает сэкономить время и ресурсы. Результаты, полученные при использовании чат-бота для первичной диагностики и направления пациента к узкому специалисту в области стоматологии, могут быть использованы в следующих направлениях:

1. Направление на конкретную стоматологическую специализацию: Чат-бот, основываясь на собранных данных и симптомах, может направить пациента к узкому специалисту, соответствующему его проблеме или заболеванию. Например, если у пациента есть проблемы со скученностью зубов, он будет направлен на консультацию к ортодонту.

2. Рекомендации по дальнейшим действиям: Чат-бот может предоставить пациенту рекомендации о том, что делать дальше в зависимости от полученных результатов. Это может быть предложение о записи на прием к специалисту, рекомендация провести дополнительные обследования или указание на возможность самостоятельного устранения незначительных проблем.

3. Предоставление информации о профилактике и уходе за полостью рта: Чат-бот может предложить пациенту рекомендации и советы по профилактике заболеваний полости рта, поддержанию оральной гигиены и правильному уходу за зубами. Это может включать ре-

комендации по чистке зубов, использованию межзубных щеток, применению зубной нити и других средств гигиены.

4. Образовательные материалы и информация: Чат-бот может предоставить пациенту полезные материалы и информацию о различных стоматологических проблемах, процедурах, лечении и возможностях современной стоматологии. Это помогает пациенту получить более глубокое понимание своего здоровья и принять более обоснованные решения относительно своей стоматологической заботы.

Преимущества использования чат-бота в стоматологии включают улучшение доступности качественной стоматологической помощи, снижение риска самодиагностики и самолечения, а также повышение эффективности работы стоматологических клиник.

Однако, несмотря на все преимущества, чат-бот не заменяет врача и не может проводить полноценное обследование пациента. Поэтому важно понимать, что чат-бот служит лишь первым шагом в процессе диагностики и направления пациента, а окончательное решение о лечении и диагностике должно быть принято узким специалистом в области стоматологии.

В целом чат-бот для первичной диагностики и направления пациента к узкому специалисту в области стоматологии является перспективным инструментом, который способствует улучшению качества и доступности стоматологической помощи, а также облегчает процесс ориентации пациента в системе здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Болезни зубов и полости рта: учебник / И. М. Макеева, С. Т. Сохов, М. Я. Алимова, В.Ю. Дорошина, А. И. Ерохин, И. А. Сохова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 248 с. : ил. http://www.studmedlib.ru/ru/books/ISBN9785970421680.html
2. https://telemed-dr.ru/docs/sistema_avtomatizirovannogo_sbora_simptomov_i_anamneza_rukovodstvo_polzovatelya.pdf
3. http://infosoc.iis.ru/article/view/211
4. https://journals.nauka-nanrk.kz/physics-mathematics/article/view/5539

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СЛЕПОТЫ И СЛАБОВИДЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЛОР-ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Организация: ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Вострякова К.С., Аливердиева Э.В., Крайковский М.Р., Радостев А.А., Канониров А.П., Измайлова А.А.

ВВЕДЕНИЕ

IT-технологии на сегодняшний день широко внедряются в практическое здравоохранение и как правило базируются на электронных следах пациентов (программа 1С по Тюменскому региону). Данные, как правило, включают в себя стандартные методы исследования, которые проходят по системе ОМС, и не учитывают особенности метаболического и геномного статусов пациента. Учитывая рост осложненных форм ЛОР-патологии у детей (орбитальные и внутричерепные осложнения), необходимо расширение базы данных о пациенте с учетом введения омиксных и геномных технологий для разработки индивидуального ведения пациентов. Поэтому новизна исследования заключается в имеющихся баз данных 1С-системы и формирования прогнозной модели течения заболевания с учетом геномики и метаболомики.

Главным результатом проекта будет являться междисциплинарный подход к решению фундаментальных исследований в области профилактики болезней детей с позиции социалогии, медикобиологических исследований и IT-технологий. Вопросы профилактики хронических заболеваний связаны с социологией. Прежде всего, это работа с родителями, их нужно организовывать, проводить социальные опросы членов семей, имеющих детей с патологией ЛОР-органов для создания современной программы поддержки принятия решения пациета (членов их семей) при патологии ЛОР-органов на основе IT-технологий, с детализацией алгоритма действия применительно к Тюменской области.

В 2004 году был начат проект по созданию электронной базы метаболитов, производимых из человеческого организма Human Metabolome Database (Канада). В настоящее время в этой базе представлены более чем 116 020 метаболитов, выявленных в крови, моче, поте, желудочном секрете и т.п. Нет данных, изучающих состояние микроэлементного, витаминного и антиоксидантного статуса в зависимости от особенностей течения патологии ЛОР-органов и орбитальных либо внутричерепных осложнений при них. В частности, будет проведено изучение влияния на ребенка с патологией ЛОР-органов, в том числе с орбитальными и внутричерепными осложнениями, количественного состава основных элементов (меди, цинка, магния, селена) и витаминов (Д, фолиевой кислоты), антиоксидантов в крови ребенка. Отсутствует современная система поддержки принятия решений врача на основе IT-технологий Smart ЦФП при данной патологии. Достоверность полученных результатов будет достигнута за счет применения адекватных социологических и статистических методов, достаточно большого количества наблюдений, включая данные из уже имеющихся историй болезни.

До настоящего времени орбитальные и внутричерепные риносинусогенные осложнения остаются тяжелой патологией и требуют неотложной комплексной оториноларингологической помощи (Курбанов Ф.Ф. и др. 2009; Пальчун В. Т., Крюков А.И., 2001 и др.). По

данным ряда авторов, заболевания околоносовых пазух (ОНП) осложняются вовлечением в патологический процесс орбиты в 0,5-25% случаев, что обусловлено топографоанатомическими взаимоотношениями, особенностью кровоснабжения орбиты и пазух. Распространение инфекции из ОНП возможно как контактным путем, так и по многочисленным венозным анастомозам (гематогенный путь). Венозный отток от вен лица и ОНП осуществляется по трем магистральным путям:

1. Через нижнюю и верхнюю лицевые вены и далее через общую лицевую вену, которая впадает во внутреннюю яремную вену;

2. Через клиновиднонебную вену в венозное сплетение крылонебной ямки и далее во внутреннюю яремную вену и кавернозный синус;

3. Через глазничные вены, которые впадают в кавернозный синус.

Клинически выделяют следующие формы орбитальных осложнений:

1. Реактивный отёк век и клетчатки орбиты;
2. Пресептальный целлюлит диффузное негнойное воспаление век и клетчатки орбиты;
3. Отеопериостит стенки орбиты;
4. Субпериостальный абсцесс;
5. Абсцесс века;
6. Свищ века и глазничной стенки;
7. Ретробульбарный абсцесс;
8. Флегмона орбиты;
9. Тромбоз орбитальных вен.

Каждый вид вышеперечисленных осложнений характеризуется своим симптомокомплексом, так, реактивный отек век и клетчатки орбиты характеризуется развитием псевдоптоза, ткани в зоне припухания сохраняют свою мягкость. Однако ни одна из вышеперечисленных методик не позволяла в полной мере объективизировать данные о риносинусогенных орбитальных и внутричерепных осложнений как о единой патологической системе, вернее, патологическом объекте как совокупности определенных социологических, медикобиологических проблем. Изучение здоровья детей первого года жизни за период 2012-2014 годов показало, что в структуре заболеваемости лидируют болезни органов дыхания (Мазур Л.И., 2016). Экспертная оценка состояния здоровья детей в возрасте 3-7 лет, посещающих дошкольное учебное учреждение выявила, что ни один из них не принадлежал к I группе здоровья. Во II группу было отнесено 58,7 ± 2,7%, и в III группе насчитывалось 41,3 ± 2,7%. В целом заболеваемость данной возрастной группы характеризовалась мультиморбидностью, при этом на первом ранговом месте находились болезни органов дыхания (Богданова Л.В., 2011). Мониторинг здоровья детей 5-9 лет обнаружил, что уже на дошкольном этапе здоровых детей не более 10,0%; у 70,0% обследованных регистрируются множественные функциональные нарушения, при этом ЛОР-патология (17,8%) (Параничева Т.М, 2012).

Риносинусогенные орбитальные осложнения (РСОО) встречаются у 3-4% детей с острым риносинуситом и развиваются чаще, чем у взрослых; от 10 до 22% составляют гнойно-септические орбитальные процессы с возможным исходом в слепоту [1].

В Российской Федерации отмечается неблагоприятная тенденция к росту заболеваемости риногенными орбитальными осложнениями у детей – на 4,41% [3]. Несмотря на современные методы диагностики и лечения, по данным разных авторов, распространенность орбитальных и внутричерепных осложнений варьирует в последние годы от 0,8-1,5% до 34,8% [4, 5]. Для выявления данных осложнений необходимы опыт, своевременная диагностика с использованием высокотехнологичного оборудования и правильно определенная тактика оказания медицинской помощи [6, 7, 8]. Достижение лучших клинических результатов у детей с РСОО основано на междисциплинарном участии в лечении педиатров,

отоларингологов, офтальмологов, рентгенологов, нейрохирургов, неврологов, клинических фармакологов и врачей-инфекционистов [9, 10].

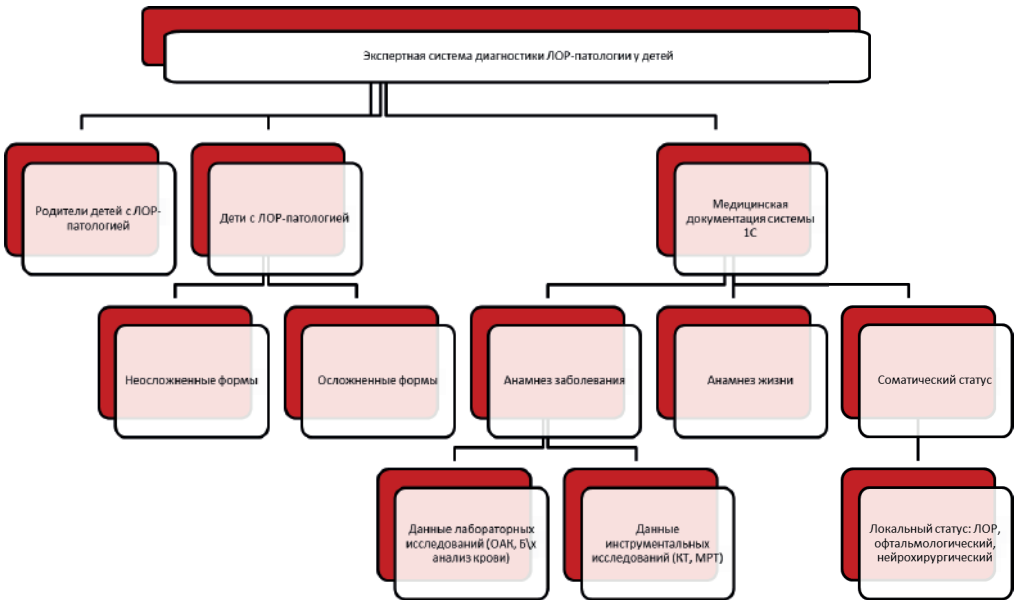
Кроме того, большое значение имеет социальный статус ребенка. Участие родителей несомненно для создания прогнозных моделей течения заболевания, хронизации, формирования осложнений либо санации. Необходимо создание экспертной системы диагностики и лечения осложненных форм ЛОР-патологии у детей, объединяющей исследование социального статуса семьи с позиции родителей, изучения метаболики и геномики при различных нозологиях заболевания, соматического и локального статуса пациента, проанализировав их посредством современных IT-технологий с целью снижения антибиотикорезистентности и снижения формирования осложненных форм заболеваний ЛОР-патологии у детей, приводящих к слепоте и инвалидизации. Таким образом, необходимо соединение социального, IT, омиксных технологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

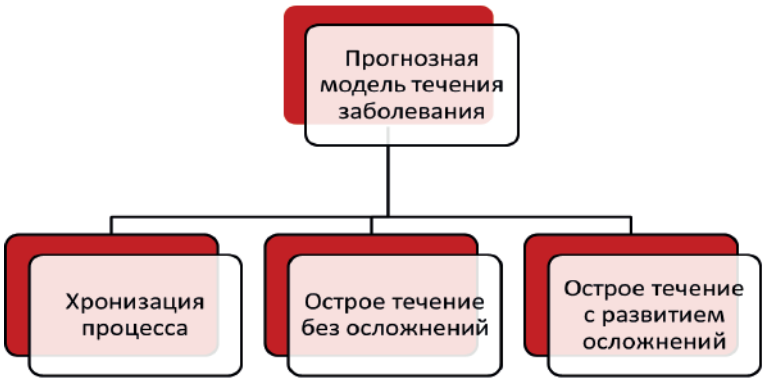
Будет сформирована база обезличенных данных для социологического опроса населения для автоматизации профилактики хронизации ЛОР-патологии, повышения доступности персонифицированной специализированной оториноларингологической помощи детям с целью маршрутизации в пределах Тюменского региона. Мультидисциплинарный подход к изучению медицинских профилей (социальный базис в семье, витаминный и микроэлементный статус, антиоксидантный статаус, маркеры индексов периферической крови, биохимических показателей, инструментальных данных) при осложненных формах ЛОР-патологии позволит решить основные задачи исследования по созданию целостной картины патологического процесса в рамках конкретной нозологической единицы с целью назначения персонифицированного подхода в лечении и снижению антибиотикорезистентности и повышению осознанности родителей при самолечении детей.

В результате анализа социологического, медико-биологического исследований с применением IT-технологий будет впервые разработан диагностический скрининг прогнозирования риносинусогенных орбитальных и внутричерепных осложнений у детей.

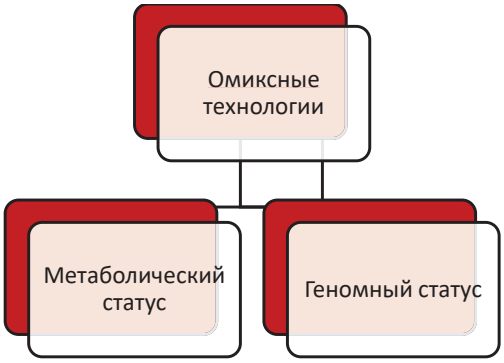
Первый этап.



После анализа данных первого этапа будет разработана прогнозная модель развития заболеваний, на основе которой будет рекомендована схема лечения (второй этап).



Третий этап будет основан на изучении метаболического и геномного статуса и возможности коррекции лечения.



ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Кузнецова Н.Е., Вешкурцева И.М., Пономарева М.Н., Стихина И.К., Измайлова А.А., Юдина С.С., Седых А.В., Прохоров А.Ю., Древницкая Т.С. Риносинусогенные орбитальные и внутричерепные осложнения, ассоциированные с травмой носа в анамнезе. // Современные проблемы науки и образования. – 2022.–№ 5.
2. Вешкурцева И. М.,Кузнецова Н. Е., Извин А. И., Пономарева М. Н., Измайлова А. А., Юдина С. С. Орбитальные осложнения риногенной этиологии у детей: некоторые аспекты. // Уральский медицинский журнал. – 2023.
3. Способ прогнозирования риносинусогенных осложнений орбиты при гнойно-воспалительных заболеваниях околоносовых пазух у детей Пономарева М.Н., Кузнецова Н.Е., Вешкурцева И.М., Щербаков Д.А., Аутлев К.М., Кузнецова Т.Б. // Патент №2732527 Патентообладатель. ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Миздрава РФ. Опубликовано:18.09.2020 Бюл. № 26.

РАЗРАБОТКА ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ ШИЗОФРЕНИИ

Организации: ГБУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница» Минздрава Республики Башкортостан; ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы; ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Минздрава Республики Башкортостан

Проектная команда: Гашкаримов В.Р.[1], Султанова Р.И.[2], Ефремов И.С.[3], Асадуллин А.Р.[4]

1. Врач-психиатр;
2. Врач-психиатр;
3. Кандидат медицинских наук, ассистент, младший научный сотрудник;
4. Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», заместитель главного врача.

ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия ознаменовались бурным развитием искусственного интеллекта (ИИ). Статьи о применении методов ИИ все чаще встречаются в научном пространстве. Машинное обучение является фундаментальной областью искусственного интеллекта, позволяющей компьютеру осуществлять анализ данных и извлекать информацию без явного программирования. В отличие от традиционного подхода, где необходимо написать специальный код для решения конкретной задачи (к примеру, определение изображения кошки), в машинном обучении мы предоставляем модели большое количество данных (например, изображения кошек и изображения не кошек), и позволяем ей «обучаться» на основе этих данных. После этого модель способна предсказывать или классифицировать новые данные (например, определить, является ли новое изображение кошкой), которые не были использованы в исходном наборе данных [1]. В научных статьях машинное обучение используется как инструмент, имеющий множество практических применений, включая распознавание образов, анализ данных, прогнозирование событий и многое другое [2, 3]. Модели, созданные с помощью методов машинного обучения, используются во многих областях науки, таких как физика, химия, математика, экономика (прогнозирование финансовых рынков [4]) и в биоинформатике для анализа биологических данных, таких как геномы, протеомы и метаболомы [5]. Модели, созданные с использованием методов машинного обучения, применяются также и в медицине, они могут помочь специалистам в принятии решений, в диагностике и прогнозировании развития заболеваний, мониторинге состояния здоровья с помощью мобильных приложений, прогнозировании эпидемических вспышек и т.д. [6-8].

Нашли свое место алгоритмы машинного обучения и в диагностике шизофрении. Шизофрения – это хроническое прогрессирующее психическое расстройство, затрагивающее

примерно от 4 до 6 человек на 1000 жителей. Распространенность шизофрении примерно одинакова у женщин и мужчин, у городских жителей она выше, чем у сельских [9-11]. В Республике Башкортостан число пациентов с диагнозом «шизофрения», состоящих под диспансерным и консультативным наблюдением на 2020 год составляет 276,1 на 100 000 человек населения [12]. Диагностика шизофрении, согласно DSM-5, основывается исключительно на клинических признаках [13]. Это может затруднить верную диагностику похожих в некоторых ситуациях заболеваний, например шизофрении и расстройств аутистического спектра [14], шизофрении и биполярного расстройства [15]. Шизофрения по своей структуре не является однородным заболеванием. Помимо основных симптомов в клинической картине могут быть инсомния, депрессивные, тревожные проявления, суицидальные мысли и другие симптомы [16,17]. Эти клинические особенности шизофрении могут усугублять ее течение, затрудняя лечение [18,19]. Раннее выявление шизофрении и ее лечение благоприятно влияют на клинический прогноз и качество жизни пациента. В исследованиях Melle, I. и др. ученые установили, что в группе раннего выявления и лечения шизофрении продолжительность психоза оказалась короче, а выраженность «негативных», общих психопатологических, когнитивных, депрессивных симптомов меньше [20,21].

Актуальность проекта. Для обеспечения хорошего прогноза и высокого качества жизни у пациентов с шизофренией, важно быстро и точно оценивать клинические симптомы этого заболевания и своевременно назначать лечение. В связи с этим актуальным является изучение, поиск методов оценки и прогнозирования клинических особенностей и их влияние на общую картину болезни у людей с шизофренией, таких как риск суицида, инсомния, тревожные, депрессивные проявления, ответ на лечение и другие факторы, важные для принятия решений врачом. Одними из наиболее перспективных методов для решения подобных задач являются методы машинного обучения.

Одним из главных преимуществ применения методов машинного обучения является их способность к анализу больших объемов данных, а также способность анализировать разнообразную по своей природе информацию [22], например, отдельные клинические проявления, данные нейровизуализационных исследований, анамнестические, генетические данные, голос пациента и другие. Основываясь на этих данных, были созданы различные диагностические и прогностические модели. Диагностические модели помогают специалистам более точно идентифицировать заболевание, а прогностические модели могут помочь в предсказании развития шизофрении [23], ее клинических проявлений и осложнений, включая риск суицида [24]. Кроме того, машинное обучение может помочь выявить новые биомаркеры, связанные с шизофренией, что может улучшить наше понимание механизмов этого расстройства и способствовать разработке более эффективных методов лечения [25,26].

Научная новизна проекта. Впервые с помощью методов машинного обучения будут построены модели на основе анамнестической, генетической, статистической информации, способные прогнозироваться развитие инсомнии, депрессивных, тревожных проявлений, суицидальных тенденций у людей с шизофренией, находящихся на лечении в стационарных условиях. В литературе не было обнаружено работ, направленных на прогнозирование развития таких клинических особенностей у людей с шизофренией.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея проекта. Наш проект нацелен на разработку инновационных систем искусственного интеллекта, основанных на методах машинного обучения. Эти системы позволят предсказывать клинические особенности и осложнения, связанные с шизофренией.

Мы стремимся создать достаточно точный инструмент, способный анализировать большие объемы данных о людях с шизофренией, включая анамнестическую, статистическую, клиническую, генетическую информацию. С помощью разработанных нейронных сетей и алгоритмов машинного обучения, мы планируем предсказывать индивидуальные траектории развития шизофрении, риски возникновения осложнений, а также эффективность различных методов лечения.

Наша главная идея заключается в том, чтобы дать практические инструменты медицинским специалистам для более точной диагностики различных состояний при шизофрении и составления персонализированного лечения пациентов. В конечном итоге, это позволит улучшить качество жизни пациентов и снизить экономическое бремя этого расстройства для государства и общества, открывая новые перспективы в исследованиях и практике в области психиатрии.

Целью нашего проекта является создание инновационной системы, основанной на методах искусственного интеллекта, для точного и раннего прогнозирования клинических особенностей и осложнений шизофрении. Наша цель включает в себя несколько стратегий:

1. Разработка и обучение нейронных сетей, способных анализировать и интегрировать множество видов данных, связанных с шизофренией, для создания комплексных прогностических моделей.
2. Предоставление врачам-психиатрам инструмента, который поможет им точно определить риск развития осложнений и клинических особенностей шизофрении и выбрать оптимальные стратегии лечения и ухода за пациентом.
3. Улучшение качества жизни пациентов с шизофренией и снижение степени инвалидизации за счет более ранней интервенции и персонализированного подхода.
4. Содействие научному и медицинскому сообществу в расширении понимания шизофрении и в разработке более эффективных терапевтических стратегий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного проекта нами будут созданы и обучены надежные модели, основанные на методах машинного обучения. Эти модели будут обучены на множестве разнообразных данных, включая клинические, анамнестические, статистические данные пациентов, генетическую информацию. Наши модели будут способны с высокой точностью и надежностью прогнозировать индивидуальные траектории развития шизофрении и оценивать риск возникновения клинических особенностей и осложнений у людей с шизофренией. Также мы считаем, что наши модели смогут не только идентифицировать паттерны и взаимосвязи в сложных данных, но и помогать в определении наиболее эффективных стратегий ухода и лечения для отдельно взятого пациента, с учетом его уникальных характеристик.

Ранее нами уже было проведено пилотное исследование, в котором мы построили и обучили нейронную сеть предсказывать инсомнию у людей с шизофренией с точностью 72%. Наше пилотное исследование показало обнадеживающие результаты, что открывает возможность для более масштабных исследований. В целом, результаты нашей пилотной работы свидетельствуют о перспективности применения искусственного интеллекта в области психического здоровья, и в частности, в прогнозировании клинических особенностей и осложнений шизофрении.

С помощью моделей нейросетевого анализа можно добиться улучшения диагностики клинических особенностей и осложнений шизофрении. То есть наши модели могут помочь врачам-психиатрам предсказывать, какие симптомы и осложнения могут развиваться у конкретного пациента с шизофренией. Это позволит более эффективно управлять симптомами

шизофрении, вовремя назначать или менять лечение. Мы считаем, что наши научные усилия могут существенно повысить качество жизни людей с шизофренией и снизить бремя шизофрении. Все это является значимым для общества, и результаты нашей работы будут способствовать улучшению общественного здоровья.

Важно подчеркнуть, что наш проект представляет собой лишь начало пути в области прогнозирования клинических характеристик и осложнений такого сложного заболевания как шизофрения. Дальнейшие исследования в этой области играют ключевую роль в расширении знаний об этом заболевании и улучшении лечения.

Одним из важнейших направлений дальнейших исследований является более глубокое изучение биологических и психологических механизмов, лежащих в основе развития шизофрении. Также совершенствование алгоритмов машинного обучения в будущем и расширение моделей с учетом дополнительных параметров и данных позволит улучшить прогнозирование и улучшит персонализированный подход в лечении и диагностике шизофрении. Дальнейшие исследования могут раскрывать ранее неизвестные биомаркеры, генетические факторы и нейрофизиологические особенности, которые могут быть включены в наши модели для повышения их точности и надежности. Также дальнейшие исследования могут быть сосредоточены на оценке эффективности различных методов терапии шизофрении. Анализ результатов лечения, в свою очередь, может помочь оптимизировать стратегии лечения и минимизировать побочные эффекты терапии. Также ключевой задачей нашего проекта является эффективная трансляция результатов исследований в клиническую практику. В будущем будут разработаны методики обучения медицинского персонала, будет проведена стандартизация применения моделей и внедрение разработанных инструментов в реальные клинические среды.

Наш проект представляет собой значимый шаг в разработке передовых методов управления шизофренией и прогнозирования ее клинических особенностей с использованием искусственного интеллекта. Мы надеемся, что результаты наших исследований будут способствовать улучшению лечения людей с этим психическим расстройством, а также будут вдохновлять нас и других исследователей на новые научные достижения в области психиатрии и нейрофизиологии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. El Naqa I, Murphy MJ. What is machine learning? In: El Naqa I, Murphy MJ, eds. Machine Learning in Radiation Oncology: Theory and Applications. Springer International Publishing; 2015. p. 3-11. doi:10.1007/978-3-319-18305-31
2. Carleo G, Cirac I, Cranmer K, et al. Machine learning and the physical sciences. Rev Mod Phys. 2019;91(4):045002. doi:10.1103/RevModPhys.91.045002
3. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. Science. 2015;349(6245):255-260. doi: 10.1126/science.aaa8415
4. Patel J, Shah S, Thakkar P, Kotecha K. Predicting stock and stock price index movement using trend deterministic data preparation and machine learning techniques. Expert systems with applications. 2015;42(1):259-268. DOI: 10.1016/j.eswa.2014.07.040.
5. Larranaga P, Calvo B, Santana R, et al. Machine learning in bioinformatics. Briefings in bioinformatics. 2006;7(1):86-112. DOI: 10.1093/bib/bbk007
6. Miotto R, Wang F, Wang S, et al. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. Briefings in bioinformatics. 2018;19(6):1236-1246. DOI: 10.1093/bib/bbx044.

7. Saleem TJ, Chishti MA. Exploring the applications of machine learning in healthcare. International Journal of Sensors Wireless Communications and Control. 2020;10(4):458-472. DOI: 10.2174/2210327910666191220103417.
8. Faust O, Hagiwara Y, Hong TJ, et al. Deep learning for healthcare applications based on physiological signals: A review. Computer methods and programs in biomedicine. 2018;161:1-13. doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.04.005.
9. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS medicine. 2005;2(5):e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141
10. Long J, Huang G, Liang W, et al. The prevalence of schizophrenia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. Acta Psychiatr Scand. 2014;130(4):244-256. doi:10.1111/acps.12296
11. Wu EQ, Shi L, Birnbaum H, et al. Annual prevalence of diagnosed schizophrenia in the USA: a claims data analysis approach. Psychol Med. 2006;36(11):1535-1540. doi:10.1017/S0033291706008191
12. «Статистический сборник «Здоровье населения и деятельность медицинских организаций Республики Башкортостан в 2020 году»
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2013. doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596
14. Chisholm K, Lin A, Abu-Akel A, et al. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2015;55:173-183. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.012
15. Pearlson GD. Etiologic, phenomenologic, and endophenotypic overlap of schizophrenia and bipolar disorder. Annual review of clinical psychology. 2015;11:251-281. doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032814-112915
16. Krynicki, C. R., Upthegrove, R., Deakin, J. F. W., Barnes, T. R. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. Acta Psychiatrica Scandinavica 2018; 137(5): 380-390.
17. Mavrogiorgou, P., Haller, K., Juckel, G. Death anxiety and attitude to death in patients with schizophrenia and depression. Psychiatry research 2020; (290): 113148.
18. Mulligan, L. D., Haddock, G., Emsley, R., Neil, S. T., & Kyle, S. D. High resolution examination of the role of sleep disturbance in predicting functioning and psychotic symptoms in schizophrenia: A novel experience sampling study. Journal of abnormal psychology 2016; 125(6): 788.
19. Temmingh, H., & Stein, D. J. (2015). Anxiety in patients with schizophrenia: Epidemiology and management. CNS drugs, 29, 819-832.
20. Melle, I., Larsen, T. K., Haahr, U., Friis, S., Johannessen, J. O., Opjordsmoen, S., ... & McGlashan, T. (2004). Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. Archives of general psychiatry, 61(2), 143-150.
21. Melle, I., Larsen, T. K., Haahr, U., Friis, S., Johannesen, J. O., Opjordsmoen, S., ... & McGlashan, T. (2008). Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. Archives of general psychiatry, 65(6), 634-640.
22. Sarker IH. Machine learning: Algorithms, real-world applications and research directions. SN computer science. 2021;2(3):160. doi.org/10.1007/s42979-021-00592-x
23. Bracher-Smith M, Rees E, Menzies G, et al. Machine learning for prediction of schizophrenia using genetic and demographic factors in the UK biobank. Schizophrenia Research. 2022;246:156-164. doi.org/10.1016/j.schres.2022.06.006

24. Fazel S, O'Reilly L. Machine learning for suicide research–can it improve risk factor identification? JAMA psychiatry. 2020;77(1):13-14. doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2896
25. de Filippis R, Carbone EA, Gaetano R, et al. Machine learning techniques in a structural and functional MRI diagnostic approach in schizophrenia: a systematic review. Neuropsychiatric disease and treatment. 2019;15:1605-1627. doi.org/10.2147/NDT.S202418
26. Zhu L, Wu X, Xu B, et al. The machine learning algorithm for the diagnosis of schizophrenia on the basis of gene expression in peripheral blood. Neuroscience letters. 2021;745:135596. doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135596
27. Использование нейронных сетей в прогнозировании инсомнии у людей с шизофренией. Пилотное исследование / В. Р. Гашкаримов, Н. В. Пушкарев, Р. И. Султанова [и др.] // Психическое здоровье. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 3-13. – DOI 10.25557/2074-014X.2023.02.3-13
28. Griem, L., Zschumme, P., Laqua, M., Brandt, N., Schoof, E., Altschuh, P., Selzer, M. KadiStudio: FAIR Modelling of Scientific Research Processes. Data Science Journal 2022; 21(1): 16. DOI: http://doi.org/10.5334/dsj-2022-016
29. Holbert, R. C., Khurshid, K. A., Averbuch, R., Khawaja, I. S. Sleep and schizophrenia. Psychiatric Annals 2016; 46(3): 192-196. doi.org/10.3928/00485713-20160205-01
30. Kuhn, M., Johnson, K. Applied predictive modeling. New York: Springer, 2013. 590p

СОЗДАНИЕ УСЛОВИЙ ДЛЯ РАЗВИТИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Герасимова А.В.[1], Юдина Е.А.[2], Семикина Н.А.[3]

1. Студентка 4 курса;
2. Студентка 4 курса;
3. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры экономики и управления здравоохранением и фармацией.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время востребован специалист, который обладает рядом таких компетенций, как продуктивное использование информационных ресурсов, творческое мышление, способность принимать решения и учиться на протяжении всей жизни [Некоркина А.Н., Шкребко И.Е., Плещев К.А., Сыромятникова К.А., 2019]. Участие медицинских работников в исследовательской работе является немаловажным фактором формирования высококвалифицированного специалиста, отвечающего современным требованиям развития здравоохранения, медицинской науки и технологий [Рамонова Л.П. и соавт, 2015]. При этом зачастую, окончив медицинский вуз, молодые специалисты на практике не реализуют полученные компетенции по научно-исследовательской работе в полном объеме. Причиной тому в большинстве случаев служит высокая трудовая нагрузка, низкая мотивация самого специалиста, а также недостаточные возможности работодателя (медицинской организации) по материальному стимулированию трудовой активности, в том числе ориентированной на достижение определенных исследовательских целей.

Научно-исследовательская работа студента представляет собой особый вид деятельности, позволяющий расширить имеющийся объем знаний и приобрести новые. Она создает возможности для развития личностных и профессиональных качеств, развития творческих способностей и активизации умственной деятельности, формирования потребности непрерывного самостоятельного пополнения знаний. Научно-исследовательская работа позволяет раскрыть потенциал будущего специалиста, сделать свой вклад в исследование актуальных проблем медицинской науки, а также понять студентами важность такой работы для повышения своей конкурентоспособности [Лапин П.М., 2020; Турчина Ж.Е., Бакшеев А.И., Бакшеева С.Л., Гусаренко В.В., Шепелева Ю.С., 2022]. Однако в настоящее время среди студентов сохраняется тенденция незаинтересованности в участии в научно-исследовательской деятельности. В целом активность обучающихся в части выполнения учебно-исследовательских и научных работ за последнее десятилетие снижается, отмечается низкая осведомленность о перспективах выполнения научных исследований в практике работы специалистов [Борисова А.А., 2014; Ханов Т.А, Баширов А.В., 2021].

Актуальность данной проблемы заключается в том, что повседневная практическая деятельность медицинского работника так или иначе включает в себя элементы исследовательской деятельности. К ним относятся: работа с информацией и ее анализ, участие в научных

конференция в качестве слушателя, обсуждение целесообразности разработки и внедрения инноваций в сестринском или лечебно-диагностическом процессах, организация социологических опросов пациентов и т.п. Данные обстоятельства требуют наличия у медицинского персонала специальной подготовки в области научно-исследовательской работы и мотивации к участию в данном виде работы, что обеспечит возможность более эффективно реализовать себя не только как практика, но и исследователя, способного самостоятельно решать научные задачи [Швалева Н.Б., Целищева Л.В., 2017].

В проекте рассмотрены и проанализированы условия организации научно-исследовательской работы студентов медицинского университета, разработан комплекс мероприятий, направленный на повышение вовлеченности и мотивации студентов к участию в научно-исследовательской работе кафедр и университета в целом.

Главной идеей проекта является установление особенностей организации научно-исследовательской деятельности студентов образовательной организации высшего образования, а также поиск способов улучшения (дополнения) данных условий и развития мотивации к участию в научно-исследовательской деятельности среди студентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной образовательной среде научно-исследовательская работа является неотъемлемой частью эффективного процесса профессиональной подготовки. Участие обучающихся в исследовательской деятельности позволяет повысить мотивацию к учебному процессу и будущей профессии, раскрыть творческие способности, проявить самостоятельность, инициативу в решении профессиональных задач.

В Саратовском ГМУ имени В.И. Разумовского созданы условия для участия обучающихся в научно-исследовательской работе. Образовательный процесс осуществляется в соответствии с учебными планами, которые предусматривают изучение специальных дисциплин, посвященных научно-исследовательской работе, созданы структурные подразделения, принимающие активное участие и контролирующие данный вид работы, площадки для реализации научного потенциала обучающихся. Однако отмечается низкая заинтересованность и мотивация обучающихся в выполнении самостоятельной научно-исследовательской работы, что требует разработки и реализации дополнительных мероприятий со стороны как профессорско-преподавательского состава кафедр, так и администрации образовательной организации (деканатов, специальных структурных подразделений).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Борисова, А.А. Механизм регулирования научно-исследовательской активности студентов на уровне факультета / А.А. Борисова // Известия Байкальского государственного университета. – 2014. - № 1 (93). - С. 74-79.
2. Лапин, П.М. Способы вовлечения студентов в научно-исследовательскую работу в вузе / П.М. Лапин // Социальные и гуманитарные науки: теория и практика. – 2020. – № 1 (4). – С. 319-325.
3. Некоркина, А.Н. Основные аспекты научно-исследовательской работы со студентами в рамках научного общества в медицинском вузе / А.Н. Некоркина, И.Е. Шкребко, К.А. Плещев, К.А. Сыромятникова // Преподаватель XXI века. – 2019. - № 2. - С. 80-85.
4. Положение о научно-исследовательской работе в Саратовском государственном медицинском университете им. В.И. Разумовского Минздрава России приказом от

01.09.2016 https://sgmu.ru/upload/iblock/4a3/scd5x6gev7tok5xkshco6r5i1bz16cmf.pdf (дата обращения: 17.10.2023)
5. Положение об обществе молодых ученых и студентов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Минздрава России приказом от 31.08.2015г. № 615-О file:///C:/Users/Nastya/Downloads/Telegram%20Desktop/adlj9s1aj10wz0cnsrnjyetykguj1f28.pdf (дата обращения: 17.10.2023)
6. Положение об организации научно-исследовательской работы студентов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского приказом от 08.06.2015г. № 406-О https://sgmu.ru/upload/iblock/176/88249f6qg865tnscn13p7k3308qvhdxn.pdf (дата обращения: 17.10.2023)
7. Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 26 мая 2020 г. № 683 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 37.05.01 Клиническая психология» (с изменениями и дополнениями). Редакция с изменениями № 1456 от 26.11.2020 https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_356748/6657d57385919371d9e8799f836342fadf8acdc5/ (дата обращения: 16.10.2023)
8. Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 12 августа 2020 г. № 984 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 31.05.03 Стоматология» (с изменениями и дополнениями). Редакция с изменениями № 1456 от 26.11.2020 https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_361318/6d66f230bda6332586dc0a50f7a93ab64cae65cb/ (дата обращения: 16.10.2023)
9. Приказ Министерства образования и науки РФ от 22 сентября 2017 г. № 971 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - бакалавриат по направлению подготовки 34.03.01 Сестринское дело» (с изменениями и дополнениями). Редакция с изменениями № 1456 от 26.11.2020. С изменениями и дополнениями от: 26 ноября 2020 г., 8 февраля 2021 г. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_279906/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddf518/ (дата обращения: 16.10.2023)
10. Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 12 августа 2020 г. № 965 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 31.05.02 Педиатрия» (с изменениями и дополнениями). С изменениями и дополнениями от: 26 ноября 2020 г. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_361239/e4afa1a883835164a0e4a35c4386a32ff5105836/ (дата обращения: 16.10.2023)
11. Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 12 августа 2020 г. № 988 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 31.05.01 Лечебное дело» (с изменениями и дополнениями). Редакция с изменениями № 1456 от 26.11.2020 https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_361328/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddf518/ (дата обращения: 16.10.2023)
12. Приказ Министерства образования и науки РФ от 27 марта 2018 г. № 219 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 33.05.01 Фармация» (с изменениями и дополнениями). Редакция с изменениями № 1456 от 26.11.2020. С изменениями и дополнениями от: 26 ноября 2020 г., 8 февраля 2021 г. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_296116/27946fee57452a47ebf37171be2668c6d82c0379/ (дата обращения: 16.10.2023)

13. Приказ Министерства образования и науки РФ от 15 июня 2017 г. № 552 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 32.05.01 Медико-профилактическое дело» (с изменениями и дополнениями). Редакция с изменениями № 1456 от 26.11.2020 https://fgosvo.ru/uploadfiles/FGOS%20VO%203++/Spec/320501_C_3_18062021.pdf (дата обращения: 17.10.2023)
14. Приказ Минобрнауки РФ от 26.05.2020 N 684 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - магистратура по направлению подготовки 34.04.01 управление сестринской деятельностью». https://fgos.ru/fgos/fgos-34-04-01-upravlenie-sestrinskoy-deyatelnostyu-684/ (дата обращения: 17.10.2023)
15. Приказ № 389-О от 31.05.2021 года «О повышенной государственной академической стипендии». https://sgmu.ru/sveden/grants/ (дата обращения: 17.10.2023)
16. Турчина, Ж.Е. Роль вузовской научно-исследовательской работы в обучении студентов в области медицинского и фармацевтического образования / Ж.Е. Турчина, А.И. Бакшеев, С.Л. Бакшеева, В.В. Гусаренко, Ю.С. Шепелева // Современное педагогическое образование. – 2022. – № 6. – С. 123-126.
17. Ханов, Т.А. Научно-исследовательская работа студентов в вузе: причины снижения активности / Т.А. Ханов, А.В. Баширов // Современные наукоемкие технологии. - 2021. - № 6 (часть 1). - С. 209-214.
18. Швалева, Н.Б. Роль научно-исследовательской работы студентов вуза в подготовке будущих специалистов / Н.Б. Швалева, Л.В. Целищева // Россия в многовекторном мире: национальная безопасность, вызовы и ответы. Материалы международной междисциплинарной научной конференции: в 2 частях. Том Часть 1. - 2017. - С. 380-381.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ОЦЕНКИ СУБЪЕКТИВНОЙ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТОВ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

Организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО»

Проектная команда: Герасимчук Е.С.[1], Редичкина А.М.[2], Сорокин М.Ю.[3]

1. Младший научный сотрудник;
2. Бакалавр факультета инфокоммуникационных технологий;
3. Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

ВВЕДЕНИЕ

Основной признак и одновременно ключевая проблема всех социально значимых заболеваний – их широкое распространение в обществе и связанный с этим большой социально-экономический ущерб из-за потерь трудоспособности, затрат на лечение, инвалидности и смертности населения [2]. К одной из групп таких заболеваний согласно Перечню социально значимых заболеваний, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 года № 715, относятся психические расстройства и расстройства поведения, заболеваемость которыми в 2021 году, согласно актуальным опубликованным данным Федеральной службы государственной статистики России, составила 53,7 тыс. человек, что продемонстрировало ее некоторый прирост в сравнении с 2020 годом. Дополнительной особенностью психических расстройств является существование бремени болезни не только для непосредственно затронутых заболеванием пациентов, но и для их ближайшего окружения [4]. Описанное положение подчеркивает необходимость продолжения работы, направленной на поиск методов, увеличивающих доступность и эффективность психиатрической помощи, определяющих дальнейший прогноз и характер течения заболевания.

В этой последовательности субъективная удовлетворенность больных лечением играет роль важной переменной лечебного процесса поскольку может предсказывать то, в какой степени могут быть достигнуты цели терапии [11], являясь наряду с другими параметрами важным компонентом оценки качества медицинской помощи. Высокая субъективная удовлетворенность лечением связана и с большей приверженностью больного выполнению врачебных рекомендаций [7, 9] и, следовательно, эффективность лечения [5, 10]. Большая субъективная удовлетворенность пациентов лечением связана с лучшими клиническими результатами терапии [12, 15]. Следовательно, знание о причинах неудовлетворенности пациентов полученным лечением может оптимизировать управленческие решения, направленные на повышение качества оказания психиатрической помощи.

Для оценки субъективной удовлетворенности лечением (СУЛ) пациентов с психическими расстройствами на русскоязычной выборке существует разработанный и апробированный инструмент [3]. Однако важной стороной, ограничивающей возможности оценки психологических переменных, являются как применяемые инструменты, так и методы их

использования. Так, использование бумажных форм для оценки качества медицинской помощи и их последующая обработка являются дополнительной нагрузкой для медицинских работников, требует времени врача-исследователя, а с точки зрения пациента является трудоемкой процедурой, приводящей к медленной обратной связи [6]. Удаленные, в том числе онлайн-методы сбора данных позволяют расширить легкость и доступность исследований в области развития как для исследователей, так и для участников [8].

Но, несмотря на преимущества использования онлайн-форм, следует также учитывать, что работа с ними может быть сопряжена с проблемой некорректного или неполного заполнения. Поиск и отбор таких форм также требует временных затрат со стороны исследователя. На сегодняшний день широко используемым для содействия раннему выявлению заболеваний, пониманию прогрессирования заболеваний, оптимизации выбора и дозирования лекарств, а также для поиска новых методов лечения используются модели машинного обучения [14]. Одной из наиболее сильных сторон искусственного интеллекта является его способность быстро выполнять анализ больших биомедицинских наборов данных и обнаруживать в них неочевидные закономерности [13]. Учитывая это, оптимальным выбором представляется включение в сервис автоматизированной модели, способной обнаруживать и выделять потенциально некорректно заполненные формы, повышая таким образом качество полученных выходных данных.

Научная новизна представленного проекта заключается в интеграции современных методов машинного обучения и анализа данных в область оценки субъективной удовлетворенности лечением пациентов психиатрического профиля. Этот подход позволит более точно и объективно оценивать удовлетворенность пациентов-потребителей услуг психиатрического здравоохранения, что может привести к улучшению результатов терапии и увеличению эффективности, а также обеспечить ценные данные для проведения дальнейших исследований в области.

Основная идея проекта состояла в создании не только удаленного сервиса для оценки субъективной удовлетворенности пациентов психиатрического профиля полученным лечением, но также и включении в него модели машинного обучения, обеспечивающей высокое качество анализа полученных данных и доказательность выводов, сделанных на их основании.

Задачи проекта:

1. Разработка web-сервиса для сбора данных и оценки субъективной удовлетворенности пациентов психиатрического профиля полученным лечением:
- разработка структуры сервиса с включением опросника оценки СУЛ и методов первичной статистической обработки;
- создание пользовательского и исследовательского интерфейсов;
- разработка системы для сбора и безопасного хранения данных об оценках пациентов.
2. Разработка модели машинного обучения для анализа и обработки данных оценок пациентов:
- сбор и подготовка данных для обучения модели;
- выбор и реализация алгоритмов искусственного интеллекта;
- оценка качества разработанной модели;
- интеграция модели машинного обучения в web-сервис;
3. Тестирование и оптимизация разработанной системы.
4. Апробация и интеграция сервиса в учреждения оказания психиатрической помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На текущем этапе проект находится в стадии активной разработки. Его результаты в будущем могут предоставить возможность для принятия руководством медицинских учреждений решений, направленных на улучшение удовлетворенности лечением пациентов с психическими расстройствами, повышая таким образом качество оказываемой психиатрической помощи. Используя собранные данные, врачи-психиатры могут более точно реагировать на потребности пациентов и принимать информированные решения, способствующие персонализации лечения. Также результаты, полученные при помощи предложенного удаленного сервиса, могут послужить основой для будущих исследований в области психиатрии, что дополнительно способствует улучшению понимания и эффективности психиатрической помощи.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Базылев В. В., Карнахин В. А. Сравнение возможностей логистической регрессии и искусственных нейронных сетей в прогнозировании результатов исследования на малой выборке // Health, Food & Biotechnology. 2019. № 3 (1). С. 11–20.
2. Будилова Е. В., Мигранова Л. А. Распространение социально значимых болезней и борьба с ними в России // Народонаселение. 2020. № 2 (23). С. 85–98.
3. Лутова Н. Б., Борцов А. В., Вид В. Д. Метод оценки субъективной удовлетворенности психически больных лечением в психиатрическом стационаре : методические рекомендации; С.-Петерб. н.-и. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева. – СПб, 2007. – 17 с
4. Лутова Н. Б., Макаревич О. В., Сорокин М. Ю. Бремя семьи и семейная стигма у родственников пациентов с шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. № 4 (30).
5. Ahmad E., Itrat M. Patient Satisfaction With Medical Services Provided at Unani Medicine Hospital, Bengaluru: A Cross-Sectional Study // Journal of Patient Experience. 2020. № 6 (7). С. 1432–1437.
6. Ammentorp J. et al. Electronic questionnaires for measuring parent satisfaction and as a basis for quality improvement // International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care. 2007. № 2 (19). С. 120–124.
7. Batbaatar E. et al. Determinants of patient satisfaction: a systematic review // Perspectives in Public Health. 2017. № 2 (137). С. 89–101.
8. Chuey A. et al. Moderated Online Data-Collection for Developmental Research: Methods and Replications // Frontiers in Psychology. 2021. (12).
9. Færden A. et al. Patient satisfaction and acute psychiatric inpatient treatment // Nordic Journal of Psychiatry. 2020. № 8 (74). С. 577–584.
10. Kim C. E. et al. Quality of medical service, patient satisfaction and loyalty with a focus on interpersonal-based medical service encounters and treatment effectiveness: a cross-sectional multicenter study of complementary and alternative medicine (CAM) hospitals // BMC Complementary and Alternative Medicine. 2017. № 1 (17). С. 174.
11. Priebe S., Miglietta E. Assessment and determinants of patient satisfaction with mental health care // World Psychiatry. 2019. № 1 (18). С. 30–31.

12. Skar-Fröding R. et al. Relationship between satisfaction with mental health services, personal recovery and quality of life among service users with psychosis: a cross-sectional study. // BMC health services research. 2021. № 1 (21). С. 439.
13. Sun J. et al. Artificial intelligence in psychiatry research, diagnosis, and therapy // Asian Journal of Psychiatry. 2023. (87). С. 103705.
14. Topol E. J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence // Nature medicine. 2019. № 1 (25). С. 44–56.
15. Vermeulen J. M. et al. Satisfaction of psychotic patients with care and its value to predict outcomes. // European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists. 2018. (47). С. 60–66.

CHAT GPT КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АССИСТЕНТ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Проектная команда: Глушаков Р.И.[1], Мирзамедов Г.С.[2], Сардаров Д.Д.[2], Зайцева Е.К.[2]

1. Доктор медицинских наук, начальник научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова;

2. Курсант 6 курса.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ИИ – искусственный интеллект
Chat GPT – Chat Generative Pre-trained Transformer
RLHF – обучение с подкреплением с обратной связью от человека
ОРЗ – острые респираторные заболевания

ВВЕДЕНИЕ

Искусственный интеллект – это быстро развивающаяся область, которая меняет многие аспекты нашей жизни, включая медицинскую сферу. Используя передовые алгоритмы и машинное обучение, ИИ потенциально помогает врачам делать более точные диагнозы, определять потенциальные риски для здоровья и предоставлять пациентам персонализированные планы лечения. Chat GPT – чат-бот, разработанный компанией OpenAI совместно с Microsoft на основе новой версии нейросетевой модели GPT-3.5. Это крупномасштабная языковая модель, использующая глубокое обучение для генерации текста и ответов на вопросы. Модель создана на основе технологии трансформеров, что позволяет ей обрабатывать большие объемы текста и понимать взаимосвязь между словами и предложениями. Основная задача Chat GPT – предоставлять пользователям качественные и точные ответы на их вопросы. Для этого модель использует огромный объем текстовых данных, прошедших значительную предварительную обработку. Это позволяет модели учитывать контекст вопроса и генерировать ответы, максимально соответствующие запросу пользователя. Данная технология очень полезна в сфере здравоохранения, где точность и доступность информации имеет принципиальное значение.

Литературный обзор. GPT-3.5.

Chat Generative Pre-trained Transformer (Chat GPT) – 3.5 [1], крупномасштабная языковая модель (LLM), разработанная OpenAI и запущенная 30 ноября 2022 года, является первой в своем роде, легко доступной для широкой публики, его потенциальное применение в здравоохранении и медицине в настоящее время исследуется. Конкретные области интересов включают документацию по здравоохранению и управлению здравоохранением, совместимость данных, диагностику, исследования и образование [2]. GPT-3.5 основан на GPT-3, иногда называемый InstructGPT, который обучается на тех же наборах данных, что и GPT-

3, но с дополнительным процессом тонкой настройки, который добавляет в модель GPT-3 концепцию, называемую «обучение с подкреплением с обратной связью от человека» или RLHF.

RLHF – это раздел искусственного интеллекта (ИИ), который фокусируется на использовании обратной связи с человеком для улучшения алгоритмов машинного обучения. В RLHF человек обеспечивает обратную связь с алгоритмом машинного обучения, который затем используется для корректировки поведения модели. Этот подход используется для устранения ограничений контролируемого и неконтролируемого обучения, когда алгоритмы машинного обучения имеют ограниченную способность учиться только на помеченных или немаркированных данных [3].

Обратная связь от человека может предоставляться в различных формах, таких как поощрение или наказание действий модели, предоставление меток для немаркированных данных или корректировка параметров модели. Целью RLHF является включение человеческого опыта и знаний в алгоритмы машинного обучения для повышения их производительности и способности решать сложные задач.

Применение GPT-3.5 в медицине. Chat GPT – это мощный инструмент, который может быть применен в здравоохранении для улучшения качества обслуживания пациентов и оптимизации работы медицинского персонала. Его использование может открыть новые перспективы и возможности в области медицинского консультирования, обучения и обработки медицинских данных [4].

Одной из перспектив использования Chat GPT является возможность предоставления пациентам круглосуточного онлайн-консультирования, путем генерации ответов на вопросы пациента, основываясь на крупных медицинских данных и опыте других специалистов. Это позволяет пациентам получать медицинские рекомендации и советы в любое время суток, удобное для них, без необходимости посещения врача.

Также Chat GPT может быть применен для обучения и поддержки медицинского персонала посредством предоставления информации о последних научных открытиях и лекарственных препаратах, тем самым расширяя знания врачей. Это особенно полезно в условиях быстрого развития и изменений в сфере медицины, когда требуется постоянное обновление профессиональных знаний и навыков.

Не менее важной перспективой использования Chat GPT в медицине является его способность анализировать и обрабатывать большие объемы медицинских данных. Он может проводить анализ симптомов, историй болезни и результатов лабораторных исследований для выявления паттернов и предоставления более точных диагнозов. Также Chat GPT способен генерировать отчеты и рекомендации на основе предоставленных данных, что может значительно упростить процесс медицинского обслуживания

Данная технология демонстрирует огромный потенциал в изменении подхода к профилактике заболеваний. Использование ресурсов Chat GPT, расширяет наши возможности прогнозировать, предотвращать и лечить заболевания с беспрецедентной точностью и эффективностью.

Осложнения ОРЗ. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – это понятие, которое обозначает группу острых инфекционных заболеваний, возбудители которых (вирусы, бактерии, хламидии, микоплазмы и др.) проникают в организм через дыхательные пути, колонизируют и репродуцируются преимущественно в клетках слизистых оболочек респираторной системы. Клиническая картина характеризуется синдромами общей инфекционной интоксикации, лихорадки, поражения респираторного тракта (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит).

Осложнения встречаются в среднем у 10% всех заболевших, их развитие зависит от патогенности возбудителя и состояния иммунитета макроорганизма. Выделяют осложнения, связанные с поражением эндотелия сосудов: геморрагическое поражение легких с интерстициальным отеком («пневмонит»); декомпенсация хронических соматических заболеваний, острые энцефалопатия, миокардиодистрофия, миопатия, гепатопатия, нефропатия. Осложнения, связанные со снижением иммунитета: вторичные вирусно-бактериальные и бактериальные пневмонии; отит, тубоотит, синуситы; обострение хронических инфекционных заболеваний; декомпенсация хронических очаговых инфекций. Осложнения, связанные с аутоиммунными реакциями: синдром Рея (энцефалопатия, гепатопатия); аутоиммунные менингит, менингоэнцефалит, полирадикулонейропатия, синдром Гийена-Барре; аутоиммунный миокардит; аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура; аутоиммунный геморрагический васкулит. Ведущее место среди осложнений ОРЗ занимают поражения легких (пневмониты, пневмонии). Второе по частоте место занимают осложнения со стороны ЛОР-органов (отиты, синуситы) [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Метод анализа имеющейся научной базы. Проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по исследуемой проблематике.

Метод эксперимента. Была произведенная выборка пациентов в клинике инфекционных болезней ВМедА в срок с 9 сентября 2023 года по 10 октября 2023 года. Выборка составила 400 человек и состояла из двух когорт по 200 (100 мужчин и 100 женщин) пациентов в каждой в соответствии с двумя группами ординаторов кафедры, занимавшихся их приемом. Средний возраст пациентов составлял 33,5 года. Первая группа ординаторов (экспериментальная) пользовалась возможностями искусственного интеллекта Chat GPT, вторая группа (контрольная) была лишена доступа к ИИ. По итогам осмотра кураторы групп оценивали качество проведения осмотра и постановки диагноза.

В качестве специальной программы искусственного интеллекта было использовано приложение Chat GPT.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено исследование, имевшее своей целью экспериментальную оценку эффективности Chat GPT в профилактике пневмоний на модели групп ординаторов, осуществляющих сбор анамнеза, постановку диагноза и назначения лечения пациентам. Ординаторы были рандомизированно разделены на 2 группы (экспериментальная и контрольная). Кураторы групп контролировали время, затраченное на постановку диагноза, точность диагноза, качество назначенной терапии и количество пневмоний. Анализ данных проведенного эксперимента показал необходимость введения возможностей ИИ во врачебную практику в качестве дополнительной помощи врачам общей практики на этапе поликлинического звена.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. OpenAI. ChatGPT. ChatGPT. [Nov; 2022] [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://openai.com/blog/chatgpt/ – Загл. с экрана. – (Дата обращения: 19.08.2023).
2. Lee, P. Benefits, limits, and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. / Lee P, Bubeck S, Petro J. – N Engl J Med. 2023;388 – P. 1233–1239.

3. Ahmed Mandour. GPT-3.5 model architecture [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://iq.opengenus.org/gpt-3-5-model/– Загл. с экрана. – (Дата обращения: 12.09.2023).
4. Chat GPT. Chat GPT и его применение в сфере медицины [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://chat-gpt-info.ru/chat-gpt-i-ego-primenenie-v-sfere-meditsiny/ – Загл. с экрана. – (Дата обращения: 28.08.2023).
5. Жданов, К.В. Инфекционные болезни: Учебник для курсантов и слушателей 4 и 5 курсов факультетов подготовки врачей / К.В. Жданов, С.М. Захаренко, Ю.П. Финогеев, Ю.А. Винакмен . – Издательство: «Диля» (2014) – 523 с.
6. Moshirfar, M. Artificial Intelligence in Ophthalmology: A Comparative Analysis of GPT-3.5, GPT-4, and Human Expertise in Answering StatPearls Questions. / Moshifar M, Altaf AW, Stoakes IM, Tuttle JJ, Hoopes PC. – Cureus 2023 Jun 22 – P. 3-9.
7. Краснов, А. Н. Искусственный интеллект как прорывная инновация / А. Н. Краснов, А. А. Ксенофонтов, Л. А. Шмелева // Инновации и инвестиции. – 2023. – № 5. – С. 6-11.

СРАВНЕНИЕ ТРАДИЦИОННОЙ И ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЭПИТЕЗА УШНОЙ РАКОВИНЫ

Организация: ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия

Проектная команда: Гринденко С.С.[1], Дерезина С.А.[2], Костоев З.Т.[3]

1. Студентка 2 курса;
2. Студентка 1 курса;
3. Студент 1 курса.

АННОТАЦИЯ

Предмет исследования – цифровые и традиционные технологии изготовления эпитезов на примере ушной раковины.

Цель – сравнить различные методики изготовления эпитеза по следующим критериям: хронометраж, точность получаемого трехмерного изображения, эргономичность.

Методология. Исследование проведено на кафедре пропедевтики и технологий протезирования в стоматологии СФ, ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова. В исследовании участвовали четыре пациента – один пациент с отсутствием ушной раковины, трое пациентов со здоровой ушной раковиной. Проводилось сканирование ушной раковины добровольцев тремя различными приложениями для смартфона, двумя внутриротовыми сканерами и лицевым сканером.

Результаты. 3D изображение, получаемое с помощью камеры смартфона, в отличие от моделей, полученных при помощи лицевых сканеров, является точным, не требует доработки. Внутриротовые сканеры захватывают поверхность неполностью, из-за чего также требуется вмешательство человеческого фактора, что исключает точность изготовленной конструкции. Традиционный метод является наименее эргономичным, требует лабораторных условий, наличия профессионального дорогостоящего оборудования и специальных материалов, умения ими пользоваться и знание поэтапной технологии изготовления копии.

Выводы. Наиболее рациональным оказалось создание эпитеза ушной раковины с использованием смартфона, т.к. в этом случае требуется минимальное вмешательство врача в редактирование и доработку полученного изображения, что исключает наличие неточностей в готовой 3D-копии здоровой ушной раковины пациента.

Ключевые слова: *эпитез ушной раковины, сканирование с помощью смартфона, изготовление экстраорального эпитеза, 3D сканирование, приложение для сканирования, лицевое протезирование*

ВВЕДЕНИЕ

Челюстно-лицевое протезирование и изготовление эпитезов при дефектах различной этиологии продолжает являться востребованным направлением на протяжении многих десятков лет [1]. Реалии современного мира, террористические акты, аварии и вооруженные конфликты делают данное направление еще более актуальным. На сегодняшний день, по статистике, существует большое количество пациентов с врожденными и приобретенными дефектами ушной раковины, которым нецелесообразно проведение оперативных вмеша-

тельств [2]. Такие пациенты, к примеру, имеющие различную степень микротии (врожденное недоразвитие ушной раковины), реабилитируются путем изготовления эпитезов. Не менее важным достоинством является повышение социальной адаптации больных [9], улучшение качества их жизни [7].

В последние годы внесла существенный вклад в стремительное развитие медицины цифровизация, в разы упростив процесс и повысив качество лечения [6, 10, 12]. В частности, на сегодняшний день научным достижением стало применение 3D-сканирования в стоматологии [16]. В большей степени сканеры применяются для изготовления протезов, восстанавливающих целостность зубных рядов. Подобные технологии еще не получили широкого применения при реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области, вследствие чего большинство специалистов продолжают работать по традиционному протоколу. Минимизация трудозатрат при использовании цифровых технологий и их совмещение с традиционными методиками могут значительно оптимизировать такие параметры, как эффективность и производительность при реабилитации пациентов как с дефектами ушной раковины, так и с дефектами средней зоны лица в целом [8, 11, 15]. Таким образом, сравнение традиционной методики изготовления эпитезов с цифровыми технологиями приобретает особую актуальность с учетом повышенных эстетических требований пациентов, желающих получить зеркально-точную копию здоровой ушной раковины противоположной стороны [3-5].

Цель исследования - провести сравнение традиционной и цифровых технологий изготовления эпитеза ушной раковины по следующим критериям: хронометраж, точность получаемого трехмерного изображения, эргономичность.

Материалы и методы исследования.

Традиционный метод.

Эксперимент, проведенный с использованием традиционного метода, включал в себя моделирование ушной раковины из воска, пакование силикона и индивидуализацию.

Цифровые методы.

Смартфон.

Для получения наиболее точного изображения и достижения объективного результата сравнение проводилось с использованием смартфона последней модели «iPhone 13 Pro» Apple (США) с установленными приложениями «Polycam», «Scaniverse» и «3D scanner app». Данная и более современные модели смартфонов торговой марки Apple оснащены встроенной функцией LiDar, обеспечивающей трехмерное сканирование без использования дополнительного оборудования.

Внутриротовые сканеры.

В качестве представителей внутриротовых сканеров были отобраны следующие модели – «Primescan» AC Dentsply Sirona (США) и «3Shape» Trios (Дания). Внутриротовые сканеры были включены в исследование по причине бытующего в профессиональных кругах мнения, что все сканеры идентичны.

Лицевые сканеры.

В эксперименте использовался сканер «Shining 3D Einscan HX» (Китай).

Полученные сканы от всех представителей сохраняли в формате STL, при необходимости обрабатывали с помощью программы «ZBrush» Pixologic. Хронометраж пакования и индивидуализации эпитеза был обозначен как «одинаковый во всех группах».

ВЫВОДЫ

1. На сегодняшний день создание эпитезов ушной раковины с использованием смартфона является наиболее рациональным методом, т.к. получаемое 3D изображение, в отличие от моделей, полученных при помощи дорогостоящих лицевых сканеров, является точным, не требует доработки. Таким образом, готовая модель создается быстрее минимум в 10 раз в сравнении с другими цифровыми методами, при этом результатами являются низкая себестоимость на начальном этапе (сканирование) и высокое качество готового эпитеза. Методика проста и эргономична в пользовании и не предполагает получения дополнительных компетенций, так как приложения рассчитаны на стандартного пользователя.
2. Внутриротовые сканеры не рекомендуется применять для изготовления протезов лица ввиду того, что не рассчитанные на использование вне ротовой полости сканеры данного типа захватывают поверхность неполностью, из-за чего готовое изображение в большей степени строится путем ручной доработки – вмешательство человеческого фактора в такой степени исключает точность изготовленной копии здоровой ушной раковины.
3. Востребованность цифровых технологий обусловлена высокой эффективностью, обеспечиваемой минимизацией временных и материальных затрат, сокращением лабораторных и клинических этапов изготовления ортопедической конструкции. Не менее важным преимуществом перед традиционным методом является возможность биомиметической реабилитации за счет практически полного исключения человеческого фактора. Данный метод предлагает возможность сохранения данных в цифровом формате, благодаря чему, учитывая заведомо малый срок эксплуатации эпитеза, при его поломке имеется перспектива воссоздать первоначальную модель без повторного визита пациента в клинику. Кроме того, цифровизация позволяет пациенту участвовать в моделировании будущего протеза (рисунок 3), что позволяет облегчить принятие им нового облика.
4. Для врача-стоматолога, а также зубного техника, необходимо быть постоянно осведомленным о спектре возможностей, предоставляемых цифровыми технологиями, для упрощения процесса и повышения эффективности лечения. Таким образом, наша задача – пополнить рынок цифровых технологий новыми возможностями, усовершенствовать лечение и обеспечить доступность изделия, качество которого будет соответствовать современным требованиям.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Диаб Х.М., О классификации аномалий развития уха // РО. 2012. №2. УДК: 616.28-007
2. Kh. M. Diab Classification of the ear malformations // PO. 2012. №2. (In Russ.)]. https://cyberleninka.ru/article/n/o-klassifikatsii-anomaliy-razvitiya-uha
3. Диаб Х.М., Гулямов Ш.Б., Коробкин А.С. Роль 3D-КТ-моделирования в оценке причин тугоухости и выборе тактики лечения у детей с аномалиями среднего уха // Вопросы практической педиатрии. - 2019. - № 6. - с. 47-54.
4. Diab Kh.M., Gulyamov Sh.B., Korobkin A.S., Korvyakov V.S., Garashchenko T.I., Sapozhnikov Ya.M., Serebryakova I.Yu., Kuyan Yu.S., Kondratchikov D.S. «Role of 3D ct modeling in assessing the causes of hearing loss and choosing treatment strategy in

children with middle ear anomalies» Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2019; 14(6): 47–54. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-6-47-54

5. Апресян С.В., Степанов А.Г., Суонио В.К., Канцерова Л.Р., Вартапетов А.Г., Мателло С.К. «Разработка и оценка физико-механических свойств конструкционного материала, применяемого в технологии производства эпитезов лица методом объемной печати» 2023;102(3):2327.
6. Apresyan S.V., Stepanov A.G., Suonio V.K., Kantserova L.R., Vartapetov A.G., Matelo S.K. «DEVELOPMENT OF STRUCTURAL MATERIAL FOR THE MANUFACTURE OF FACIAL PROSTHESIS BY 3D PRINTING» 2023;102(3):2327. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/stomat202310203123
7. Диаб Х.М., Назарян Д.Н., Дайхес Н.А. «Функциональная и эстетическая реабилитации пациентов с врожденной атрезией наружного слухового прохода и микротией» // Клиническая больница. - 2017. - № 4. - С. 11-16.
8. Diab Kh.M., Hazaryan D.N., Daihes N.A. «FUNCTIONAL AND AESTHETIC REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH HEARING ANALYZER PATHOLOGY» (Clinical hospital). - 2017. - № 4. - C. 11-16.
9. https://med122.com/news/1/Magazine_04_2017.pdf
10. С.А. Николаенко, О.А. Ильченко, А.А. Халапян «Биомиметическая реабилитация пациентов с лицевыми дефектами после радикальных онкологических операций с помощью эпитезов» Злокачественные опухоли, стр. 12, №. 3. – 1, 2022, С. 164-164.
11. S.A. Nikolaenko, O.A. Ilchenko, A.A. Khalapyan «BIOMIMETIC REHABILITATION OF PATIENTS WITH FACIAL DEFECTS AFTER RADICAL ONCOLOGICAL OPERATIONS USING EPITHESES» J. Malignant tumors, vol. 12, no. 3S1, 2022, pp. 164-164. (In Russ.)].
12. https://cyberleninka.ru/article/n/biomimeticheskaya-reabilitatsiya-patsientov-s-litsevymi-defektami-posle-radikalnyh-onkologicheskih-operatsiy-s-pomoschyu-epitezov
13. Черезова Н. И. «Значение cad/cam-технологий в эктопротезировании челюстно-лицевой области (обзор литературы)» Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье, №. 3 (51), 2021, С. 92-97.
14. Tcherezova N.I. «IMPORTANCE OF CAD/CAM TECHNOLOGIES IN ECTOPROSTHETICS OF THE MAXILLOFACIAL AREA (LITERATURE REVIEW)» J. Bulletin of the medical Institute “Reaviz”: rehabilitation, doctor and health, no. 3 (51), 2021, pp. 92-97. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.3.DENT.3
15. Пустовая И.В., Енгибарян М.А., Светицкий П.В., Аединова И.В., Волкова В.Л., Чертова Н.А., Ульянова Ю.В., Баужадзе М.В. «Ортопедическое лечение у онкологических больных с челюстно-лицевой патологией» Южно-российский онкологический журнал, vol. 2, no. 2, 2021, pp. 22-33.
16. Pustovaya I.V., Engibaryan M.A., Svetitskiy P.V., Aedinova I.V., Volkova V.L., Chertova N.A., Ulianova Yu.V., Bauzhadze M.V. «ORTHOPEDIC TREATMENT IN CANCER PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL PATHOLOGY» South Russian Journal of Cancer. 2021;2(2):22-33. (In Russ.)]. https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-3
17. Мураев А.А., Дымников А.Б., Короткова Н.Л., Кобец К.К., Иванов С.Ю. «Оптимизация метода планирования пластических операций в челюстно-лицевой области» Современные технологии в медицине, vol. 5, no. 3, 2013, pp. 57-62.
18. Muraev A.A., Ivanov S.Y., Dymnikov A.B., Korotkova N.L., Kobets K.K. «PLANNING TECHNIQUE IN MAXILLOFACIAL PLASTY» J. Modern technologies in medicine vol. 5, no. 3, 2013, pp. 57-62. (In Russ.)]. https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-metoda-planirovaniya-plasticheskih-operatsiy-v-chelyustno-litsevoy-oblasti/viewer

19. Унковский Алексей Сергеевич, Деев М.С., Арутюнов С.Д., Лебеденко И.Ю. «CAD/CAM-технологии в стоматологическом эктопротезировании (обзор литературы)» Российский стоматологический журнал, no. 6, 2012, pp. 45-48.
20. A.S.Unkovsky, M.S. Deev, S.D. Arutyunov, I.Yu. Lebedenko «CAD/CAM TECHNOLOGY IN THE DENTAL ECTOPROSTHETICS» Russian Dental Journal no. 6, 2012, pp. 45-48. (In Russ.)]. https://cyberleninka.ru/article/n/cad-sam-tehnologii-v-stomatologicheskom-ektoprotezirovanii-obzor-literatury/pdf
21. Доминик Д., Синада Н., Дж. Р-Вайт «Цифровое хирургическое планирование и размещение остеоинтегранных имплантатов для сохранения ушного протеза с использованием программного обеспечения для имплантатов с конусно-лучевой компьютерной томографией и 3D-печатными хирургическими руководствами: отчет о случае» Отчеты о клинических делах, 9(1), 203–209.Daniel Domingue, Naif Sinada, James R White «DIGITAL SURGICAL PLANNING AND PLACEMENT OF OSSEOINTEGRATED IMPLANTS TO RETAIN AN AURICULAR PROSTHESIS USING IMPLANT SOFTWARE WITH CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY AND 3D-PRINTED SURGICAL GUIDES: A CASE REPORT» DOI: 10.1002/ccr3.3499
22. Роберто Л. Флорес, Ханна Лисс, Сэмюэл Раффаэлли, Айза Хумаюн, Кимберли С. Хури, Пауло Г. Коэльо, Лукаш Витек «Техника 3d-печати моделей для реконструкции ушной раковины» Черепно-челюстно-лицевая хирургия 2017;45(6):937-943.
23. Flores RL, Liss H, Raffaelli S, “THE TECHNIQUE FOR 3D PRINTING PATIENT-SPECIFIC MODELS FOR AURICULAR RECONSTRUCTION» Journal Craniomaxillofacial Surgery 2017;45(6):937-943. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.03.022
24. Амджад Нусэйр, Муханад Хатамлех, Джейсон Уотсон, Ахед М Аль-Вахадни, Фирас Альзуби, Мохаммед Мурад «Улучшенная конструкция ушного протеза с помощью цифровых технологий» Черепно-лицевая хирургия 2015;26(6): e502-e505
25. Nuseir A, Hatamleh M, Watson J, Al-Wahadni AM, Alzoubi F, Murad M. «IMPROVED CONSTRUCTION OF AURICULAR PROSTHESIS BY DIGITAL TECHNOLOGIES» Journal Craniofac Surg. 2015;26(6): e502-e505 DOI: 10.1097/SCS.0000000000002012
26. Росс, М. Т., Круз, Р., Брукс-Ричардс, Т., Хафнер, Л. М., Пауэлл, С. К. и Вудрафф, М. А. «Смартфоны для экономного трехмерного сканирования наружного уха с применением к микротии» Журнал пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.
27. Maureen T Ross, Rena Cruz, Trent Brooks-Richards, Louise M Hafner, Sean K Powell, Maria A Woodruff «SMARTPHONES FOR FRUGAL THREE-DIMENSIONAL SCANNING OF THE EXTERNAL EAR WITH APPLICATION TO MICROTIA» DOI: 10.1016/j.bjps.2018.05.037
28. А. Юнковский; С. Спинчик; Ф. Бауэр; Ф. Уэттиг; А. Ролер; П. Ремер-Фернандес «Точность захвата дефектов носа, орбиты и ушной железы с помощью вне- и внутриротовых оптических сканеров и смартфона: исследование in vitro» Журнал стоматологии (2022), том. 117, статья 103916
29. Alexey Unkovskiy, Sebastian Spintzyk, Florian Beuer, Fabian Huettig, Ariadne Röhler, Pablo Kraemer-Fernandez «ACCURACY OF CAPTURING NASAL, ORBITAL, AND AURICULAR DEFECTS WITH EXTRA- AND INTRAORAL OPTICAL SCANNERS AND SMARTPHONE: AN IN VITRO STUDY» Journal of Dentistry (2022), Bd. 117, Article 103916 DOI: 10.1016/j.jdent.2021.103916
30. Соловей, Р. К., Росс, М. Т., Круз, Р. Л. Дж., Алленби, М. К., Пауэлл, С. К. и Вудрафф, М. А. «Экономное 3D-сканирование с помощью смартфонов обеспечивает доступ-

ную основу для захвата внешнего уха» Журнал пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.

31. Renee C Nightingale, Maureen T Ross, Rena L J Cruz, Mark C Allenby, Sean K Powell, Maria A Woodruff «FRUGAL 3D SCANNING USING SMARTPHONES PROVIDES AN ACCESSIBLE FRAMEWORK FOR CAPTURING THE EXTERNAL EAR» DOI: 10.1016/j.bjps.2021.03.131
32. Ю. Чонг, К. Лиу, М. Ши, Ю. Хуанг, Н. Ю, К. Лонг «Трехмерный сканер лица в руках пациентов: проверка нового приложения на iPad/iPhone для трехмерной визуализации» Энн Трансл Мед 2021;9(14):1115.
33. Yuming Chong, Xinyu Liu, Mai Shi, Jiuzuo Huang, Nanze Yu, Xiao Long «THREE-DIMENSIONAL FACIAL SCANNER IN THE HANDS OF PATIENTS: VALIDATION OF A NOVEL APPLICATION ON IPAD/IPHONE FOR THREE-DIMENSIONAL IMAGING» Ann Transl Med DOI: 10.21037/atm-21-1620

НЕЙРОННАЯ СЕТЬ ДЛЯ ПОМОЩИ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ПРИ ВЫБОРЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ КОНСТРУКЦИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Гуськов А.В.[1], Игнатов П.М., Погодина В.А., Олейников А.А.

1. Кандидат медицинских наук, доцент.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время реабилитация пациентов с частичным отсутствием зубов съемными ортопедическими конструкциями является актуальной задачей, так как возможные варианты протезирования зависят не только от выбранной стратегии лечения, направленной на создание благоприятного прогноза, а также от эстетических особенностей конструкции, предпочтений пациента и его финансовых возможностей.

Развитие ортопедической стоматологии и разработка современных протезных конструкций, с применением актуальных биоинертных материалов положительно сказывается на реабилитации пациента с частичным отсутствием зубов, однако усложняет выбор протезной конструкции для врача стоматолога-ортопеда, который должен учесть не только благоприятный прогноз лечения, а также эстетические показатели, предпочтения пациента и его финансовые возможности [1].

Новизна разработки заключается в том, что существующие алгоритмы искусственного интеллекта стали способны самостоятельно подобрать необходимый протез, поставить диагноз по данным рентгеновского исследования и интраорального сканирования челюстей, и впоследствии смоделировать ортопедическую конструкцию в 3D-формате. Данная разработка на первом этапе будет способна автоматизировать этап выбора протезной конструкции, тем самым молодые доктора способны получать опыт, не совершая ошибок в лечении пациента. Дальнейшее развитие проекта будет реализовано расширением количества примеров для обучения нейронной сети, посредством загрузки клинических случаев и проведения ее повторного обучения и оптимизации параметров обучения на базе кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Стоит отметить, что глобальное развитие проекта возможно реализовать посредством оптимизации данной нейронной сети для постановки диагноза по данным распознавания изображений рентгеновских снимков и выбора конструкции будущего варианта протезирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стоит отметить, что в связи с быстрым развитием стоматологии не только как специальности, но и как науки, нельзя однозначно сделать вывод о золотом стандарте несъёмного, съёмного и условно съёмного протезирования. Однако, разработанная нейронная сеть не только актуализирует различные виды протезных конструкций, но и способствует помощи в принятии клинических решений, что значительно упрощает выбор ортопедической конструкции для дальнейшего протезирования при различных вариантах клинической картины.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Современные подходы к реабилитации пациентов с использованием съемных пластиночных зубных протезов / Гуськов А.В., Калиновский С.И., Олейников А.А., Кожевникова М.С. //Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. Т.9, №4 – С. 631–646. DOI 10.23888/HMJ202194631-646
2. Ali Z, Baker S, Barabari P, Martin N / Efficacy of Removable Partial Denture Treatment: A Retrospective Oral Health-Related Quality of Life Evaluation // Eur J Prosthodont Restor Dent. – 2017. – Т. 25, №2 – С. 101-107. DOI 10.1922/EJPRD_01669Ali07
3. Ермолаева П.А. / Сравнение термопластов и акриловых пластмасс для съемного протезирования. // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. №4 – С. 16-20.
4. Таценко Е.Г., Лапина Н.В., Скорикова Л.А. / Прогнозирование адаптации пациентов к съемным зубным конструкциям. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. №2 – С. 182-188.
5. Тян А.А. / Преимущество термопластических материалов в ортопедической стоматологии. // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. №4 – С. 119-123.
6. Оценка микробиологического исследования съемных зубных протезов из термопластического материала. / Рубцова Е.А., Чиркова Н.В., Полушкина Н.А., Картавцева Н.Г., Вечеркина Ж.В. // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. №2 – С. 267-270.
7. Архитектоника системы искусственного интеллекта и перспективы применения технологий машинного обучения в стоматологии. обзор литературы. / Долгалев А.А., Мураев А.А., Ляхов П.А., Ляхова У.А., Чониашвили Д.З., Золотаев К.Е., Семериков Д.Ю., Аванисян В.М // Главный врач юга России. – 2022 №5 – С. 86
8. De Clercq C, Swennen G. R. / Robotic surgery in oral and maxillofacial, craniofacial and head and neck surgery: a systematic review of the literature // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012 – Т. 41 №11– С. 1311-1324. DOI 10.1016/j.ijom.2012.05.035
9. De Angelis F, Pranno N, Franchina A. / Artificial Intelligence: A New Diagnostic Software in Dentistry: A Preliminary Performance Diagnostic Study // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Т. 19 №3 – С. 1728. DOI 10.3390/ijerph19031728

ФОРМИРОВАНИЕ ДАТАСЕТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТИ ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, КОТОРЫЙ МОЖНО БЫЛО БЫ ИСПОЛЬЗОВАТЬ В ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организации: Дальневосточный федеральный университет, Департамент клинической медицины Школы медицины и наук о жизни; Медицинский комплекс ДВФУ; Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, Институт информационных технологий

Проектная команда: Духтаева М.К.[1], Глущенко К.В.[1], Филиппова А.А.[2], Мостовая В.В.[3]

1. Врач-терапевт;
2. Магистр;
3. Врач-терапевт приемного отделения, клинический ординатор второго года обучения «Терапия», ассистент.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца – это тип заболевания сердца, вызванный накоплением бляшек на стенках артерий, снабжающих кровью сердце, известных как коронарные артерии. Это накопление может привести к сужению или закупорке артерий, уменьшая приток кислорода и питательных веществ к сердечной мышце и приводя к серьезным проблемам, таким как стенокардия (боль в груди), инфаркт миокарда и сердечная недостаточность.

Ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенным типом сердечно-сосудистых заболеваний и основной причиной смертности в большинстве стран. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, являются основной причиной смертности во всем мире: по оценкам, в 2019 году от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек.

Золотой стандарт диагностики ишемической болезни сердца может быть инвазивным или неинвазивным. Инвазивная коронарография является наиболее точным тестом, в то время как неинвазивные тесты, такие как МРТ, КТА и стресс-тесты, также считаются золотыми стандартами диагностики ИБС. Выбор теста зависит от состояния пациента, технической оснащенности места оказания медицинской помощи, предпочтений врача. Коронарная ангиография обычно считается безопасной процедурой, но с ней связаны некоторые риски и потенциальные осложнения. К ним относятся: кровотечение и гематома, аллергическая реакция на контрастный краситель, повреждение артерии, сердечный приступ, инсульт, поражение почек, повреждение тканей, вызванное рентгеновским излучением. Неинвазивные методы визуализации предлагают несколько преимуществ по сравнению с традиционной инвазивной коронарной ангиографией, включая меньший риск осложнений, меньший дискомфорт и возможность предоставить подробную информацию о составе коронарных бляшек, но в рутинной клинической практике отсутствуют.

Оценка предтестовой вероятности (ПТВ) обструктивного поражения коронарных артерий актуальна у пациентов, поскольку позволяет прогнозировать вероятность обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС) и определять путь дальнейшей диагностики.

Предтестовая вероятность – это вероятность наличия заболевания до проведения любого диагностического теста. У пациентов с подозрением на ИБС и стабильной болью в груди, которых клинически направляют на инвазивную коронарную ангиографию (ИКА) или компьютерную томографию (КТ), ПТВ ИБС можно определить с помощью модели прогнозирования Даймонда-Форрестера (D+F). Точность клинического ПТВ для прогнозирования обструктивной ИБС сильно различается в разных клинических центрах по всей Европе. Обновленная модель прогнозирования 2019 года позволяет более точно оценить предварительные вероятности обструктивной ИБС, чем предыдущая модель. Однако рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по хроническому коронарному синдрому 2019 г. обновили эту рекомендацию, значительно понизив показатель ПТВ. Модифицированная модель Даймонда-Форрестера имеет некоторые ограничения, в том числе ограничения базы данных, плохое соответствие современным данным и меньшую точность, чем другие модели. Наиболее подходящий показатель для оценки предтестовой вероятности обструктивной ИБС до сих пор неизвестен, как и зависящая вариабельность проведения или не проведения коронарографии. Систематический обзор и метаанализ показали, что процедуры проверки вероятностных моделей стабильной ИБС перед тестированием необходимо улучшить.

В открытых источниках имеется ограниченная информация о российских программах искусственного интеллекта, специально разработанных для определения предтестовой вероятности окклюзии коронарных артерий. Тем не менее, существуют исследования по использованию методов машинного обучения для разработки предварительных вероятностных моделей обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с болью в груди, которые нуждаются в доработке. Ожидается, что эти модели снизят потребность в неинвазивных тестах при стенокардиальных болях. Точность предтестовых вероятностных моделей обструктивной ИБС до сих пор является предметом споров, и наиболее подходящий показатель для оценки претестовой вероятности обструктивной ИБС неизвестен.

Использование искусственного интеллекта (ИИ) для определения предтестовой вероятности окклюзии коронарной артерии является растущей областью исследований. Обзор публикаций по использованию ИИ для оценки претестовой вероятности обструктивной и необструктивной ИБС показал, что использование современных технологий моделирования имеет большой потенциал в верификации обструктивной и необструктивной ИБС. Другое исследование показало, что модель на основе искусственного интеллекта способна с хорошей точностью предсказать наличие ИБС в когорте амбулаторных пациентов с низким и средним риском.

Нашу работа по формирование датасета для оценки предтестовой вероятности обструктивных поражений коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца, который можно было бы использовать в дальнейшей разработке искусственного интеллекта (ИИ). Использование ИИ в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий уже предполагает ряд преимуществ, включая повышенную точность, повышенную чувствительность, персонализированные вмешательства, прогностическую силу, более быструю диагностику и лечение, а также лучшие результаты лечения пациентов. Также может привести к экономии средств за счет сокращения времени чтения, обеспечения экономически эффективного тестирования и диагностики, предотвращения ненужных процедур и снижения затрат на здравоохранение. ИИ уже используется для анализа результатов коронарографии и других неинвазивных тестов для оценки риска ИБС. Количественный анализ коронарной КТ-ангиографии (AI-QCT) под контролем AI оценивается для быстрой оценки нагрузки и характеристик атеросклеротических бляшек, но для оценки окклюзионного поражения коронарных артерий не разработан.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Основной задачей научно-исследовательской работы является создание сервиса, который прогнозирует предтестовую вероятность обструктивного поражения коронарных артерий (ОПКА) сердца на основе предложенного ресурса.

На основе данной задачи, был проведен обзор статей, в которых рассмотрены модели прогнозирования ОПКА (таблица 1). Основной идеей обзора является выявление предикторов, разработанных моделей и их оценка.

Таблица 1 — Обзор статей о прогнозировании ОПКА

Литература	Предикторы	Модель	Оценка
[20]	Статус курения Удовлетворение сном Пол Болезни сердца Учащенное сердцебиение Ожирение Инсульт Возраст Семейный анамнез ССЗ Метаболический синдром Диабет Гипертензия Систолическая гипертензия Диастолическая гипертензия Высокий уровень триглицеридов Низкий ЛПВП Высокий уровень ЛПНП Высокий общий холестерин	Нейронная сеть (ANN) – 20 скрытых нейронов, минимальная кросс-энтропия на 20 эпохе = 0,33 Случайный лес (RF) – выбрано 11 правил с высокой достоверностью Метод опорных векторов (SVM) – квадратичная SVM (accuracy = 89.73%)	Обучающая – 11495; Тестовая – 1724 На тестовой выборке AUC ANN = 0,86; AUC SVM = 0,80; AUC RF = 0,79
[21]	Кальций коронарных артерий Каротидная бляшка Площадь каротидной бляшки	Порядковая логистическая регрессия (упорядоченная логитная модель) – 3 модели с учетом шкал риска	Обучающая - 984 1 модель AUC = 0,81 2 модель AUC = 0,96 3 модель AUC = 0,77
[22]	Возраст Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST Сахарный диабет Мозговой натрийуретический пептид Отношение нейтрофилов к лимфоцитам Холестерин липопротеинов высокой плотности	Многомерный логистический регрессионный анализ	Обучающая – 502 Тестовая – 251 AUC = 0,847

Литература	Предикторы	Модель	Оценка
[23]	Пол Образование Статус курильщика Прием лекарств от АД Инсульт Гипертония Возраст Количество выкуриваемых сигарет в день Общий холестерин Систолическое АД Диастолическое АД ИМТ ЧСС Уровень глюкозы	Были сформированы синтетические данные с использованием метода SMOTE Построены модели: наивный байесовский алгоритм случайный лес Ротационный лес Логистическая регрессия Многослойный перцептрон Метод k-ближайших соседей Дерево решений (J48) Голосование Суммирование Бэггинг	После использования Smote с 10-кратной перекрестной проверкой показатели AUC моделей стали равным 96,1%

Saeed Saeedbakhsh et al. [20] определили, что на основании результатов, полученных с помощью корреляционной тепловой карты, наиболее значимыми признаками возникновения поражения коронарных артерий (ПКА) среди выбранных признаков были: пол, удовлетворенность сном, возраст, инсульт, сердцебиение в анамнезе и история болезни сердца. Однако другие особенности этого исследования также были важны из-за их высокой корреляции с целевым классом. Также значительное влияние на выявление ПКА оказывают такие особенности, как статус курения, ожирение, семейный анамнез ССЗ, метаболический синдром, диабет, систолическая и диастолическая гипертензия, уровень триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, общий холестерин. Все три алгоритма достигли относительно близких результатов. Однако SVM имел самую высокую точность (89,73%) по сравнению с другими методами. Алгоритм нейронной сети также получил высокую площадь под кривой, чувствительность и точность и обеспечил приемлемую производительность.

Gudmundsson, E. F et al. [21], были применены три модели с поправкой на возраст, пол и каждую из шкал риска Framingham (FRS), локальную оценку риска ИБС и установленные факторы риска ИБС. Определили, что значительно лучший прогноз основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдается вместе с каротидной бляшкой и кальцием коронарной артерии по сравнению с более традиционными переменными риска [24].

Gohbara, M et al. [22], провели исследование, чтобы определить, является ли обструкция или спазм коронарной артерии (КА) основной причиной острого коронарного синдрома (ОКС), и разработали для этого модель оценки риска. Вероятность обструктивного ОКС, вызванного КА, без подъема сегмента ST можно определить с помощью простой модели оценки риска с 6 переменными. Если общий балл меньше 20, разумно предположить, что ОКС был вызван спазмом КА, и может потребоваться тест на провокацию спазма [24].

Maria Trigka et al. [23], провели эксперимент с различными моделями машинного обучения после использования или без использования алгоритма сэмплирования SMOTE, оценивая и сравнивая их с точки зрения точности, воспроизводимости и области под кривой (AUC). Результаты показали, что модель ансамбля суммирования после SMOTE с 10-кратной перекрестной проверкой преобладала над другими моделями, достигая точности и полноты (accuracy) 90,9%, точности (precision) 96,7%, отзыва (recall) 87,6% и AUC, равного 96,1%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведена предварительная обработка предоставленных данных, с которыми, в дальнейшем, будет проводиться анализ и построение прогностической модели.

В процессе работы был выполнен анализ предоставленного датасета для: выявления ошибок и аномальных значений; определения типа данных; определение процента пустых значений у параметров; определения предположительного процента ошибок в данных. По итогам выполненной работы, было выявлено достаточное количество недочетов в данных, которые необходимо исправить.

Предварительная обработка датасета позволит исключить искажения в данных и сделать их более надежными для того, чтобы построенная прогностическая модель имела высокую точность и адекватность.

Проведенный обзор имеющейся литературы по теме исследования, позволил выявить существующие модели прогнозирования ОПКА, а также, какие предикторы использовались для этого и оценку разработанных моделей.

В процессе работы была выполнена предварительная обработка и описательный анализ предоставленного датасета. Посредством предварительной обработка данных было: устранены имеющиеся ошибки и аномалии; определены верные типы данных переменных; проведена стандартизация категориальных переменных; заменены диапазонные значения на усредненные. Посредством описательного анализа данных было: выявлены важные критерии для определения ОПКА и множественного ОПКА, что поспособствовало сокращению датасета.

С помощью предварительной обработки датасета удалось исключить искажения в данных и сделать их более надежными для того, чтобы построенная прогностическая модель имела высокую точность и адекватность. Проведенный описательный анализ данных выявил важные критерии для определения ОПКА, а также параметры, которые влияют на него.

Наши результаты мы планируем направлять в продолжение создания искусственного интеллекта (ИИ) для оценки предтестовой вероятности обструктивных поражений коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью, решения вопроса о необходимости проведения инвазивной коронароангиографии по таким направлениям: уменьшения ошибок в базе; уточнения какие параметры несут наименьшую информацию о пациентах и, возможно, не влияют на исследуемый параметр; увеличение объемов данных, что увеличит точность дальнейших алгоритмов и персонализированность в подходе; работа по дальнейшей доступной интерпретации в виде того, как алгоритм пришел к определенному диагнозу.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Новая данность: что такое Data Science и зачем она нужна бизнесу. – Текст: электронный // РБК Тренды: [сайт]. – 2021. – URL: https://trends.rbc.ru/trends/amp/news/60740ae09a7947fd64bbed56 (дата обращения – 09.01.2023)
2. Что такое машинное обучение и как оно работает. – Текст: электронный // РБК Тренды: [сайт]. – 2021. – URL: https://trends.rbc.ru/trends/industry/60c85c599a7947f5776ad409 (дата обращения - 09.01.2023)
3. Как наука о данных помогает врачам? – Текст: электронный // Proglib: [сайт]. – 2021. – URL: https://proglib.io/p/kak-nauka-o-dannyh-pomogaet-vracham-2021-05-29/amp/ (дата обращения - 09.01.2023)

4. Системы поддержки принятия врачебных решений. – Текст: электронный // SBER MED AI: [сайт]. – 2022. – URL: https://sbermed.ai/sistemy-podderzhki-prinyatiya-vrachebnykh-resheniy/ (дата обращения - 10.01.2023)
5. Статистика сердечно-сосудистых заболеваний. – Текст: электронный // Райффайзен Лайф: [сайт]. – 2022. – URL: https://www.raiffeisen-life.ru/useful-info/statistika-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy/ (дата обращения - 11.01.2023)
6. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). – Текст: электронный // ФНКЦ ФМБА России: [сайт]. – URL: https://fnkc-fmba.ru/zabolevaniya/ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-ibs/ (дата обращения - 12.01.2023)
7. Симонян М.А., Калюта Т.Ю., Генкал Е.Н., Посненкова О.М., Гриднев В.И. Предтестовая вероятность ишемической болезни сердца как фактор оптимизации инвазивной диагностики в реальной клинической практике. [Электронный ресурс] // Российский кардиологический журнал. – 2022 – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/ predtestovaya-veroyatnost-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-kak-faktor-optimizatsii-invazivnoy-diagnostiki-v-realnoy-klinicheskoy/viewer (дата обращения – 13.01.2023)
8. Что такое предтестовая и посттестовая вероятность? – Текст: электронный // КОДКАМП: [сайт]. – URL: https://www.codecamp.ru/blog/pre-test-post-test-probability/ (дата обращения – 13.01.2023)
9. Diamond G.A., Forrester J.S. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease [Электронный ресурс] // New England Journal of Medicine. – 1979. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/22702633 _Analysis_ of_Probability_as_an_Aid_in_the_Clinical_Diagnosis_of_Coronary-Artery_Disease (дата обращения - 14.01.2022)
10. Сумин А.Н. Оценка предтестовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы. [Электронный ресурс] // Российский кардиологический журнал. – 2017. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-predtestovoy-veroyatnosti-v-diagnostike-obstruktivnyh-porazheniy-koronarnyh-arteriy-nereshennye-voprosy/viewer (дата обращения - 15.01.2022)
11. Предварительная обработка данных. – Текст: электронный // SCIENCE HUNTER: [сайт]. – 2019. – URL: https://www.sciencehunter.net/Blog/story/predvaritelnaya-obrabotka-dannyih (дата обращения - 16.01.2022)
12. Что такое предварительная обработка данных и кто ее использует? – Текст: электронный // BUOM.Работа и карьера. – 2021. – URL: https://buom.ru/chto-takoe-predvaritelnaya-obrabotka-dannyh-i-kto-ee-ispolzuet/ (дата обращения – 17.01.2022)
13. Методы предварительной обработки данных для машинного обучения. – Текст: электронный // vc.ru – 2022. – URL: https://vc.ru/u/1167333-yuriy-katser/425314-metody-predvaritelnoy-obrabotki-dannyh-dlya-mashinnogo-obucheniya (дата обращения - 17.01.2022)

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ МОНИТОРИНГА И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА С ПОЗИЦИИ ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Дьяченко С.В.[1]

1. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время выявлен значительный рост заболеваний слизистой оболочки рта, проявляющихся воспалительно-деструктивными поражениями (О.Ф. Рабинович, Е.С. Абрамова, 2020).

Интерес многих отечественных и зарубежных ученых посвящен проблеме поиска объективных, неинвазивных и доступных методов диагностики заболеваний слизистой оболочки рта.

Например, в стоматологии используется способ переноса контуров эрозивно-язвенных участков с применением мягкой полиэтиленовой пленки. Данный способ является доступным, но имеет погрешности в измерении, что может произойти из-за смещения и деформации мягкой пленки, и привести к графическим неточностям при очерчивании маркером, а также в результате сдвига пленки в момент переноса на миллиметровую бумагу.

Известна методика стерильных ластиков, при проведении которой предлагается определять площадь поражения путем обведения дефектов химическим карандашом и формирования отпечатка стерильными ластиками, с последующим переносом его на миллиметровую бумагу и ручным подсчетом площади поражения. Данный способ подходит только для легко доступных областей полости рта, так как стандартный ластик не может повторить контуры эрозированной поверхности труднодоступных зон, причем чтобы получить четкий отпечаток, нужно приложить усилия, что может изменить конфигурацию подлежащей слизистой, тем самым снижается точность измерения.

Одной из проблем контактных методов планиметрии в полости рта является измерение площади воспалительно-деструктивного процесса на таких участках, как альвеолярные отростки челюстей, например, при травматическом воздействии съёмного протеза. Неоднородность рельефа и индивидуальность формы альвеолярных отростков сильно влияют на точность измерений и приводят к погрешностям в результатах. С целью нивелирования данного недостатка было предложено устройство для определения площади воспалительных изменений слизистой оболочки полости рта, включающее палетку из плотной полимерной прозрачной пленки, выкроенную по форме половины зубного ряда с перфорированными центральными и периферическими полями для записи и прозрачную контрольно-измерительную пластинку с масштабно-координатной частью. Недостатком является риск возможного неточного прилегания палетки с последующим искажением границ участка исследования.

Таким образом, контактные методы измерения площади пораженной поверхности слизистой оболочки рта имеют существенные недостатки: провоцирование болевой реакции при контакте с регистрационным материалом (пленка, ластик, силиконовый оттискной ма-

териал), трудности в исследовании труднодоступных зон, снижение точности измерений из-за смещения контактирующего материала при переносе на миллиметровую бумагу, ручной подсчет размеров, существенные временные затраты.

В многочисленных исследованиях, посвященных вопросам диагностики и лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта, применяются различные модификации фотопланиметрического метода контроля заживления дефекта слизистой оболочки рта с помощью фотографирования. В связи со стремительным внедрением цифровых технологий в стоматологии перспективным направлением в мониторинге воспалительно-деструктивного процесса слизистой оболочки рта является разработка методов цифровой идентификации раневого процесса, которые уже применяются в хирургической практике.

Внедрена в практическую стоматологию методика цифровой идентификации раневого процесса в хирургической практике, которая может использоваться и в стоматологии.

Реализация механизмов воспаления и деструкции слизистой оболочки рта проявляется резко болезненными единичными или множественными эрозивно-язвенными поражениями, которые располагаются на отечном, гиперемированном фоне слизистой полости рта (С.Л. Блашкова, Ю.В. Фазылова, М.А. Ушакова, О.Ф Рабинович, И.М. Рабинович, И.И. Бабиченко, 2018). Сильная боль, канцерофобия, длительность течения, склонность к рецидивам, отсутствие эффекта от лечения отрицательно сказываются на эмоциональном фоне пациентов, приводя к развитию повышенной раздражительности, чувства страха и постоянной тревоги, что резко ухудшает качество жизни пациентов (П.Б. Жовтяк, 2017, Parlatescu I, Tovaru M, Nicolae CL, Sfeatcu R, Didilescu AC., 2019). Актуальным аспектом этой медико-социальной проблемы является отсутствие персонализированной схемы ведения больных с эрозивно-язвенной и буллезной формами КПЛ СОР, важную составляющую которой представляет разработка комплексного диагностического алгоритма обследования и наблюдения пациентов.

Актуальным аспектом лечения является применение немедикаментозных методов, к которым относится электрофорез, однако его применение в области очага деструкции противопоказано (Э.Г. Борисова, А.А. Комова, Е.А. Никитина, М.К. Пендюрина, 2018, Т.П. Горячева, 2018). Принципиально новым подходом к лечению будет разработка системы локальной доставки лекарственного вещества в очаг поражения при помощи электрофореза, которая изолированно и дифференцированно осуществляет подачу постоянного тока через электроды. Кроме того, важным является возможность выбора препаратов с различным фармакологическим действием.

В связи с этим практическая стоматология остро нуждается в разработке объективного, доступного и простого способа мониторинга эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта с целью оптимальной коррекции плана лечения.

После получения результатов обследования лечение было осуществлено при помощи разработанной системы локальной доставки с позиции персонализированного и дифференцированного подхода.

Перспективным направлением в стоматологии является применение цифровых технологий мониторинга пациентов с заболеваниями СОР (В.М. Леванов, Е.А Голуб, А.И. Агашина, Е.П Гаврилова, 2021).

Таким образом, разработка объективной, точной и доступной методики диагностики, мониторинга и лечения воспалительно-деструктивных поражений СОР, основанной на применении цифровых технологий и дифференцированного подхода, является актуальной задачей в стоматологии.

Цель: разработать методику мониторинга и лечения заболеваний слизистой оболочки рта с позиции онконастороженности.

Научная новизна. Впервые получены новые фундаментальные данные по электропроводности тканей слизистой оболочки рта для дифференциации зон воспаления в очаге поражения, разработан аппаратно-программный комплекс для объективной оценки клинического течения эрозивно-язвенных поражений при заболеваниях слизистой оболочки рта, разработана система локальной доставки лекарственного препарата в очаг поражения при лечении заболеваний слизистой оболочки рта, определены клинические, лабораторные и функциональные особенности течения воспалительно-деструктивных заболеваний на фоне диагностики и лечения при помощи разработанного аппаратно-программного комплекса, разработана методика мониторинга и лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта, как предраковых заболеваний, при помощи разработанного аппаратно-программного комплекса.

Результаты планируемого исследования позволили повысить эффективность диагностики, мониторинга и лечения пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополнены и систематизированы клинические и организационные особенности мониторинга и лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта путем анализа полученных клинических показателей с помощью разработанного аппаратно-программного комплекса, определяющего маршрутизацию пациентов на соответствующий уровень специализированной помощи. Полученные данные об эффективности разработанного аппаратно-программного комплекса способствуют повышению качества мониторинга пациентов. Применение технологии направленного транспорта лекарственного препарата в очаг поражения при красном плоском лишае слизистой оболочки рта с помощью электрофореза повышает качество оказания стоматологической помощи лечения эрозивно-язвенных поражений при данной патологии. Разработанная система предоставляет возможным осуществлять мониторинг и лечение эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки рта с учетом дифференцированного подхода, что позволяет расширить показания к ее применению в стоматологической практике.

В практическую стоматологию внедрена неинвазивная, объективная и доступная методика мониторинга эрозивно-язвенных поражений при красном плоском лишае, а также способ адресной доставки лекарственного средства.

Результаты исследования позволили повысить эффективность диагностики, мониторинга, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с заболеваниями СОР.

Полученные данные позволили:

- Уменьшить распространенность заболеваний слизистой полости рта;
- Снизить развитие онкологических заболеваний;
- Повысить качество жизни данной категории больных;
- Увеличить продолжительность жизни населения;
- Повысить качество оказания стоматологической помощи пациентам с заболеваниями полости рта.

По результатам исследования получены 1 приоритет на патент РФ, 4 свидетельства о регистрации базы данных, издано 4 учебных пособий.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Дороженок, И.Ю. Красный плоский лишай, COVID-19 и депрессия: психосоматические корреляции / И.Ю. Дороженок, Е.С. Снарская, М.В. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – № 122(1). – С. 122-125.

2. Доменюк, Д.А. Аппаратная физиотерапия в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / Д.А. Доменюк, В.А. Зеленский, А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Н.Л. Ерокина, С.В. Дмитриенко, В.В. Бабий, Ф.В. Самедов // учебно-метод. пособие. – Ставрополь. – 2020.
3. Иорданишвили, А.К. Сравнительная клиническая оценка эффективности лечения травматических поражений слизистой оболочки полости рта / А.К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2019. – №24 (1). – С. 67-72.
4. Крихели, Н.И. Аутофлуоресцентная визуализация злокачественных новообразований слизистой оболочки рта / Н.И. Крихели, Т.И. Позднякова, Н.Н. Булгакова // Стоматология. – 2021. – Т. 100, № 6. – С. 86–90.
5. Ларинская, А.В. Клиническая характеристика механизмов воздействия световых методов физиотерапии в стоматологии / А.В. Ларинская, А.В. Юркевич, И.Д. Ушницкий // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 5. – С. 43–46.
6. Македонова, Ю.А. Проявление заболеваний слизистой полости рта у больных, перенесших COVID-19 / Ю.А. Македонова, С.В. Поройский, Л.М. Гаврикова, О.Ю. Афанасьева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 1 (77). – С. 110-115.
7. Рабинович, О.Ф. Применение фотодинамической терапии у больных с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Е.С. Абрамова // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – №5. – С.60-61.
8. Рабинович, О.Ф. Частота выявления онкологической патологии в структуре заболеваний слизистой оболочки рта /О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, В.А. Семкин, К.В. Умарова. // Клиническая стоматология. – 2020. – № 3 (95). – С. 32–35.
9. Тлиш, М.М. Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор / М.М. Тлиш, П.С. Осмоловская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – № 28(2). – С.104–119.
10. Bui, F.Q. Association between periodontal pathogens and systemic disease / F.Q. Bui, C.L.C. Almeida-da-Silva, B. Huynh, A. Trinh [et al.] // Biomed. J. – 2019. – № 42. – P. 27–35.
11. Campuzano, S. Electrochemical bioaffinity sensors for salivary biomarkers detection / S. Campuzano, P. Yánez-Sedeño, J. M. Pingarrón // TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2017. – Vol. 86. – P. 14-24.
12. Capodiferro, S. Oral and maxilla-facial manifestations of systemic diseases: An overview / S. Capodiferro, L. Limongelli, G. Favia // Medicina. – 2021. – № 57. – P. 271.
13. Cintra, L.T.A. Oral health, diabetes, and body weight / L.T.A. Cintra, R.O. Samuel, A.K.C. Prieto [et al.] // Arch. Oral Biol. – 2017. – № 73. – P. 94–99.
14. Dalirsani, Z. Treatment of Plaque-Like Oral Lichen Planus with CO2 Laser / Z. Dalirsani, S.A. Seyyedi // Indian J. Dermatol. – 2021. – Vol. 66, № 6. – P. 698-703.
15. Daume, L. Does the Clinical Form of Oral Lichen Planus (OLP) Influence the Oral Health–Related Quality of Life (OHRQoL)? / L. Daume, C. Kreis, L. Bohner, J. Kleinheinz, S. Jung // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – № 17. – P. 6633.
16. González-Moles, M.Á. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis / M.Á. González-Moles, S. Warnakulasuriya, I. González-Ruiz [et al.] // Oral Dis. – 2021. – № 27. – P. 813–828.
17. Goroll, A. Reform of payment for primary care – from evolution to revolution / A. Goroll, A. Greiner, S. Schoenbaum // New England Journal of Medicine. – 2021. – № 384. – P. 788-791.

ВЫЯВЛЕНИЕ ОЧАГОВ ПОРАЖЕНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ ПО ОРТОПАНТОМОГРАФИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ С ПОМОЩЬЮ ЭЛЕМЕНТОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный университет» Минздрава России, Центр развития потенциала обучающихся управления молодежной политики

Проектная команда: Евсеев В.С.[1], Аюпова И.О.[2], Махота А.Ю.[3], Давидюк М.А., Коростелев В.С.

1. Врач-стоматолог, клинический ординатор института стоматологии;
2. Кандидат медицинских наук, доцент;
3. Студент 3 курса.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частыми причинами обращения пациентов в стоматологические поликлинические учреждения и учреждения частного характера являются патологические поражения твердых тканей зубов, профилактические осмотры полости рта, протезирование ортопедическими конструкциями и ортодонтические приемы.

По данным Анализа рынка стоматологических услуг в России, подготовленного BusinesStat в 2023 году, в 2022 года объем рынка коммерческой стоматологии в стране сократился на 8,2%: с 77,7 до 71,3 млн приемов.



Таблица 1 — Объем рынка коммерческой стоматологии в период с 2018 по 2022 год.

Даже с учетом сокращения общего количества стоматологических приемов за 2022 год на 8,2% данная цифра составляет практически 8% от всего населения России (555 млн). Однако это достаточно большая цифра. В таблице 2 приведены данные о количестве пациентов, которые обращались за стоматологической помощью в процентном соотношении.



Таблица 2 — Данные Росстата по поводу обращений пациентов в стоматологические лечебные учреждения за 2022 год в процентном соотношении.

Каждый пациент, который посещает лечебное учреждение с целью лечения и/или профилактики заболеваний полости рта, проходит через диагностический этап, состоящий из основных (осмотр, зондирование, перкуссия и пальпация) и дополнительных (рентгенологическое исследование) методов обследования. В свою очередь, самым распространенным, показательным и дешевым методом рентген-диагностики служит ортопантомограмма (далее ОПТГ) полости рта – метод рентгенологического исследования, позволяющий получить плоское изображение объемных органов и поверхностей со сложным анатомическим рельефом.

На диагностический этап при приеме первично обратившегося пациента, как правило, отводится целое посещение: проведение диагностических исследований (при необходимости рентгеновского обследования длительность этого этапа увеличивается, особенно если необходимо направить пациента в рентгенологический центр), дифференцировка заболеваний, постановка окончательного диагноза и составление плана лечения исходя из клинической ситуации и материального обеспечения пациента, при этом необходимо в понятной для пациента форме объяснить клиническую ситуацию, наглядно (при наличии рентгеновских снимков) продемонстрировать патологические процессы, что вызывает трудности у пациента при восприятии исследований в черно-белом формате. Непосредственно этап лечения переносится на следующий прием.

Первичный скрининг, анализ исследований и перенос в медицинскую карту пациента после обследования непосредственно в кресле снижает продуктивность работы врача-стоматолога на время, равное продолжительности одного приема, что сказывается на показателях корреляции приемов/осмотров и непосредственно лечения у данного врача.

Решением данной проблемы будет создание программного обеспечения для автоматизированного анализа и расшифровки цифровых рентгеновских снимков ОПТГ с использо-

ванием искусственного интеллекта с возможностью автоматического внесения интерпретированных данных в цифровую стоматологическую карту пациента.

Новизна продукта заключается в автоматической разметке зубов, определении и цветовой визуализации очагов поражения твердых тканей зубов, определении в полости рта ортопедических и хирургических конструкций, периапикальных разряжений (рисунок 1). Определение количества и групповой принадлежности зубов, а также наличия зачатков постоянных, с последующим занесением данных в автоматизированном порядке в виртуальную стоматологическую карту пациентов с более удобной функцией хранения информации и просмотра всех видов исследований, а также возможностью загружать новые. Использование единого шаблона, утвержденного Минздравом России, с возможностью внесения дополнительных параметров обследования. Заказ расширенного отчета после автоматической диагностики и осмотра полости рта с последующим дополнением данных общего осмотра в карту. Возможность корректировать диагностические данные вручную. Непрерывное машинное обучение на основании ручной корректировки данных.

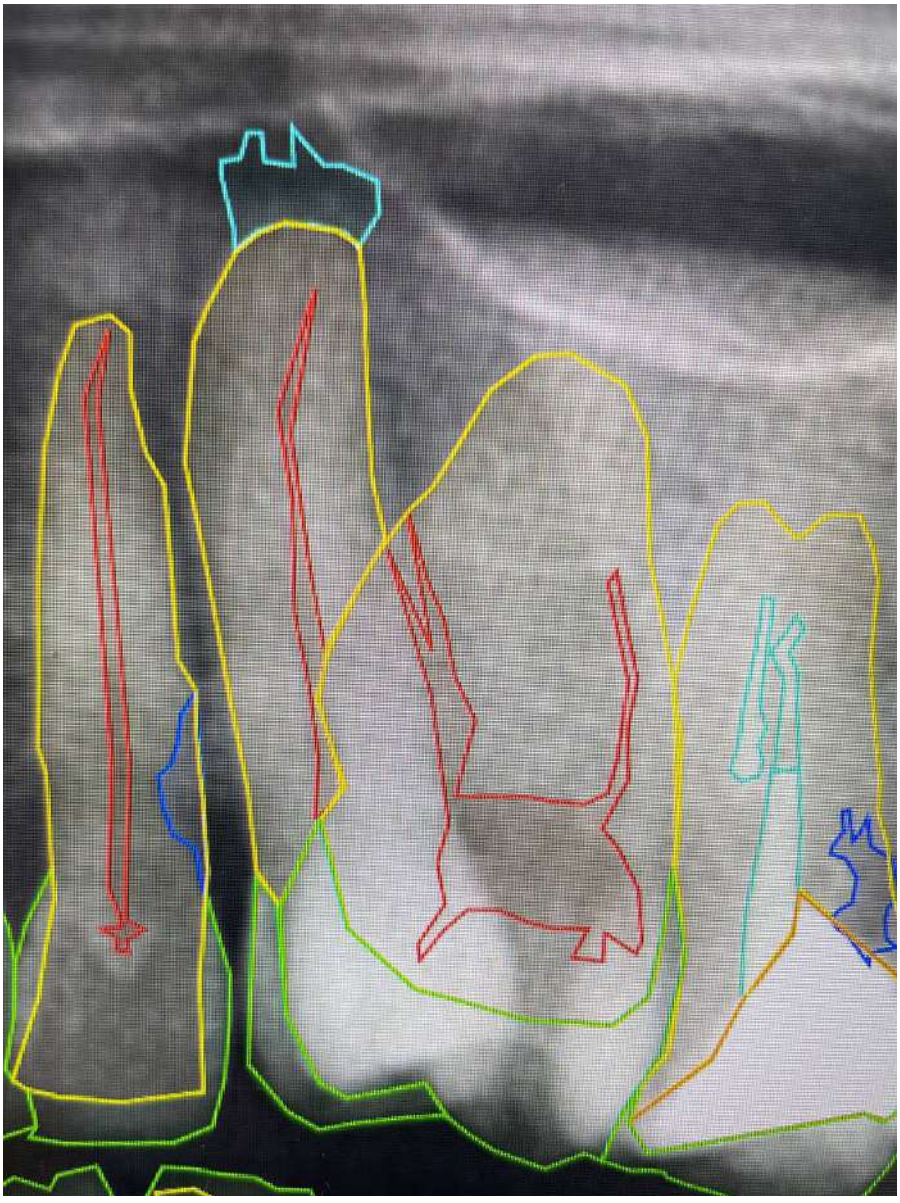


Рисунок 1 — Цветовая разметка анатомических структур и патологических образований.

Идея проекта. Основной идеей при создании проекта послужила необходимость повышения продуктивности работы врача-стоматолога на этапе диагностики за счет снижения временных затрат на ее проведение путем повышения уровня эргономики при работе с программой и задействовании искусственного интеллекта. Возможность проводить скрининг в автоматизированном порядке при наличии цифрового ОПТГ исследования. Создание виртуальной цифровой базы данных пациентов как способ хранения и просмотра диагностических данных. Быстрый поиск необходимой карты пациента с возможностью ее просмотра вне клиники. Возможность дополнительно загружать данные исследований в виртуальную стоматологическую карту пациента (например: конусно-лучевую компьютерную томографию, телерентгенограмму, сканы челюстей) и просматривать в любое время и в любом месте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Готовый продукт позволит сократить общее время диагностического приема в кресле врача-стоматолога любой специальности, поскольку ПО произведет автоматизированный расчет с минимальным участием врача, что повысит качество анализа клинической картины, сведет к минимуму шанс врачебной ошибки за счет непрерывного машинного обучения. Тем самым корреляция показателей приемов/осмотров и непосредственно лечебных манипуляций у данного врача повысится в сторону непосредственно лечения, продуктивность работы повысится за счет сокращения общего количества приемов у данного пациента.

Программа имеет возможность стать обучающим и контролирующим материалом для студентов, клинических ординаторов, начинающих и опытных врачей. Поможет визуализировать проблемные области полости рта за счет цветовой индикации очагов поражения.

Коммерциализация проекта будет реализовываться за счет продажи программного обеспечения стоматологическим клиникам. Бизнес-модель основывается на B2B отношениях – это сокращение от английского «business-to-business», что в переводе означает «бизнес – бизнесу». Это продажи, в которых заказчиками выступают одни юридические лица (стоматологические клиники), а поставщиками или подрядчиками – другие юридические лица (разработчик ПО).

В свою очередь материальная реализация внутри клиники при использовании программного обеспечения будет достигаться за счет выявления скрытых очагов поражения и акцентирования внимания на их последующем лечении с помощью цветовой маркировки и грамотной беседы врача-стоматолога с пациентом, что повысит осведомленность врача и комплаентность пациента, поскольку выявление патологических поражений твердых тканей зубов может вызывать трудность из-за специфики расположения невидимых глазу в ротовой полости (контактные поверхности зубов, кариес корня, трещина корня и т.д.)

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Анализ рынка стоматологических услуг России в 2018- 2022 гг, прогноз на 2023-2027 гг в условиях санкций. https://businesstat.ru/catalog/id1971/
2. Статистическая информация с сайта Росстат за 2022 год. https://rosstat.gov.ru/

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ИЗ КЛАССА ПРОИЗВОДНЫХ ТЕРПЕНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО СКРИНИНГА СПЕКТРОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ IN SILICO

Организация: ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Проектная команда: Ефремов М.И., Илларионова К.Г., Краснова В.В., Шамитова Е.Н.[1]

1. Кандидат биологических наук

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время большую популярность обретают различные технологии на основе задействования искусственного интеллекта, а также нейросетевые компоненты, направленные на анализ сверхбольших баз данных. Перспективно использование подобных систем в фармакологии, в т.ч. для прогнозирования спектров биологической, фармакологической и химической активности веществ.

Целью данного проекта является скрининг спектров активности и взаимодействия с системами ферментов, группы веществ терпенов, а именно, сесквитерпенов и тритерпенов *A.Absinthium*, для оценки эффективности применения в различных сферах медицины и последующего создания перспективного отечественного антиоксиданта.

На данный момент в России зарегистрировано 65 фармакологически активных веществ для лечения заболеваний печени из группы антиоксидантов и противоопухолевых препаратов, однако 30 из них (около 48%) производятся за рубежом. Еще 8 наименований (около 12%) производятся и в России, и за рубежом. Из этого следует, что доля отечественных антиоксидантов сравнительно невелика, а значит, создание эффективного лекарственного препарата является актуальной проблемой. Современные исследования показали, что SARS-CoV и MERS-CoV вызывают у инфицированных пациентов повреждение печени, в частности, повышенную ригидность [1]. При COVID-19 были выявлены отклонения в работе печени, которые были связаны с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса [2]. По статистике ВОЗ, примерно 30% взрослых жителей России страдают болезнями печени различной этиологии, а также, около одной пятой жителей РФ заражены вирусом, вызывающим гепатит. Анализ данных за последние несколько лет показал, что в большинстве регионов России среди больных острым гепатитом С преобладают лица в возрасте от 15 до 29 лет (70-80%), в то время как дети составляют 3,3-3,6%. Вирусный гепатит, в свою очередь, вызывает ряд негативных последствий, таких как: нарушение обмена билирубина, цитолитический синдром, синдром холестаза, мезенхимально-воспалительный синдром, синдром иммунодепрессивного воздействия, синдром дискинезии желчевыводящих путей, печеночно-клеточная недостаточность.

Антиоксидантам всегда придавалось большое значение в профилактике и лечении состояний, связанных с окислительным стрессом. В то же время антиоксиданты сами по себе являются свободными радикалами и могут проявлять прооксидантную активность в зависимости от концентрации. Они также влияют на окислительно-восстановительный гомеостаз

клеток своей прооксидантной и антиоксидантной активностью. Особый интерес в направлении поиска высокоэффективных химических соединений, обладающих антиоксидантной активностью, представляют соединения из группы терпеноидов *A. Absinthium*.

Новизна научного исследования. Дефицит отечественных антиоксидантов сказывается на лечении многих заболеваний, а иностранные аналоги уже существующих препаратов не показывают должный уровень эффективности. Ранее не были использованы производные *A.Absinthium* для создания лекарственных средств антиоксидантного спектра действия. Результаты инновационного исследования возможно использовать в качестве научного задела для создания перспективных химических агентов для тритерпеновой терапии с целью профилактики заболеваний печени.

Научная новизна данного проекта заключается в том, что в ходе его реализации осуществлены исследования по изучению биологической активности химических структур методами *in silico*, в ходе которых с использованием искусственного интеллекта выявлена и спрогнозирована активность изучаемого препарата, а также разработан план дальнейших исследований и создания научным коллективом авторов потенциального отечественного гепатопротекторного лекарственного препарата производного тритерпеновых и сесквитерпеновых групп, при заболеваниях печени и ЖКТ, восполнив тем самым возникший дефицит отечественных фармакологически активных веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследований, сопряженных с использованием нейросетевого компонента и искусственного интеллекта, показано, что исследуемое соединение может проявлять широкий спектр фармакологической активности, в том числе антиоксидантный, противоопухолевый эффект, ингибирование оксидоредуктаз с НАДФ+ субстратом, вероятность стать инновационным препаратом ИПП. Таким образом, установлена целесообразность его последующего изучения *in vivo* и первичного фармакологического скрининга.

Действующее вещество потенциального лекарственного средства (ЛС) – химическое соединение группы сесквитерпеноидов. Препарату прогнозируется очень низкая токсичность, что связано с потенциалами окисления, сопоставимыми с изученными природными и синтетическими антиоксидантами. Из этого следует, что вероятность возникновения аллергической реакции и побочных действий крайне низкая.

Направления использования:

Лечение больных, страдающих жировым перерождением печени, гепатитами и циррозами различный этиологии, с повышенным индексом массы тела, ведущих малоподвижный образ жизни, употребляющие алкоголь, а также группы лиц, не имеющие непосредственных заболеваний, однако заинтересованных в их профилактике.

Продажа фармацевтическим компаниям, медицинским и аптечным учреждениям;

Включение ЛС в схему лечения людей, страдающих заболеваниями печени.

На данный момент распространенность заболеваний печени носит эпидемический характер, поэтому данная проблема актуальна и нуждается в решении. Главной целью терапии является снижение риска возникновения осложнений. Важной особенностью является то, что препарат может применяться без рецепта и куплен на маркетплейсах, что значительно облегчит жизнь людей, у которых нет времени на посещение лечебных учреждений. В сравнении с конкурентами, себестоимость препарата будет очень низкой, потому что он производится из растения – полыни горькой, которая повсеместно распространена на территории РФ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver Int. 2020 May;40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32170806; PMCID: PMC7228361.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
3. Ефремов, М. И. Изучение in silico фармакологического действия сесквитерпеновых лактонов A.Absinthium при коморбидном течении цирроза печени / М. И. Ефремов // Современная медицина: взгляд молодого врача: Материалы I Международной научно-практическая конференции для ординаторов и молодых ученых. В 2-х томах, Курск, 16–17 мая 2023 года. Том I. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 222-224. – EDN JNOUIT.
4. Ефремов, М. И. Перспективы гепатопротекторного влияния сесквитерпенового лактона абсинтина (обзор) / М. И. Ефремов, Е. Н. Шамитова, Л. П. Романова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. 26, № 8. – С. 32-36. – DOI 10.29296/25877313-2023-08-04. – EDN ERXWDT
5. Илларионова К.Г., Ефремов М.И., Георгиева К.С. Тритерпеновая терапия как инновационный метод лечения заболеваний внутренних органов // Донецкие чтения 2023: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: Материалы VIII Международной научной конференции (Донецк, 25–27 октября 2023 г.). – Том 3: Биологические и медицинские науки
6. Ефремов М.И., Шамитова Е.Н., Гималдинова Н.Е. Прогноз фармакологической активности гваянолида артабсина // Донецкие чтения 2023: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: Материалы VIII Международной научной конференции (Донецк, 25–27 октября 2023 г.). – Том 3: Биологические и медицинские науки С.В. Беспаловой. – Донецк: Изд-во ДонГУ, 2023. – 294 с.

СИМУЛЯЦИЯ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В СЕРВИСЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБУЧЕНИЯ

Организация: ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Проектная команда: Кабирова Ю.А.[1], Орлова М.Е., Марков М.А.

1. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Формирование клинического мышления является первостепенной задачей медицинского обучения. Но недостаток практики или отсутствие возможности обучаться на реальных ситуациях не обеспечивают полноты формирования данного навыка у молодых врачей. В следствии чего снижается качество диагностики, не учитываются индивидуальные особенности пациента, усугубляется течение имеющихся хронических заболеваний.

Искусственный интеллект (ИИ) представляет собой важный инструмент для модернизации медицинского образования и улучшения практических навыков будущих врачей. Постановлением Правительства РФ от 17 ноября 2021 года № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций» к 1 января 2024 года медорганизации перейдут на оказание медпомощи на основе клинических рекомендаций.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1.1 **Главная идея проекта**

Традиционные методы обучения врачей первичного звена, хотя и проверены временем, не всегда могут предоставить студентам возможность погрузиться в реальные клинические ситуации.

Использование ИИ и геймификации, призвано развить клиническое мышление у обучающихся, что в конечном итоге улучшает качество ведения пациентов с социально значимыми заболеваниями на основании клинических рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИИ и симуляционный геймифицированный процесс позволят заинтересовать молодых специалистов и повысить приверженность к практическому обучению, а использование клинических рекомендаций в качестве обучающей базы призвано отточить навык клинического мышления и сформировать рабочий алгоритм ведения пациентов с социально значимыми заболеваниями. Это позволяет подготовить специалистов, которые будут готовы к реальным клиническим вызовам и смогут предоставить высококачественную медицинскую помощь.

Направления использования результатов:

- Заинтересованность обучающегося выше за счет игрового процесса;
- Улучшение качества амбулаторного ведения пациентов;
- Снижение количества обострений хронических заболеваний;
- Ранняя диагностика и профилактика социально значимых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Горшков Н.Д. Виртуальная реальность и искусственный интеллект в медицинском образовании. Москва: РОСОМЕД, 2023. 252 с.
2. URL: https://rosomed.ru/theses/show_few?theses%5B%5D=911&theses%5B%5D=904&theses%5B%5D=895 (дата обращения: 30.10.2023)
3. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (дата обращения: 30.10.2023).

IT-ПЛАТФОРМА ДЛЯ ВРАЧА АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГА АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Казанчи Ф.Б., Рубинина Э.Р.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проекта и его новизна. В настоящее время отмечается повышенный интерес к применению IT в различных областях медицины и здравоохранения, включая акушерство и гинекологию. Искусственный интеллект решает проблемы в медицинской сортировке данных. Выдает рекомендации на основе глубокого анализа данных поступающих пациентов для обеспечения точной диагностики и медицинской сортировки. При первичном приеме врач сразу заносит данные пациентов в систему, и система выдает предполагаемый диагноз. При повторном приеме все данные сохраняются. Трудно переоценить пользу всех этих факторов, алгоритмов, ведь после того, как они будут усовершенствованы, они помогут врачам для более эффективной работы.

Современные информационные технологии в медицине – это совокупность методов и средств для обработки медицинских данных в целостности технологических систем для создания, использования, хранения, передачи и защиты данных.

Рассмотрим систему искусственного интеллекта. В нее входит:

- Система интеллектуального управления.
- Система коммерческого перевода.
- Экспертные системы.
- Система автоматизированного проектирования с экспертными компонентами.

Так же был проведен опрос 9 участников.

Рассмотрим рисунок 1.



Согласно данным, видно, что IT система только начинает внедряться в медицинских учреждениях.

Так же рассмотрим Рисунок 2.



По данному рисунку видно,что неудобная система IT влияет на работу медицинского персонала.

ВЫВОДЫ

Сочетание ИИ и Узи также помогает врачам в диагностике различных состоянийи заболеваний поскольку может повысить эффективность снизить частоту ошибочных и пропущенных диагнозов.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в применении ИИ в области акушерства и гинекологии, но универсальность и эффективность многих моделей еще требует дальнейших исследований. В образовании по акушерству и гинекологии виртуальная реальность становится новым способом обучения УЗИ на основе моделирования, что значительно повышает эффективность обучения и сохранение знаний.

Мы считаем, что с развитием ИИ и IT ИИ сможет предложить гораздо больше в области акушерства и гинекологии.

Стратегия сохранения репродуктивного потенциала РФ сфокусирована на персонифицированной охране здоровья женщины и основана на раннем выявлении гинекологических заболеваний. ИИ способен уменьшить количество заболеваний при диагностировании на ранних стадиях предрасположенность к заболеваниям. ИИ откроет новые возможности для повышенной точности предоставляемого лечения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ОТОЛАРИНГОЛОГИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НОЗОЛОГИЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Копылов Д.В.[1], Туляков М.Г., Борисов Н.А.

1. Начальник отдела информационных технологий.

ВВЕДЕНИЕ

В современной клинической практике наука достигла серьезных успехов. Сейчас есть как теоретическая, так и практическая базы, которые позволяют справиться с такими заболеваниями, с которыми медицина прошлых веков оказывалась бессильна. Однако остаются осложнения в клинике внутренних болезней, являющие актуальной проблемой, связанной с высоким ростом распространения. Патологии, которые без точной и своевременной диагностики приведут не только к неправильной постановке диагноза, но и к ухудшению здоровья. Например, фронтальный синусит или гайморит.

Фронтитом или фронтальным синуситом называют воспаление слизистых в области лобных пазух.

При фронтитах нарушается общее самочувствие, формируются гнойные выделения, без лечения высок риск формирования серьезных осложнений.

Гайморитом называют воспаление в области гайморовой пазухи, оно может возникать остро или иметь хроническое течение.

Гайморит возникает у детей старшего возраста и взрослых, проявляясь болевыми ощущениями в области верхнечелюстных пазух носа, скоплением гноя внутри них и симптомами интоксикации.

Качественный сбор и проведение полного анамнеза пациента на ранних этапах предопределяет результат качественного и своевременного лечения. Не так просто принять верное решение в постановке диагноза и назначения лечения, ведь объем медицинских данных огромен, а в некоторых случаях совокупность сведений, полученных при медицинском обследовании, может быть противоречива или ложна.

Чтобы быстро помочь пациенту, врачам в помощь придет, помимо собственного, еще один интеллект – искусственный.

В данный момент определение и диагностика синуситов выполняется врачом на основе результатов рентгенологических исследований, то есть вручную.

Однако XXI век – «век цифровых технологий». Активное развитие компьютерных технологий и наращивание вычислительных мощностей обеспечивает дальнейшее интенсивное развитие информационных технологий, которые проникают повсюду, в том числе и в медицину. На стыке медицины и информационных технологий оказались такие области наук, как медицинская информатика и искусственный интеллект. Медицинская информатика – это научная дисциплина, занимающаяся исследованием процессов получения, обработки, хранения, передачи и представления данных в медицине и здравоохранении с использованием информационной техники и технологии, а также объективной оценкой медицинских данных на основе теории принятия решений и доказательной медицины. Развитие медицинской информатики было де-

терминировано вызовом, с которым столкнулась современная медицина – возникшей проблемой не только сбора и хранения, но и обработки большого массива данных. К этой проблеме привело постепенное развитие клинической медицины и необходимость решать все более сложные, комплексные задачи. Несмотря на большие успехи, достигнутые в области алгоритмизации и статистики, сложность обработки различных данных постоянно повышается. В медицине это особо значимо, поскольку анализ медицинских данных в отдельности не информативен, часто медицинские данные пациента должны быть проанализированы в совокупной целостности. Благодаря увеличению вычислительных мощностей стало возможно использовать более технически совершенные методы сбора, обработки и хранения медицинских данных, что открыло человечеству доступ к использованию и внедрению искусственного интеллекта (ИИ) в область здравоохранения. Существует множество определений термина «искусственный интеллект». В данном случае рассматривается следующее, наиболее философское определение. искусственный интеллект – это «свойство интеллектуальных систем выполнять творческие функции, которые традиционно считаются прерогативой человека». Важной тенденцией развития ИИ становится его возрастающая социальность. «Агенты, изначально ориентированные на решение инструментальных задач, становятся средой и участниками человеческих взаимодействий».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Сегодня искусственный интеллект, хотя и является достаточно молодой технологией, умеет выполнять довольно различный спектр задач. Он без труда сопоставляет текущие и предыдущие исследования, автоматически находит патологии, ускоряя процесс постановки диагноза.

К преимуществам искусственного интеллекта относится высокая точность, что помогает сразу заметить риски и ошибки, которые без искусственного интеллекта могли бы остаться незамеченными.

Таким образом, при должном машинном обучении искусственный интеллект сможет в значительной степени упростить и ускорить работу врача-диагностика.

Для достижения поставленной задачи необходимо разработать алгоритм работы искусственного интеллекта, произвести обучение уже готового алгоритма на массиве данных.

К основным технологическим принципам создания искусственного интеллекта относят следующие.

Принцип машинного обучения (МО). В нем задействуются алгоритмы самообучения. При этом все, что требуется от человека, – это загрузить в компьютер массив данных и поставить задачу. Машинное обучение может реализовываться посредством разных методик. обучение с учителем, когда именно человек обозначает цель (проверить какую-либо гипотезу, действие закономерности и т.п.). Далее – обучение без учителя. В таком случае уже есть результаты интеллектуального анализа информации, а задача машины – выявлять в них закономерности, имитируя человеческое мышление. Есть еще глубокое обучение – смешанный вариант, применяемый для работы с большими объемами данных – использование нейросетей для обучения искусственного интеллекта. Имеется в виду математически смоделированная система, созданная по аналогии с человеческими нервными клетками (повторяется их строение и порядок функционирования). Идеальный вариант такой системы – способность к самообучению. Технологически, нейросеть представляет собой большой набор процессоров, выполняющих каждый свою задачу в общем проекте. Проще говоря, это суперкомпьютер, состоящий из сети простых компьютеров.

Глубокое обучение – это самостоятельный принцип ИИ, предназначенный для поиска закономерностей в громадных массивах с данными. Человеку с такой работой не справиться, а у компьютера для этого есть свои специальные приемы.

Для решения наших задач мы выбираем принцип машинного обучения, так как данный принцип обучения искусственного интеллекта менее ресурсозатратный.

Предлагается обучать искусственный интеллект на снимках компьютерной томографии (КТ) и рентгенографии.

В свою очередь КТ – это метод изображения, который использует рентгеновское излучение и компьютерную обработку данных для создания детальных снимков внутренних органов и тканей. Анализ снимков компьютерной томографии с помощью искусственного интеллекта может помочь в диагностике заболеваний, планировании лечения и мониторинге состояния пациента.

Подготовка данных. В этом шаге снимки подвергаются предварительной обработке, такой как фильтрация шума, нормализация яркости и улучшение контрастности. Также может быть проведена сегментация изображений для выделения интересующих областей.

1. Сбор данных. Соберите все необходимые данные для обучения модели. Это может быть структурированные данные из базы данных, текстовые данные из веб-страниц или изображения и видео.
2. Очистка данных. Проведите предварительную обработку данных, чтобы удалить любые выбросы, ошибки или пропущенные значения. Это может включать в себя удаление дубликатов, заполнение пропущенных значений или удаление выбросов.
3. Преобразование данных. Преобразуйте данные в формат, который может быть использован моделью машинного обучения. Например, числовые данные могут быть нормализованы или стандартизированы, а категориальные данные могут быть закодированы в числовой формат.
4. Выбор признаков. Определите, какие признаки (факторы) будут использоваться для обучения модели. Иногда некоторые признаки могут быть исключены из анализа, если они не имеют сильного влияния на целевую переменную или если они сильно коррелируют с другими признаками.
5. Разделение данных. Разделите данные на обучающую и тестовую выборки. Обучающая выборка используется для обучения модели, а тестовая выборка используется для оценки производительности модели на новых данных.
6. Масштабирование данных. Если данные имеют разные единицы измерения или шкалы, то их можно масштабировать для более эффективного обучения модели. Например, можно использовать методы нормализации или стандартизации.
7. Обработка несбалансированных классов. Если у вас есть задача классификации с несбалансированными классами, то может потребоваться применить методы для балансировки классов, такие как oversampling (увеличение числа примеров редкого класса) или undersampling (уменьшение числа примеров частого класса).
8. Проверка качества данных. Проверьте данные на наличие ошибок или несоответствий. Это может включать в себя анализ выбросов, проверку связей между признаками и целевой переменной, а также проверку наличия пропущенных значений.
9. Создание пайплайна. Для автоматизации процесса подготовки данных можно создать пайплайн, который будет выполнять все необходимые преобразования данных последовательно.
10. 1.10. Валидация данных. Валидация данных для машинного обучения – это процесс оценки производительности модели на независимой выборке данных, которая не использовалась в процессе обучения. Она позволяет оценить, насколько хорошо модель обобщает свои знания на новые данные и помогает определить, есть ли проблемы с переобучением или недообучением модели. Для проведения валидации данных обычно используется отложенная выборка, которая представляет собой часть исходных дан-

ных, выделенная специально для этой цели. Эта выборка должна быть достаточно большой и представлять разнообразные случаи, чтобы обеспечить надежную оценку производительности модели. Оценка производительности модели на валидационной выборке может осуществляться с помощью различных метрик, в зависимости от типа задачи машинного обучения. Например, для задач классификации можно использовать точность (accuracy), полноту (recall), точность (precision) и F1-меру. Для задач регрессии часто используются средняя абсолютная ошибка (MAE), средняя квадратичная ошибка (MSE) и коэффициент детерминации (R2). Важно отметить, что валидация данных должна быть проведена только один раз, после завершения обучения модели. Повторное использование валидационной выборки или проведение валидации на нескольких выборках может привести к переоценке производительности модели и ошибочным выводам о ее способности обобщать данные.

Выбор наиболее подходящей модели глубинного обучения зависит от многих факторов, включая.

1. Тип задачи. В зависимости от типа задачи, такой как классификация, регрессия или кластеризация, могут быть подходящие модели. Например, для задачи классификации логистическая регрессия или дерево решений могут быть хорошими вариантами.
2. Доступные данные. При выборе модели необходимо учитывать доступные данные. Некоторые модели могут требовать большого количества данных для обучения, в то время как другие могут хорошо работать с небольшими наборами данных.
3. Требования к производительности. Если требуется модель с высокой производительностью, то стоит обратить внимание на модели, которые быстро обучаются и быстро предсказывают результаты. Например, линейная регрессия может быть более эффективной по времени, чем нейронные сети.
4. Интерпретируемость модели. Если важно понять, как модель принимает решения, то следует выбрать модель, которую легко интерпретировать. Например, решающие деревья обеспечивают понятные правила принятия решений.
5. Размер данных. В зависимости от размера данных могут быть предпочтительны различные модели. Например, для больших объемов данных можно использовать градиентный бустинг или нейронные сети.
6. Поддержка в библиотеках и фреймворках. При выборе модели стоит учитывать доступность и поддержку моделей в популярных библиотеках и фреймворках машинного обучения, таких как TensorFlow или scikit-learn.

В данном случае можно выбрать модель, которая специализируется на анализе медицинских изображений, например, сверточные нейронные сети (Convolutional Neural Networks, CNN). CNN это класс алгоритмов машинного обучения, используемых для обработки и анализа изображений. Они основаны на идее свертки, которая позволяет моделировать локальные зависимости в данных. Основным компонентом сверточных нейронных сетей является сверточный слой. В этом слое происходит операция свертки, которая состоит из перемножения входных данных с набором фильтров и суммирования результатов. Фильтры представляют собой матрицы весов, которые обучаются в процессе обучения модели.

Сверточные нейронные сети также содержат другие типы слоев, такие как слои объединения (pooling layers), которые уменьшают размерность данных, и полносвязные слои (fully connected layers), которые выполняют классификацию или регрессию на основе выходов сверточных слоев.

Еще одним преимуществом является их способность автоматически извлекать признаки из изображений без необходимости ручной инженерии признаков. Они также хорошо

справляются с проблемами переобучения и могут обобщать свои знания на новые данные. Такие сети широко применяются в различных областях, включая компьютерное зрение, распознавание речи, обработку естественного языка и другие задачи анализа данных.

Разделение данных для обучения искусственного интеллекта обычно осуществляется на три основных части. обучающую выборку, валидационную выборку и тестовую выборку.

Обучающая выборка. Это набор данных, который используется для обучения модели. Обычно это самый большой набор данных, который содержит разнообразные примеры из всех классов или категорий, которые модель должна научиться распознавать или предсказывать.

Валидационная выборка. Это набор данных, который используется для настройки гиперпараметров модели и оценки ее производительности в процессе обучения. Валидационная выборка помогает избежать переобучения модели и позволяет выбрать наилучшие параметры модели.

Тестовая выборка. Это набор данных, который используется для окончательной оценки производительности модели после ее обучения и настройки. Тестовая выборка не должна использоваться в процессе обучения или настройки модели, чтобы избежать смещения результатов.

Разделение данных может быть выполнено случайным образом или с сохранением баланса классов в каждой части выборки. Обычно рекомендуется использовать соотношение примерно 70% для обучающей выборки, 15% для валидационной выборки и 15% для тестовой выборки. Однако, эти соотношения могут варьироваться в зависимости от размера и качества доступных данных. После разделения данных, модель обучается на обучающей выборке, настраивается на валидационной выборке и оценивается на тестовой выборке. Это позволяет оценить производительность модели на новых, ранее не виденных данных и сделать выводы о ее обобщающей способности.

Обучение модели. В этом шаге модель CNN подстраивается под данные, чтобы научиться распознавать патологии или другие интересующие признаки на снимках компьютерной томографии и рентгенографии. Это происходит путем определения оптимальных весов модели на основе обучающей выборки.

Оценка модели. После обучения модели она оценивается на тестовой выборке, чтобы определить ее производительность и точность распознавания патологий на снимках компьютерной томографии и рентгенографии.

Валидация модели искусственного интеллекта является важным шагом в процессе обучения. Она позволяет оценить, насколько хорошо модель работает на новых данных и может ли она быть использована для решения задачи. Для валидации модели обычно используется отложенная выборка данных, которая не была использована в процессе обучения. Модель применяется к этим данным, и их результаты сравниваются с известными правильными ответами. Это позволяет оценить точность и производительность модели.

Одним из распространенных методов валидации является кросс-валидация. При использовании этого метода данные разбиваются на несколько подмножеств, называемых фолдами. Затем модель обучается на одном фолде и проверяется на другом. Этот процесс повторяется для каждого фолда, и результаты объединяются для получения общей оценки производительности модели. Другим методом валидации является отложенная выборка. При использовании этого метода данные разбиваются на две части. обучающую выборку и тестовую выборку. Модель обучается на обучающей выборке, а затем применяется к тестовой выборке для оценки ее производительности.

Важно учитывать, что валидация модели должна быть проведена на репрезентативных данных, чтобы результаты были достоверными. Также необходимо обратить внимание на

возможное переобучение модели, когда она показывает высокую точность на обучающих данных, но низкую точность на новых данных. В таком случае может потребоваться проведение дополнительной тонкой настройки модели или изменение ее параметров.

Настройка модели. Настройка CNN модели включает в себя определение архитектуры модели, выбор функции потерь, оптимизатора и гиперпараметров модели. Архитектура модели. Архитектура CNN модели определяет структуру сети, включая количество слоев, типы слоев (сверточные, пулинговые, полносвязные) и их параметры (размер фильтров, количество фильтров и т.д.). Выбор архитектуры зависит от конкретной задачи машинного обучения. Функция потерь. Функция потерь определяет, как модель будет оценивать разницу между предсказанными значениями и истинными метками. Для задач классификации обычно используется категориальная кросс-энтропия, а для задач регрессии - средняя квадратичная ошибка. Оптимизатор. Оптимизатор определяет алгоритм, который будет использоваться для обновления весов модели в процессе обучения. Некоторые популярные оптимизаторы включают Adam, SGD и RMSprop. Гиперпараметры модели определяют настройки, которые не могут быть определены в процессе обучения модели. Это может включать количество эпох обучения, размер пакета (batch size), скорость обучения (learning rate) и т.д. Выбор оптимальных значений гиперпараметров может быть осуществлен с помощью методов оптимизации, таких как сеточный поиск или случайный поиск.

При настройке CNN модели рекомендуется использовать кросс-валидацию, которая позволяет оценить производительность модели на разных подмножествах данных и уменьшить вероятность переобучения. Кроме того, можно использовать регуляризацию, такую как Dropout или L2 регуляризация, чтобы уменьшить переобучение модели.

После настройки модели, ее производительность может быть оценена на отложенной выборке, используя метрики, такие как точность, F1-мера или средняя абсолютная ошибка. Если результаты неудовлетворительны, можно произвести дополнительные итерации настройки модели, изменяя ее архитектуру или гиперпараметры.

Применение модели. После того, как модель была обучена и оценена, она может быть использована для автоматического анализа новых снимков компьютерной томографии, рентгенографии и распознавания патологий или других интересующих признаков. Это позволяет ускорить процесс диагностики и принятия решений на основе медицинских изображений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование искусственного интеллекта в анализе снимков компьютерной томографии и рентгенографии имеет множество преимуществ. Во-первых, это позволяет автоматизировать процесс анализа и распознавания патологий, что значительно ускоряет диагностику и принятие решений. Это особенно важно в случаях, когда требуется быстрое реагирование, например, при обнаружении опухолей или других критических состояний.

Во-вторых, использование искусственного интеллекта позволяет повысить точность и надежность диагностики. Модели машинного обучения могут обнаруживать даже малозаметные признаки и патологии, которые могли бы быть упущены человеческим глазом. Это помогает предотвратить ложноположительные или ложноотрицательные результаты и улучшает общую эффективность диагностики.

Кроме того, использование искусственного интеллекта позволяет снизить нагрузку на врачей и специалистов, освобождая их от рутинных задач анализа изображений. Это позволяет им сконцентрироваться на более сложных и специфических случаях, а также обеспечивает более эффективное использование их времени и ресурсов.

В целом, использование искусственного интеллекта в анализе снимков компьютерной томографии и рентгенографии значительно улучшает процесс диагностики и помогает достичь более точных и надежных результатов. Это важный шаг в развитии медицинской диагностики и может значительно повысить качество здравоохранения.

Внедрение использования искусственного интеллекта в анализе снимков компьютерной томографии и рентгенографии может иметь следующие направления применения.

1. Улучшение диагностики и прогнозирования заболеваний. Искусственный интеллект может помочь врачам более точно определить и классифицировать различные патологии на основе анализа снимков компьютерной томографии и рентгенографии. Это может помочь в раннем обнаружении заболеваний, таких как рак, и улучшить прогнозирование их развития.
2. Помощь в принятии решений. Искусственный интеллект может предоставить врачам дополнительную информацию и рекомендации на основе анализа снимков компьютерной томографии и рентгенографии. Это может помочь им принять более обоснованные и информированные решения о лечении и дальнейших действиях.
3. Оптимизация процесса лечения. Использование искусственного интеллекта в анализе снимков компьютерной томографии и рентгенографии может помочь оптимизировать процесс лечения путем предоставления врачам информации о реакции пациента на терапию. Это может помочь врачам адаптировать лечение в реальном времени и достичь лучших результатов.
4. Обучение искусственного интеллекта. Использование собранных данных о снимках компьютерной томографии, рентгенографии и результатов диагностики может помочь улучшить модели машинного обучения и развить более точные и эффективные алгоритмы анализа. Это может привести к дальнейшему развитию и улучшению технологий искусственного интеллекта в медицине.
5. Разработка новых методов диагностики и лечения. Анализ снимков компьютерной томографии и рентгенографии с использованием искусственного интеллекта может помочь выявить новые патологии, связи и закономерности, которые могут быть использованы для разработки новых методов диагностики и лечения заболеваний.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ.

1. JENNY ELISE NESGAARD PEDERSEN Digital otoscopy with AI diagnostic support. making diagnosis of ear disease more accessible [Электронный ресурс].-Режим доступа. https.//www.entandaudiologynews.com/development/spotlight-on-innovation/post/digital-otoscopy-with-ai-diagnostic-support-making-diagnosis-of-ear-disease-more-accessible (дата обращения. 22.07.2020).
2. Карри Дж., Хоук К.Э., Ророн Э., и др. Машинное обучение и глубокое обучение в медицинской визуализации. интеллектуальная визуализация // J Med Imaging Radiat Sci.-2019.-50(4).-с.477-487.
3. Л. Б. ван дер Овер, М. Вондер, М. ван Ассен. Применение искусственного интеллекта при сердечной КТ. от основ к клинической практике // Eur J Radiol.-2020 Jul.-128.
4. Исследование рынка коммерческой медицины в России 2018-2019 годы [Электронный ресурс].-Режим доступа. https.//assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/ru_ru/news/2020/03/ey_healthcare_research_2018-2019_24032020.pdf (дата обращения. 02.03.2022).

ЦИФРОВОЙ РЕЕСТР СЛУЧАЕВ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ И ПОЗВОНОЧНО-СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ

Организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы.

Проектная команда: Крылов В.В.[1], Гринь А.А.[2], Талыпов А.Э.[3]., Каранадзе В.А.[4], Романенко Ю.В.[5], Турлуев Ш.Н.[5]

1. Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной нейрохирургии, член-корреспондент РАН, директор Клинического медицинского центра, врач-нейрохирург;

2. Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии, руководитель отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, врач-нейрохирург;

3. Доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, врач-нейрохирург;

4. Кандидат медицинских наук заведующий 1 нейрохирургическим отделением НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, врач-нейрохирург;

5. Врач-ординатор-нейрохирург.

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) и позвоночно-спинальная травма (ПСМТ) являются одной из важнейших проблем здравоохранения, общественного здоровья страны. По данным Всемирной организации здравоохранения, травма, в том числе ЧМТ и ПСМТ, является одной из трех основных факторов (наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями) смертности населения в мире [1]. Для трудоспособного населения травматизм – ведущая причина летальных исходов [2]. В мире в течении года ЧМТ, приводящую к смерти или госпитализации, получают около 10 млн человек [1]. ЧМТ является сложной мультидисциплинарной проблемой на стыке медицины и социологии, одной из значимых в здравоохранении. Это обусловлено несколькими факторами: массовостью ее распространения (в среднем 2-4 на 1000 населения в год), особенно среди детей и лиц наиболее трудоспособного возраста; высокой летальностью и инвалидизацией пострадавших, тяжестью последствий и утратой трудоспособности, чрезвычайно экономически обременительной для семьи и общества; преимущественно антропогенностью и техногенностью.

В отечественной литературе под термином «социально значимые заболевания» принято понимать заболевания, преимущественного инфекционного, сердечно-сосудистого, онкологического, эндокринологического и психического генеза, принятые к специализированному приложению Постановлением Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. №715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». Несмотря на то, что в мире травма как причина смерти занимает третье место, уступая сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям, за ней до сих пор не закрепилось понятие «социально значимое заболевание». Однако среди вышеупомянутого возрастного контингента травма оставляет своих «конкурентов» далеко

позади, превышая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 10, а от рака – в 20 раз. При этом почти в 50% случаев причиной смерти являются повреждения головного мозга. По данным официального обзора состояния здоровья страны в России в 2000-х годах травма как причина смерти вышла на второе место, уступая лидерство лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Приведем некоторые эпидемиологические данные, способные убедить в том, что травма, на примере ЧМТ, является социально значимым заболеванием, требующим к себе особого комплексного внимания и разработки новой концепции профилактики повреждений, тесно связанной с социальным устройством и развитием общества.

Наиболее показательными являются национальные эпидемиологические исследования. Согласно данным M.Faul и соавт. (2010), среднее число пострадавших с ЧМТ в США в период с 2002 по 2006 годы составило 1 691 481 человек (576,8 случая на 100 тыс. населения). Госпитализировано с ЧМТ 275 146 человек (93,8 случая на 100 тыс. населения), умерли после ЧМТ 51 538 пострадавших (число летальных исходов 17,6 на 100 тыс. населения в год), что составляет 33% всех случаев смерти от травмы [3]. В Великобритании частота травмы головы составляет от 270 в Англии и Уэльсе и до 313 на 100 тыс. населения в Шотландии. Проведенный в 2015 году метаанализ, посвященный эпидемиологии ЧМТ в Европе, охватил 28 обширных исследований в 16 странах мира в период с 1990 по 2014 годы и показал среднюю частоту ЧМТ 262 случая на 100 тыс. населения в год. Летальность от ЧМТ в Европе снизилась с 15,4 в 1980-2000 годы до 10,5 случая на 100 тыс. населения в год в настоящее время [4].

В СССР в 1988-1989 годах было проведено масштабное исследование, посвященное эпидемиологии ЧМТ по государственной программе С.09. Частота встречаемости ЧМТ у взрослого населения составила в среднем 4 случая (от 1,98 до 6,26) в различных районах страны на 1000 человек. По данным Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова, в России в 2006 году доля пострадавших с ЧМТ составила 56,9% из 140 617 больных, находившихся на лечении в нейрохирургических отделениях. В 2017 году в России выполнено 21 514 хирургических вмешательств по поводу ЧМТ. В 2015 году по поводу хронической субдуральной гематомы (ХСГ) прооперированы 3136 пациентов, по поводу краниофациальной травмы – 1525. По данным Научно-исследовательского института скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, число пациентов с ЧМТ в г. Москве, госпитализированных в нейрохирургические отделения в период с 1997 по 2000 годы составило 10-13 тыс. в год. В начале 2000-х годов был отмечен значительный рост числа пострадавших, которое в настоящее время составляет 15 тыс. пациентов в год. Частота встречаемости ЧМТ в 2002 году составляла 1,61 случая на 1000 человек в год, к 2016 году она снизилась до 1,20 случая на 1000 человек в год [5, 6].

Результаты многих исследований показывают, что ЧМТ чаще встречается среди детей, молодых людей в возрасте до 30 лет и пожилых пациентов [7, 8, 9, 10]. Большинство исследователей также отмечают, что ЧМТ преимущественно получают мужчины. Среди взрослого населения соотношение мужчин и женщин в разных странах меняется от 1,2:1 в Швеции до 2,7:1 в Испании. В развивающихся странах это соотношение еще больше, например, в Южной Африке оно составляет 4,8:1. В Великобритании 72% пострадавших, госпитализированных в стационары по поводу ЧМТ, составляют мужчины. В различных исследованиях, посвященных изучению ЧМТ, доля мужчин колеблется от 70 до 81% [7]. По данным НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, средний возраст пострадавших, оперированных по поводу ЧМТ, составил 43 года, при этом доля мужчин – 85%. В структуре травматизма сочетанная ЧМТ составляет 5-12%, среди пострадавших с ЧМТ от 15 до 25% имеют сочетанные повреждения. Пациенты с сочетанной ЧМТ являются наиболее тяжелым контингентом пострадавших. Летальность при такой травме достигает 68%.

Число пострадавших, госпитализированных по поводу ЧМТ, различается и в зависимости от сезона. Например, в г. Москве наибольшее число пациентов с ЧМТ госпитализируют в январе. В феврале происходит резкий спад числа госпитализаций (до 67% среднемесячного уровня), затем постепенное его увеличение, которое в мае достигает январского значения (132% среднемесячного уровня). В летние месяцы число госпитализированных с ЧМТ снижается до годового минимума, а с сентября происходит его рост (120% среднемесячного уровня). Количество хирургических вмешательств по поводу ЧМТ подвержено меньшим колебаниям в течении года. Наибольшее их число проводят в мае и сентябре, наименьшее – в феврале, однако в хирургии ЧМТ нет выраженного спада в летние месяцы. Сезонные колебания числа пострадавших с ЧМТ необходимо учитывать при планировании работы отделений.

В структуре ЧМТ наибольшую долю занимает легкая травма (сотрясение головного мозга, ушиб головного мозга (УГМ) легкой степени). Пострадавшие с легкой ЧМТ составляют половину всех пациентов в нейрохирургических отделениях. В последние годы наблюдается тенденция к снижению числа госпитализированных с легкой ЧМТ в нейрохирургических отделениях до 5%, при увеличении доли пациентов с УГМ и травматическими внутричерепными гематомами (ВЧГ), которая составляет 40-50% всех пациентов с ЧМТ в нейрохирургических отделениях. По данным НИИ СП имени Н.В. Склифосовского, среди пострадавших, подвергнутых хирургическому лечению по поводу ЧМТ, 49% составляют пациенты с острыми и подострыми субдуральными гаматомами (ОСГ и ПСГ). Около 16% составляют больные с ХСГ. По поводу эпидуральных гематом оперируют порядка 14% пациентов. Доля травматических внутримозговых гематом (ВМГ) составляет 8%, вдавленных переломов – 7% и множественных ВЧГ – 6%.

В Европе и Америке самый распространенный (32% всех травм) механизм ЧМТ – падение с высоты роста. Вторым наиболее частым механизмом ЧМТ являются дорожно-транспортные происшествия (ДТП) – 19%; в 33% случаев ДТП стали причиной летальных исходов. Криминальная травма была причиной ЧМТ у 15% пострадавших. Около 20% пострадавших получили травму во время спортивных соревнований или занятий спортом [3]. В России основными причинами ЧМТ являются падение с высоты роста (в 70% случаев в алкогольном опьянении) и криминальная травма (около 65%). На ДТП (водители, пассажиры, пешеходы) приходится еще около 20%. В странах Западной Европы, США и Канаде основной причиной ЧМТ являются ДТП, значительно реже встречается криминальная травма. Механизмы травмы в значительной степени различаются у молодых и пожилых пострадавших, а также зависят от времени года. Пожилые пациенты чаще (34,5%) получают травму при падении с высоты роста, преимущественно в зимне-весенний период. Среди пострадавших молодого возраста такой механизм травмы наблюдается в 15,6% случаев. У молодых пациентов наиболее часто (27,5%) встречается криминальная травма (удар по голове), преимущественно в летний период. Среди пациентов старшего возраста подобных механизм отмечается у 9,1% пострадавших. Число пациентов, пострадавших в ДТП, увеличивается в летние месяцы и в начале осени. Доля пострадавших, получивших травму после падения на голову тяжелого предмета, летом минимальна и возрастает в зимне-весенний период. К безусловным факторам риска относится употребление алкоголя. В алкогольном опьянении находится более 30% пострадавших с тяжелой ЧМТ, госпитализированных в нейрохирургическое отделение.

Повреждения мозга – одна из главных причин смертности и инвалидизации населения, а у лиц молодого возраста им принадлежит первое место в структуре летальности. Ежегодно в мире от ЧМТ погибают 1,5 млн человек, а 2,4 млн становятся инвалидами. В России эти показатели соответствуют около 50 тыс. в обоих случаях. По количеству недожитых

вследствие преждевременной смерти лет ЧМТ и другие виды повреждений обуславливают почти половину потерь трудового потенциала России, превышая таковые от болезней сердечно-сосудистой системы в 4,5 раза. Число инвалидов вследствие повреждений мозга к концу 20 века достигло в России 2 млн, в США – 3 млн, а во всем мире – около 100 млн человек. Эти цифры – свидетельство не только медицинской, но и социально-экономической проблемы черепно-мозгового травматизма [11].

Проблема позвоночно-спинальной травмы является не менее актуальной и значимой. Закрытая ПСМТ в мирное время составляет 0,7-4% до 5-20% всех травм скелета. Частота встречаемости ПСМТ зависит от развитости региона и урбанизации. В промышленном регионе частота ПСМТ составляет 3,5-4%, в районах лесозаготовок достигает 6-8%, на лыжных курортах – 7-9%, а при стихийных бедствиях может возрастать до 20%. Как правило, страдают люди наиболее активные, в возрасте 20-50 лет. Среди пострадавших преобладают мужчины – 75-80%.

За последние 70 лет число больных с ПСМТ возросло более чем в 70 раз. О.Г. Коган в 1975 году сообщал о встречаемости ПСМТ у 100-15- человек на 10 млн жителей. Е.Н. Кондаков и соавт. В 1989 году – о 300-320 пациентах с ПСМТ в Ленинграде, что соответствовало 600-640 пострадавших на 10 млн населения. Эти показатели превышали данные 1975 года в 4-6,4 раза. В США (D.J. Thuarman и соавт., 1994) частота повреждений спинного мозга составляет 40-53 на 1 млн населения, т.е. более 12 000 человек в год. М.М. Косичкин и соавт. (1999) подсчитали, что более 8000 человек в Российской Федерации становятся инвалидами — это 547 на 10 млн. В 1999 году в РФ получили травму не менее 654 человек на 10 млн. За последние 15 лет количество пострадавших с ПСМТ в г. Москве увеличилось в 3,7 раза. Количество проводимых операций по поводу ПСМТ возросло в 2,5 раза. Пациенты с острой травмой позвоночника и/или спинного мозга в структуре всех нейрохирургических больных г. Москве составляет 3,3-3,6%, из них – 60-70% с осложненной травмой. Из всех оперированных нейрохирургических больных в г. Москве 13% — это пациенты с острой травмой позвоночника и/или спинного мозга.

Показатель 10-летней выживаемости у пациентов со спинальными повреждениями составляет 86% и имеет тенденцию уменьшаться с возрастом пациентов. Летальность в первый год после грубого повреждения спинного мозга составляет 3,6%. По данным C.N. Tator и соавт. (1999), госпитализация пациентов в ПСМТ в специально созданные спинальные центры позволила снизить летальность с 20 до 9%, а количество больных с полными параличами – с 65 до 46% [12].

Несмотря на столь подробные цифры, основные эпидемиологические исследования базируются на изучении данных о госпитализации, лечении и летальности в ведущих медицинских учреждениях страны. Это, вероятно, приводит к недооценке истинного количества ЧМТ, особенно их нетяжелых видов. А в структуре не научных, а отчетных данных каждой отдельной клиники часто преобладает формализованный подход, который не позволяет достоверно оценить характеристики травматического повреждения головного мозга. Если мы можем посчитать количество пациентов с ЧМТ, то не всегда у нас есть возможность оценить их качественную составляющую (степень тяжести, механизм и характер травмы, уровень сознания до и после оперативного вмешательства, исходы лечения и т.д.). Получаемые разрозненные данные из различных клиник не позволяют актуализировать старые и/или разработать новые подходы к профилактике ЧМТ, ПСМТ и методам их лечения. Например, меньше чем за 4 месяца в 2023 года в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского было госпитализировано более 500 пациентов с различными видами ЧМТ, полученных в результате ДТП участием электросамокатов. Учитывая, что электросамокат относится к категории транспортных средств, при формализованном подходе данные случаи госпитализации будут отнесены

к общей категории ДТП, когда обстоятельства требуют выносить их в отдельную категорию. Такой подход – на основании реальной статистики, позволит разработать специализированные методы профилактики у данной категории пострадавших, например, изменить конструкцию самокатов, добавив дополнительные защищающие элементы или обновить правила дорожного движения (от ограничения скорости, определения самокатной зоны или обязательного использования шлема как при поездках на мотоциклах, до полного запрета электросамокатов как это было сделано в Париже). Подобных «маленьких» статистических проблем и разногласий при составлении единой эпидемиологической картины встречается довольно много, поэтому требуется разработать новую единую форму отчетности, позволяющую получить правдоподобные данные, на основе которых будут приниматься соответствующие решения мультидисциплинарными командами и главными специалистами по профилактике и лечению ЧМТ и ПСМТ.

Важно отметить, что после внедрения в клиническую практику современных средств нейровизуализации (компьютерной томографии – КТ, магнитно-резонансной томографии – МРТ) и возможности их рутинного проведения, доля пострадавших с легкой ЧМТ в структуре госпитализированных пациентов в нейрохирургических отделениях постепенно снижается. В НИИ СП имени Н.В. Склифосовского в 2016 году она составила 5%.

Подобную регрессивную тенденцию можно отметить и при ДТП в результате постепенной реализации Национального проекта России «Безопасные дороги». В связи с улучшением социально-экономической обстановки по сравнению с 2000-ми годами, развитием системы «Безопасного города» и усилением профилактической работы силовых структур, наблюдается снижение числа травм криминогенного характера. А внедрение новых правил техники безопасности с применением индивидуальных средств защиты позволяют уменьшить количество травм на производстве и в процессе ремонтно-строительных работ. Также и развитие жилищно-коммунальных служб способствовало снижению случаев получения травм в зимне-весенний период в результате падения с высоты роста или падения тяжелых предметов на голову. Подобные социально-экономические изменения позволяют существенно профилактировать и тем самым снижать общий уровень травматизма. Однако, такие меры профилактики невозможно было бы осуществить без качественно собранной статистической информации и изучения структуры и характера травм.

Ввиду того, что последние масштабные исследования по изучению травматизма в России проводились еще в конце 20 века, созрела острая необходимость провести новую серию эпидемиологических исследований, построенных на принципах evidence-based medicine с использованием современного подхода к обработке BigData и построения прогностических моделей с использованием нейросети по распространенности и характеристике ЧМТ и ПСМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целях обеспечения безопасности населения, сохранения здоровья молодежи и трудоспособного населения, организации медико-социальной и лечебно-профилактической работы, внедрения новых принципов превентивной медицины, улучшения социально-экономической обстановки и разумного использования имеющихся ресурсов, необходимо своевременно принимать качественные решения на всех уровнях вертикали исполнительной и законодательной власти, которые должны базироваться на объективном знании реальной обстановки в каждый отдельный период времени. Для этого лицам, формирующим мультидисциплинарные проблемные комиссии и принимающим конкретные решения, необходимо опираться на качественную репрезентативную информацию. Наш проект направлен на

решение данной проблемы в области сбора и анализа информации по черепно-мозговым и позвоночно-спинальным травмам путем создания единого цифрового реестра данной информации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Murray C.J., Lopez A.D. Global Health Statistics. Geneva: WHO, 1996.
2. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M. et. al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta Neurochir (Wien) 2006;148(3):255-68.
3. Faul M., Xu L., Wald M., Coronado V. Traumatic brain injury in the United States. Emergency department visits, hospitalizations and death 2002-2006. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2010.
4. Maas A.I., Menon D.K., Steyerberg E.W., et. al. Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study. Neurosurgery 2015;76(1):67-80.
5. Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под общей редакцией В.В. Крылова, А.Э. Талыпова, А.А. Гриня, О.В. Левченко. — 2-е изд., доп. — М.: АБВ-пресс, 2022. — 9-15 с.
6. Лекции по черепно-мозговой травме: Учебное пособие / Под ред. В.В. Крылова. — М.: ОАО “Издательство “Медицина””, 2010. — 7-9 с.:. ил.
7. Крылов В.В., Иоффе Ю.С., Талыпов А.Э., Головко С.М. Некоторые показатели оказания нейрохирургической помощи больным черепно-мозговой травмой в стационарах Департамента здравоохранения г. Москвы. Нейрохирургия 2008;(2):54-9.
8. Легкая закрытая черепно-мозговая травма. Под ред. Ю.Л. Курако, В.В. Букина. Киев: Здоров’я, 1989. 160с.
9. Травматические внутричерепные гематомы. Под ред. Л.Б. Лихтермана, Л.Х. Хитрина. М.: Медицина, 1973. 296 с.
10. Bruns J.Jr., Hauser W.A. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. Epilepsia 2003;44(Suppl 10):2-10.
11. Черепно-мозговая травма / Лихтерман Л.Б. - М.: Медицинская газета, 2003. — 10-11 с.
12. Травма позвоночника и спинного мозга / Под ред. В.В. Крылова, А.А. Гриня. – М.: ООО «Принт-Студио», 2014. – 24-26 с.: ил.

РАЗРАБОТКА МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ «ТВОЙ АССИСТЕНТ ПО ПИТАНИЮ» ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Купкенова Л.М.[1], Белоусова Е.Н.[2], Нуриахметова Т.Ю.[3], Файрушина И.Ф.[4]

1. Аспирант кафедры госпитальной терапии;
2. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии;
3. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии;
4. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения различных аспектов воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относится язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), обусловлена их высокой распространенностью, недостаточным пониманием этиопатогенеза, тяжелым течением с развитием осложнений, частой необходимостью хирургического вмешательства. Согласно современным представлениям, у генетически восприимчивых людей при нарушении микрофлоры кишечника под действием факторов окружающей среды развивается хронический воспалительный процесс в том или ином отделе желудочно-кишечного тракта. Среди факторов окружающей среды, связанных с ВЗК, важную роль в коррекции кишечного микробиома играет диета, следовательно, определенный пищевой рацион может оказывать терапевтическое влияние на течение заболеваний и являться основой профилактики ВЗК [1]. Распространенность ВЗК в мире составляет 50-230 случаев на 100 тысяч населения. Эпидемиология ВЗК в целом по России неизвестна; распространенность в Московской области составляет 22,3 случая на 100 тысяч населения. Ежегодный прирост больных ЯК в мире – 5-20 случаев на 100 тысяч населения [2].

По данным литературы, питание оказывает прямое воздействие на эпителиальные и иммунные клетки кишечника, а также способно опосредованно модулировать иммунный гомеостаз путем изменений кишечной микрофлоры.

Впервые будет создано мобильное приложение, объединяющее в себе принципы правильного питания с разнообразными вкусными рецептами из разрешенных продуктов для поддержания ремиссии и предотвращения срывов у пациентов с ВЗК, не имеющего аналогов.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии. Хотя по уровню заболеваемости ВЗК уступает другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире занимает одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. ВЗК – хроническое заболевание, которое специфически поражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Постоянный интерес к ВЗК обусловлен тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, этиология этого заболевания

остается практически неизвестной. Патогенез изучен недостаточно, хотя были достигнуты значительные успехи в определении вероятных генетических и экологических факторов, которые способствуют его развитию [3]. При этом заболеваемость ВЗК во всем мире возрастает с каждым годом. В последние годы в ряде стран отмечена тенденция к увеличению заболеваемости ВЗК среди лиц старше 60 лет и в детском возрасте.

Распространенность ВЗК в мире составляет 50-230 случаев на 100 тысяч населения. Ежегодный прирост больных ЯК в мире – 5-20 случаев на 100 тысяч населения. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но основной ее пик приходится на 20-40 лет. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. У курящих ЯК встречается в два раза реже, чем у некурящих. Смертность от ВЗК составляет в мире 6 случаев на 1 млн населения, в России – 17 случаев на 1 млн населения. В России в большинстве случаев диагноз ставится через несколько лет от момента появления первых клинических симптомов заболевания [2].

По мнению большинства авторов, рост заболеваемости и распространенности ВЗК идет параллельно социально-экономическому развитию населения и адаптации к западному образу жизни [4-6].

Следовательно, наблюдаются такие факторы как стресс, изменения диеты, курение, использование оральных контрацептивов, а также улучшение гигиенических условий жизни, в частности уменьшения загрязненности пищевых продуктов, улучшения условий их хранения и другие.

Действительно, поскольку генетические факторы человека остаются относительно стабильными, ответ на вопрос следует искать в новых факторах окружающей среды и образа жизни. Веским основанием, подтверждающим это положение, является рост заболеваемости ВЗК у иммигрантов второго поколения. В частности, было установлено, что у взрослых, мигрирующих из регионов с низкой заболеваемостью, в регионы с более высокой заболеваемостью ВЗК, ЯК и БК развиваются крайне редко, однако у подростков и у детей мигрантов первого поколения, наблюдается такой же высокий риск и развитие заболеваемости, как и у коренного населения. В контексте этого разговора, чрезвычайно важное, если не первостепенное значение, приобретают формирующихся новые пристрастия в питании современного человека: преобладание в пище рафинированных продуктов и уменьшение пищевых волокон, «вестернизация» диет, а также добавление к пище различного рода пищевых добавок [7].

До сих пор не удалось идентифицировать конкретные пищевые привычки с сильной ассоциацией риска для ВЗК. Надежная доказательная база присутствует только в отношении некоторых макро- и микронутриентов, а также ряда пищевых добавок. Доказанными диетическими факторами, влияющими на риск развития ВЗК, по мнению ряда исследователей является избыточное потребления в пищу жиров и омега-6 жирных кислот, а также уменьшения в рационе пищевых волокон [7].

Другим изменением в рационе питания современного человека, начиная с середины 20-го века, является добавление в пищевые продукты различного рода биологически активных добавок. Многие из них являются синтетическим соединениями, с которыми ранее не соприкасались кишечная микрофлора и организм хозяина. Безопасность их применения в производстве пищевых продуктов базируется главным образом на результатах экспериментальных исследований: в эксперименте на животных они не должны вызывать острую токсичность и развитие злокачественных новообразований. Однако при этом не учитываются более тонкие механизмы, а именно, риск развития заболеваний у хозяина с генетически детерминированными иммунными нарушениями, характер изменений кишечной микрофлоры и вероятность развития хронического воспаления [8].

Потенциал несбалансированной диеты в риске развития ВЗК может выйти далеко за пределы его воздействия непосредственно на пациента, но и может влиять также и на его дальнейшие поколения. Диетически модифицированные овцы с избыточным весом дают потомство с персистирующим кишечным воспалением и фиброзом, что дает право предположить о возможности влияния пищевого поведения матери во время беременности на риски развития ВЗК, и причем не только в следующем поколении, и что некоторые индивидуумы могут уже быть рождены с скрытым ВЗК, который может проявиться в более поздние периоды жизни [9].

Представленные результаты исследований позволяют полагать, что диетические факторы оказывают прямое воздействие на эпителиальные и иммунные клетки кишечника, а также способны опосредованно модулировать иммунный гомеостаз путем изменений кишечной микрофлоры. Несмотря на то, что кишечная экосистема проявляет высокую стабильность и устойчивость к краткосрочным возмущениям, долгосрочные пищевые привычки оказывают глубокое воздействие на микробные композиции кишечника, которые могут ассоциироваться с пагубными последствиями для хозяина.

Цель. Создание прототипа мобильного приложения с развернутой информационной базой по принципам здорового питания для пациентов с ВЗК для профилактики развития белково-энергетической недостаточности, поддержания ремиссии, а также улучшения качества жизни пациентов с ВЗК.

Задачи мобильного приложения с лечебным питанием при ВЗК:

1. профилактика потери массы тела и развития белково-энергетической недостаточности (БЭН);
2. обеспечение нормального роста и развития у детей с ВЗК;
3. профилактика остеопороза;
4. обеспечение оптимального витаминного и минерального статуса;
5. редукция симптомов заболевания в фазе обострения,
6. поддержание ремиссии ВЗК.

Результаты. В исследование было включено 50 пациентов с ВЗК (БК – 20 (40%) пациентов, ЯК – 30 (60%)). Средний возраст составил 40,5 [29;51] лет. В рамках проведенного исследования было показано, что значительный процент пациентов с ВЗК, сообщили о социальных последствиях самоограничений в питании (68%), симптомах тревоги (49%) и симптомах депрессии (26%), а также ухудшении течения болезни при несоблюдении диеты.

При опросе пациентов с выставленным диагнозом ВЗК, на вопрос «Изменили ли пациенты свой рацион питания после постановки диагноза ВЗК?»: 56% пациентов ответили, что да, ограничения в питании были введены. При этом половина (50%) пациентов заявили, что вообще не получали никаких рекомендаций по питанию. 67% ответили, что нуждаются в подробных диетических рекомендациях. При этом те пациенты, которые получили рекомендации по питанию, сообщили, что в 31% случаев их консультировал диетолог, в 17% – гастроэнтеролог, в 12% – медсестра и в 10% случаев источником рекомендаций был врач-терапевт. 13% опрошенных назвали Интернет в качестве источника информации и еще 8% – различные информационные брошюры.

Последствиями низкого качества рекомендаций по питанию являются: неудовлетворенность пациента и снижение доверия к своему врачу; самостоятельный поиск решения, зачастую с применением «модных» и «строгих» диет; исключение значительного перечня продуктов с повышением риска развития дефицита минералов, витаминов и других пищевых веществ.

Интересно, что при анализе рынка приложений не было найдено ни одного аналога приложению с рекомендациями для пациентов с ВЗК.

Таким образом, отсутствие понимания о питании у пациентов с ВЗК является актуальной проблемой, требующей создания единой базы, объединившей в себе принципы правильного питания, а также рациона питания с разнообразными рецептами из разрешенных продуктов для поддержания ремиссия и предотвращения срывов у пациентов с ВЗК.

Предполагаемые результаты. Предлагаемое исследование направлено на решение конкретных задач в рамках, определенных в Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации. Полученные научные результаты позволят обеспечить переход к высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения за счет оптимизации ведения пациентов с ВЗК. Методологические подходы, которые будут использованы для решения поставленных задач, позволят расширить теоретические знания и получить новые приоритетные научные данные об особенностях течения и ранней диагностики у пациентов с ВЗК. Разработанная технология ведения пациентов с ВЗК позволит открыть пути оптимизации траектории диагностики и лечения, направленные на снижение рисков неблагоприятных исходов (жизнеугрожающих, инвалидизирующих событий).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно представленным данным можно заключить, что патогенетический каскад воспаления при ВЗК начинается с изменений микробиоты и появлении в кишечнике неизвестных антигенов, которые при определенных генетически детерминированных дефектах иммунной системы инициируют каскад воспалительных реакций, формирующих клиническую картину БК или ЯК. Появление ВЗК однозначно связано с изменениями в бесчисленных и сложных экологических факторах; из них, кишечная микрофлора и диета являются преобладающими и, по-видимому, будут являться самыми перспективными целями для терапевтического вмешательства в ближайшем будущем.

Технологии искусственного интеллекта все чаще используются в медицинской практике как для диагностических целей, так и для лечения различных заболеваний. Использование искусственного интеллекта (ИИ) в области гастроэнтерологии открывает новые возможности для понимания заболевания, повышения качества оказания медицинских услуг пациентам, улучшения качества жизни пациентов. Однако на сегодняшний день не существует технологий ИИ, которые будут направлены на поддержание ремиссии у пациентов с имеющимися хроническими заболеваниями, а именно ВЗК.

Создание мобильного приложения позволит уменьшить количество рецидивов ВЗК, поддержать ремиссию ВЗК, обеспечить оптимальный витаминный и минеральный статус пациентов, таким образом улучшить качество жизни пациентов с ВЗК.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Маркова А.А., Кашкина Е.И., Апаркина А.В. Роль питания в профилактике и лечении воспалительных заболеваний кишечника. Профилактическая медицина. 2023;26(3):123-129
2. Абдулхаков С. Р., Абдулхаков Р. А. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению // Вестн. соврем. клинич. медицины, 2009. Т. 2, вып. 1. С. 32-41

3. Fazl Q m-Ul-Hassan, Mohd L Wani, Ajaz A Malik, Shadab N Wani, Akram H Bijli, Ifat Irshad, Nayee Parray. Ulcerative colitis: a challenge to surgeons // Int. J. Prev. Med. 2012 November. Vol. 3(11). P. 749–763
4. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: Where are we? J. Gastroenter. Hepatol, 2015, vol. 30 (Suppl. 1), pp. 12–18.
5. Brown A., Rampertab C., Mullin G. E. Existing Dietary Guidelines for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol, 2011, vol.5, № 3, pp. 411–425.
6. Wu G. D., Chen J., Hoff mann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science, 2011, vol. 334, pp. 105–108
7. Chassaing B., Vijay-Kumar M., Gewitz A. T. How diet can impact gut microbiota to promote or endanger health. Curr. Opin.Gastroenterolog, 2017, vol.33, № 6, pp. 417–421
8. Rambaud Y.C, Buts Y. P., Corthier G., Flourie B. Gut microfl ora. Digestive physiology and pathology. – Paris, 2006
9. Yan X., Huang Y., Wang H. et al. Maternal obesity induces sustained infl ammation in both fetal and off spring large intestine of sheep. Infl amm. Bowel Dis, 2011, vol. 17, pp. 1513–22.

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Проектная команда: Курбанов С.В.[1], Андриков Д.А.[2]

1. Аспирант;
2. Кандидат технических наук.

ВВЕДЕНИЕ

Современной тенденцией функциональной диагностики является получение максимальной информации при минимальном воздействии на организм пациента. В медицине широко применяется регистрация электрокардиограмм как один из основных методов неинвазивного исследования. Изучая кардиограмму, врач судит о состоянии сердечно-сосудистой системы пациента по характерным особенностям формы кардиограммы в течение периода сердечного ритма и изменении этих особенностей в течение больших промежутков времени.

Оценка изменчивости сердечного ритма, называемая также анализом вариабельности ритма сердца (ВРС), как клиническая практика получила развитие с начала 60-х годов XX века [1], чему способствовало применение методов математической статистики, алгоритмов обработки биологических сигналов и развитие физиологической интерпретации полученных данных. В дальнейшем ВРС выделился в самостоятельный неинвазивный метод в кардиологии. Метод активно развивается в настоящее время [2, 3, 4, 5] и основан на распознавании и измерении временных интервалов между R-зубцами электрокардиограммы (ЭКГ), построении динамических рядов кардиоинтервалов и последующего анализа полученных числовых рядов различными математическими методами. При анализе различают кратковременные (до единиц часов) и долговременные (продолжительностью сутки и более) записи.

Актуальность и социальная значимость работы над проектом обусловлены тем, что, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 80% смертей в России, в том числе лиц работоспособного возраста, обусловлены хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), в числе которых ведущее место принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), то есть среди всех причин смертность от ССЗ по-прежнему занимает в России первое место [6, 7]. Экспертами ВОЗ прогнозируется рост смертности от ССЗ в мире [8].

Научная новизна проекта состоит в разработке и применении элементов искусственного интеллекта: создании модели сердечно-сосудистой динамики с представлением ее в виде графа; создании методики получения новых знаний; создании методики интеграции новых знаний в модель (самообучаемость модели).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея проекта состоит в улучшении диагностики и при этом облегчении интеллектуального труда врача путем автоматизации обработки больших массивов экспериментальных данных. Планируется проектирование экспертной системы управления базой данных, имеющей кроме стандартных функций доступа к информации также и функции интеллектуальные, например, извлечение знаний из базы и построение на основе этих знаний некоторых правил, обеспечивающих более точную диагностику и предсказывающих направление и динамику эволюции конкретной сердечно-сосудистой системы. В идеале предполагается разработка готового к применению программного продукта с удобным интерфейсом и возможностями искусственного интеллекта.

Из этой главной идеи следует основная цель работы – повышение эффективности диагностики и прогнозирования динамики сердечно-сосудистых состояний человека путем:

1) разработки новой модели сердечно-сосудистой динамики с представлением данных в виде графа;

2) применения как новых, так и известных методов выявления новых знаний из графа;

3) интеграции выявленных знаний в эту же модель (самообучаемость).

Для достижения цели предполагается решение следующих задач:

а) теоретических:

1) анализ применения графов в современных системах искусственного интеллекта (теория графов, современные направления использования, достоинства и недостатки графов в сравнении с другими способами построения систем ИИ);

2) особенности хранения и обработки информации в графе (способы хранения графов в памяти информационных систем – специфика массивов или баз данных, методы и алгоритмы извлечения и структурирования информации, извлечение новых знаний из графов);

б) практических:

3) разработка модели представления динамики сердечно-сосудистых состояний в форме графа (что описывают вершины и ребра; классификация графа; характерные именно для графа представления данных и методы их обработки; разработка новых методов и алгоритмов);

4) построение функциональной схемы экспертной системы (ЭС); разработка алгоритмов и методов взаимодействия функциональных блоков;

5) реализация функционала ЭС (выбор языка программирования на основе сравнительного анализа возможностей по работе с графами Python, C++, MATLAB и других; оценка возможности и целесообразности аппаратной реализации части функционала; программирование);

6) тестирование ЭС и анализ результатов.

Предполагается применение математических методов анализа кардиоинтервалов, которые делятся на три больших класса:

1) исследование общей вариабельности (статистические методы или временной анализ);

2) исследование периодических составляющих ВРС (частотный анализ);

3) исследование внутренней организации динамического ряда кардиоинтервалов (автокорреляционный анализ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый проект находится на начальном этапе разработки, но практическая полезность имеющейся инновационной составляющей и применимость результатов работы для повышения эффективности диагностики и прогнозирования динамики сердечно-сосудистых состояний человека очевидна и несомненна.

Научная новизна проекта:

1) создание модели сердечно-сосудистой динамики с представлением ее в виде графа;
2) создание методики получения новых знаний;
3) создание методики интеграции новых знаний в модель (самообучаемость).

Практическая значимость исследования:

1) функциональная схема ЭС;
2) программная реализация алгоритмов взаимодействия функциональных блоков ЭС;
3) программная реализация алгоритмов по выявлению новых знаний из данных.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Вариабельность ритма сердца: применение в кардиологии. / В.А. Снежицкий [и др.]; под общ. ред. В.А. Снежицкого. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 212 с.
2. Р. Баевский, А. Черникова. Анализ вариабельности сердечного ритма: физиологические основы и основные методы проведения. Cardiometry; Выпуск 10; Май 2017; с. 66 – 76.
3. ЭКГ высокого разрешения: от действительного к возможному. Латфуллин И.А. и др., Российский кардиологический журнал № 2 (82) / 2010, с. 29 – 34.
4. Гриневич А. А., Чемерис Н. К. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма на основе метода Гильберта-Хуанга. Доклады Российской академии наук. Науки о жизни, 2023, Т. 511, № 1, стр. 395-398.
5. Москаленко А.В., Махортых С.А. К вопросу о спектральном анализе регуляции основного ритма сердца. Доклады Международной конференции “Математическая биология и биоинформатика”. Том 9. Пущино: ИМПБ РАН, 2022. Статья № e41.
6. Российская Федерация. Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. № 8.
7. Российская Федерация. Об учреждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 апреля 2021 г. № 404н.
8. Бичурин Д.Р. Сердечно-сосудистые заболевания. Региональный аспект / Д.Р. Бичурин, О.В. Атмайкина, О.А. Черепанова // Международный научно-исследовательский журнал]. — 2023. — №8 (134).
9. Захаров С. М., Знайко Г. Г. Спектральный анализ электрокардиосигналов. Вопросы радиоэлектроники. 2017. № 3. с.110 – 115.
10. Сергейчик О. И. Модели и алгоритмы спектрального анализа обработки кардиологических временных рядов: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук; Институт проблем освоения Севера СО РАН; Тюменский кардиологический центр. – Тюмень, 2007. – 23 с.

ВНЕДРЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В РУТИННУЮ ПРАКТИКУ ВРАЧЕЙ-ЭНДОСКОПИСТОВ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Лозовая В.В.[1], Гусарова О.А.[1]

1. Врач-эндоскопист.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В последние десятилетия благодаря усовершенствованию медицинского оборудования и методов инструментальной диагностики, а также быстрому технологическому прогрессу в сфере информационных технологий, отмечается тенденция к разработке и внедрению в медицинскую практику методов искусственного интеллекта (ИИ), позволяющих снизить риски врачебных ошибок. В настоящее время методы ИИ наиболее широко применяются в рентгенологической практике, и не распространены в эндоскопической диагностике, позволяющей выявлять новообразования верхних и нижних отделов ЖКТ, в том числе злокачественных неоплазий, на разных стадиях опухолевого процесса.

Современные тенденции развития здравоохранения направлены на выявление злокачественных новообразований любой локализации на ранних стадиях опухолевого процесса, своевременная диагностика и лечение которых приводит к увеличению продолжительности и качества жизни больных, снижению количество крупных хирургических вмешательств и экономических затрат, направленных на оказание медицинской помощи.

В настоящее время, согласно данным Российского и международного канцерорегистра, наиболее распространенными локализациями злокачественных опухолей являются рак молочной железы, рак легких и рак толстой и прямой кишки. Инструментальная диагностика – УЗИ, флюорография, компьютерная томография (КТ), направленная на выявление рака молочной железы и рака легких, уже являются одними из основных этапов ежегодной диспансеризации населения, а диагностика колоректального рака (КРР) – нет, что обусловлено особенностями подготовки к эндоскопическому исследованию и, соответственно, нежеланием пациента очищения толстой кишки, качеством очищения толстой кишки, болезненностью манипуляции и другими факторами.

Одной из основных проблем своевременной диагностики КРР в группе пациентов решившихся на проведение исследования является врачебная ошибка, проявляющаяся в виде пропуска неоплазий, размерами до 10 мм, и полной уверенности пациента в отсутствии злокачественно процесса и, соответственно повторному обращению к врачу только в случае появления жалоб, возникающих лишь на распространенных стадиях опухолевого процесса. Важность диагностики неоплазий, размерами от 1 мм и более, лежит в основе патогенеза развития злокачественных опухолей, развивающихся по механизму «аденома-карцинома», при котором опухоль развивается из аденоматозных образований толстой кишки, своевременная эндоскопическое обнаружение и удаление которых позволяет снизить заболеваемость и смертность от КРР. Ввиду малых размеров образований, особенностей локализации, опыта врача-эндоскописта пропустить данные неоплазии во время проведения эндоскопического исследования достаточно просто, в связи с чем внедрение технологий

ИИ, направленных на выявление данных неоплазий, может существенно повысить уровень обнаружения эпителиальных образований и ранних форма КРР.

Результаты последних зарубежных исследований показали, что ИИ-системы высокого уровня могут значительно улучшить читаемость медицинских изображений и помочь врачам принимать более точные диагностические и терапевтические решения.

Цель проекта. Уменьшить риск врачебной ошибки и снизить себестоимость персонализированного лечения онкологических заболеваний за счет улучшения ранней диагностики эпителиальных образований и ранних форм колоректального рака на основании внедрения в рутинную практику медицинских учреждений эндоскопического оборудования фирмы Fujifilm с системой ИИ- CAD EYE.

Задачи исследования:

1. Изучить результаты научных исследований, направленных на изучение эффективности применения искусственного интеллекта (ИИ) в эндоскопической практике.

2. Сравнить диагностическую ценность результатов эндоскопической диагностики пациентов при проведении стандартной толстокишечной эндоскопии и исследования с применением технологии ИИ.

3. Оценить экономические результаты оперативных вмешательств, выполненных открытым, и робот-ассистированным доступом в лечении КРР.

4. Оценить экономические результаты оперативных эндоскопических вмешательств методами эндоскопической резекции слизистой оболочки (ЭРС) и ЭРС с диссекцией в подслизистом слое в лечении ранних форм КРР.

5. Провести анализ комплексной стоимости хирургических вмешательств пациентов с КРР, подвергшихся эндоскопическому, открытому и робот-ассистированному методам лечения.

Научная новизна. В исследовании впервые будет изучена диагностическая эффективность и значимость ИИ в эндоскопической диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований толстой кишки на оборудовании фирмы Fujifilm с использованием системы ИИ CAD EYE.

Колоректальный рак (КРР) является одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака, в 2020 году в мире зарегистрировано около 1,93 миллиона новых случаев КРР. В России на долю КРР приходится 11,5% среди все случаев злокачественного поражения, занимающий третье место в структуре заболеваемости как среди мужского населения — 13,0%, так и женского — 13,2%.

Несмотря на то, что за последние десятилетия отмечается неуклонная тенденция к увеличению 5-летней выживаемости пациентов с КРР до 65%, что, вероятнее всего, обусловлено улучшением качества диагностики и лечения данной группы неоплазий, КРР по-прежнему занимает второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований [1-7].

К основным факторам риска развития КРР относят курение, ожирение, неправильный (нездоровый) образ жизни, мужской пол, отягощенный семейный анамнез, генетические факторы, неблагоприятные условия работы и пр. [8-11].

Основными методами диагностики КРР являются лабораторные исследования — тест на скрытую кровь в кале, комплексное эндоскопическое исследование, лучевые методы диагностики, патоморфологическое исследование и др. Для выявления предопухолевой патологии и ранних форм рака толстой кишки наиболее эффективным методом диагностики является толстокишечная эндоскопия, позволяющая детально оценивать состояние слизистой оболочки толстой кишки и выявлять неоплазии, размерами от 1 мм в диаметре. Качество

эндоскопической диагностики неоплазий толстой кишки зависит от опыта врача-эндоскописта, выполняющего исследование, а также от качества подготовки пациента к исследованию.

В связи с патогенезом развития КРР, медленным прогрессированием предшественников опухолевого процесса в КРР — аденом, зубчатых поражений, качество проведенного эндоскопического исследования оценивается по показателю количества выявленных аденоматозных образований (ADR) в толстой кишке: процент пациентов, перенесших колоноскопию с резецированной по крайней мере одной аденомой, в настоящее время считается наиболее важным показателем качества, коррелирующим с частотой интервального колоректального рака (определяемого как колоректальный рак, диагностированный в течение 60 месяцев после отрицательного скрининга колоноскопии) в то время, как субоптимальный уровень выявления аденом толстой кишки связывают со значительным увеличением риска заболеваемости КРР даже после проведения колоноскопии [12-16].

В недавнем систематическом обзоре с метаанализом сообщалось, что около 25% новообразований колоректальной локализации пропускаются при проведении скрининговой колоноскопии, что может быть обусловлено малыми размерами образований, малодоступными для визуализации изменениями архитектоники и цвета поверхности неоплазии относительно неизмененной слизистой оболочки, особенностями локализации образований за гаустрами, в слепых участках, некачественной подготовкой к исследованию, малым опытом врача-эндоскописта. Несколько экспериментальных исследований показали увеличение количества выявленных неоплазий толстой кишки у одного и того же пациента при внимательном осмотре слизистой оболочки двумя медицинскими работниками одновременно — врачами-эндоскопистами, врачом-эндоскопистом и врачом-ординатором, врачом-эндоскопистом и медицинской сестрой [17-19].

Техническое усовершенствование эндоскопического оборудования, появление новых уточняющих режимов эндоскопической диагностики, в частности, узкоспектральной визуализации, позволили повысить контрастность изображения слизистой оболочки и неопластических изменений толстой кишки, тем самым, улучшить частоту обнаружения аденом. Однако наличие современного эндоскопического оборудования не позволяет исключить риск пропуска новообразований толстой кишки как у начинающих врачей-эндоскопистов, так и у давно практикующих докторов, что является основанием для внедрения технологий ИИ, направленных на выявление и проведение дифференциальной диагностики выявленных изменений толстой кишки [20-22].

Применение ИИ в медицинской практике осуществляется по двум направлениям — виртуальное и физическое. Машинное обучение (ML) является важной подотраслью ИИ. В эндоскопической области использовались два основных метода машинного обучения — ручные знания и глубокое обучение. Ручные знания представляет собой первую попытку развития ИИ, характеризующегося предварительным набором правил, описывающих знания в четко определенной области. К сожалению, эта система не имеет возможности динамически улучшать свой алгоритм («учиться»), демонстрируя плохие способности в условиях неопределенности. Глубокое обучение можно рассматривать как эволюцию знаний, полученных вручную. В частности, этот метод использует сверточную нейронную сеть (CNN), которая автоматически извлекает определенные признаки из данных без вмешательства человека после адекватного обучения с очень большим количеством обучающих выборок. Эти большие искусственные сверточные нейронные сети повышают способность «думать» и «учиться» и улучшают производительность пропорционально глубине сети. Для этой цели глубокое обучение приводит в движение нейронные связи, чтобы повысить их производительность за счет непрерывного обучения. Эта сеть характеризуется слоем

входных узлов, соединенных многочисленными внутренними узлами, организованными на разных уровнях [23-25].

Применение ИИ в скрининге КРР может повысить уровень ранней диагностики и, таким образом, значительно снизить заболеваемость и смертность среди пациентов. Биоинформационные инструменты, встроенные в ИИ, могут определять эпителиальные образования, пропущенные при осмотре врачом-эндоскопистом, а также осуществлять предварительную патоморфологическую верификацию данных неоплазий, тем самым, повышать эффективность исследования, снижать рабочую нагрузку на врачей-патоморфологов и уменьшать частоту ошибочных и пропущенных диагнозов.

Машинное обучение, широко применяемое в распознавании изображений ИИ, может значительно улучшить читаемость медицинских изображений, уменьшить эмпирические ошибки, объективно предоставить надежные и всесторонние рекомендации и помочь врачам-эндоскопистам принимать более точные клинические решения.

Искусственный интеллект в колоноскопии. О первоначальном опыте использования систем автоматизированного обнаружения неоплазий толстой кишки сообщалось в начале 2000-х годов [26-28]. Однако эти системы были разработаны с использованием алгоритмов ручной работы, ограниченных в реальном применении на практике из-за низкой специфичности и низкой чувствительности в сочетании с длительным временем обработки. Недавно были разработаны алгоритмы, призванные помочь в обнаружении эпителиальных образований толстой кишки. Исследователи использовали системы компьютерной поддержки распознавания (CADe) и искусственный интеллект на основе алгоритмов глубокого обучения (DL), чтобы улучшить скорость и точность клинического распознавания КРР и снизить количество пропущенных очагов [23]. Показатель обнаружения аденом (ADR) является надежным показателем обнаружения КРР. Более высокий ADR часто связан с более низкой заболеваемостью и смертностью у пациентов с КРР [29]. Комбинация искусственного интеллекта и колоноскопии может эффективно повысить ADR. Она не только снижает риск развития КРР, но и достигает цели точной резекции, избегая излишних нагрузок на клиническую работу. Система искусственного интеллекта на основе алгоритма YOLOV3 использовалась для обнаружения полипов в режиме реального времени через носителей информации. Она может достичь отличного эффекта за короткое время, экономична и доступна, что делает ее подходящей для массового распространения в малоразвитых районах [30]. Некоторые аденомы и полипы, обнаруженные системой CADe в режиме реального времени, являются крайне маленькими. Такие эпителиальные образования также легко могут быть пропущены врачами-эндоскопистами при проведении стандартной колоноскопии. Большое количество исследований подтверждают эффективность ИИ-ассистированной колоноскопии в диагностике КРР. Некоторые методы оптической биопсии, которые позволяют получать изображения в режиме реального времени, также показали большой потенциал в медицинских приложениях [31, 32]. Еще одним широко признанным показателем качественной колоноскопии является показатель пропущенных аденом (AMR), который отражает разницу между очагами, обнаруженными при последующих колоноскопиях. Kamba и др. разработали систему, использующую алгоритм сверточных нейронных сетей (CNN) для помощи в обнаружении AMR. Результат показал, что AMR в группе, помощь которой предоставлялась системой CADe, составляла 22,9%, что было меньше, чем в группе с классической колоноскопией. В то же время, разница в показателе ADR между двумя группами составила всего 10,9%. Эти результаты показали, что с помощью ИИ удалось существенно снизить AMR. Показатель AMR является более чувствительным в обнаружении очагов, чем показатели ADR [23].

Кроме того, при проведении эндоскопического исследования необходимо определять не только предопухолевую патологию или ранний рак толстой кишки, но и доброкачественные новообразований для уменьшения ненужного удаления неопухолевых поражений и снижения экономических затрат.

Уточняющие методы эндоскопической диагностики — увеличительная эндоскопия, хромоэндоскопия, конфокальная лазерная эндомикроскопия и аутофлуоресцентнуя эндоскопия, могут быть интергированы в систему ИИ и лежать в основе усовершенствования эндоскопической диагностики в будущем [33].

Так, ранее для классификации эпителиальных образований толстой кишки в Японии использовали систему, основанную на особенностях архитектоники ямочного и сосудистого рисунков, доступных для осмотра в режиме узкоспектральной визуализации (NBI). По мере прогрессирования эндоскопического оборудования, внедрения новых технологий стало возможным применение не только режимов узкоспектральной визуализации, но и увеличительной эндоскопии, позволяющей более детально и точно определить признаки, характерные для различных морфологических вариантов неоплазий [34]. Комбинируя NBI с увеличительной эндоскопией, Gonai и соавторы рассчитали разницу между плотностью микрососудов в колоректальных поражениях, что было использовано в качестве дифференциальной точки для диагностики КРР и аденомы [35]. В том же году в США был разработан алгоритм CADx для дифференциации опухолевых и неопухолевых полипов на основе зондовой конфокальной лазерной эндоскопии, чувствительность и специфичности диагностики которых составили более 90% [36]. Данные уточняющие методы эндоскопической диагностики могут быть интегрированы в систему ИИ и, тем самым, повышать частоту выявления предопухолевой и ранней опухолевой патологии толстой кишки.

Экономические преимущества. Предварительное исследование Mori и соавторы, посвященное внедрению CADx, продемонстрировало потенциально резкое снижение экономических затрат, направленных на проведение толстокишечной эндоскопии [37]. В частности, использование ИИ может сэкономить 119, 52, 34 и 125 долларов за колоноскопию и до 149,2 миллиона долларов, 12,4 миллиона долларов, 1,1 миллиона долларов и 85,2 миллиона долларов от ежегодного возмещения расходов на колоноскопию, проводимую в рамках государственного медицинского страхования в Японии, Англии, Норвегии и Соединенных Штатах соответственно.

При анализе экономической эффективности по внедрению CADe в скрининговую колоноскопию в условиях США было отмечено относительное снижение заболеваемости и смертности от КРР на 4,8% и 3,6% соответственно, финансовая экономия составила. 57 долларов США на человека. Прогнозируя будущие внедрение ИИ в практику врачей-эндоскопистов в США предотвратит более 7000 случаев развития КРР и более 2000 смертей от КРР с ежегодной экономией почти 300 миллионов долларов [38].

Пути достижения целей. Оснащение многопрофильных медицинских учреждений, в том числе в отдаленных регионов, эндоскопическим оборудованием фирмы Fujifilm с системой искусственного интеллекта CAD EYE для оценки эффективности диагностики предопухолевой и опухолевой патологии толстой кишки, а также уровня профессионализма врачей-эндоскопистов.

Формы и методы решения задач.

1. Оценка результатов качества колоноскопии «до» и «после» внедрения эндоскопического оборудования фирмы Fujifilm с системой искусственного интеллекта CAD EYE, на основании статистических результатов — количество выявленных случаев предопухолевой и ранней опухолевой патологии.

2. Сравнение эффективности качества выполнения колоноскопии врачами-эндоскопистами на основании результатов персонализированного выявления новообразований толстой кишки «до» внедрения оборудования фирмы Fujifilm с системой искусственного интеллекта CAD EYE и «после».

3. Статистический анализ экономической эффективности эндоскопической диагностики и лечения пациентов с предопухолевой и ранней опухолевой патологией в сравнении с лечением пациентов с распространенными стадиями опухолевого процесса путем оценки экономических затрат каждого медицинского учреждения с эндоскопическим оборудованием фирмы Fujifilm.

4. Анализ данных канцерорегистра в сравнении с данными прошлых лет, до внедрения ИИ в эндоскопическую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение технологий ИИ в эндоскопическую практику в кратчайшие сроки позволит проанализировать эффективность применения ИИ в медицинской практике на основании статистического анализа новых выявленных случаев предопухолевой и ранней опухолевой патологии. Данные позволят объективно оценить значение ИИ в ранней диагностике неоплазий толстой кишки, экономическую эффективность эндоскопических методов лечения КРР в сравнении с хирургическими и лекарственными методами.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424.
2. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2018. / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA: a cancer journal for clinicians. – 2018. – Vol. 68, № 1. – P. 7–30.
3. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. / M. Arnold, M.S. Sierra, M. Laversanne [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 683–691.
4. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. / F. Ciardiello, D. Ciardiello, G. Martini [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians. – 2022. – Vol. 72, № 4. – P. 372–401.
5. Immunotherapy in colorectal cancer: Rationale, challenges and potential. / K. Ganesh, Z.K. Stadler, A. Cercek [et al.] // Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – Vol. 16, № 6. – P. 361–375.
6. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. / S. Kijima, T. Sasaki, K. Nagata [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 45. – P. 16964–16975.
7. Zhang, Y. The current status of treatment for colorectal cancer in China: A systematic review. / Y. Zhang, Z. Chen, J. Li // Medicine. – 2017. – Vol. 96, № 40. – P. e8242.
8. Colorectal cancer. / E. Dekker, P.J. Tanis, J.L.A. Values [et al.] // Lancet (London, England). – 2019. – Vol. 394, № 10207. – P. 1467–1480.
9. Early colorectal cancer: Diagnosis, treatment and survivorship care. / G. Buccafusca, I. Proserpio, A.C. Tralongo [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2019. – Vol. 136. – P. 20–30.
10. Colorectal cancer. / E.J. Kuipers, W.M. Grady, D. Lieberman [et al.] // Nature Reviews. Disease Primers. – 2015. – Vol. 1. – P. 15065.

11. Thanikachalam, K. Colorectal Cancer and Nutrition. / K. Thanikachalam, G. Khan // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 164.
12. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. / M.F. Kaminski, J. Regula, E. Kraszewska [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 362, № 19. – P. 1795–1803.
13. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. / D.A. Corley, C.D. Jensen, A.R. Marks [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370, № 14. – P. 1298–1306.
14. Colorectal cancers soon after colonoscopy: A pooled multicohort analysis. / D.J. Robertson, D.A. Lieberman, S.J. Winawer [et al.] // Gut. – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 949–956.
15. Anderson, R. Causes of Post-Colonoscopy Colorectal Cancers Based on World Endoscopy Organization System of Analysis. / R. Anderson, N.E. Burr, R. Valori // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 158, № 5. – P. 1287- 1299.e2.
16. Variability in adenoma detection rate in control groups of randomized colonoscopy trials: A systematic review and meta-analysis. / C. Hassan, D. Piovani, M. Spadaccini [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2023. – Vol. 97, № 2. – P. 212- 225.e7.
17. Nurse observation during colonoscopy increases polyp detection: A randomized prospective study. / H.R. Aslanian, F.K. Shieh, F.W. Chan [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 108, № 2. – P. 166–172.
18. Participation by experienced endoscopy nurses increases the detection rate of colon polyps during a screening colonoscopy: A multicenter, prospective, randomized study. / C.K. Lee, D.I. Park, S.-H. Lee [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2011. – Vol. 74, № 5. – P. 1094–1102.
19. Trainee participation is associated with increased small adenoma detection. / A.M. Buchner, M.W. Shahid, M.G. Heckman [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2011. – Vol. 73, № 6. – P. 1223–1231.
20. Artificial intelligence technologies for the detection of colorectal lesions: The future is now. / S. Attardo, V.T. Chandrasekar, M. Spadaccini [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 26, № 37. – P. 5606–5616.
21. Use of artificial intelligence in improving adenoma detection rate during colonoscopy: Might both endoscopists and pathologists be further helped. / E. Sinagra, M. Badalamenti, M. Maida [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 26, № 39. – P. 5911–5918.
22. Enhanced endoscopic ultrasound imaging for pancreatic lesions: The road to artificial intelligence. / M. Spadaccini, G. Koleth, J. Emmanuel [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2022. – Vol. 28, № 29. – P. 3814–3824.
23. Reducing adenoma miss rate of colonoscopy assisted by artificial intelligence: A multicenter randomized controlled trial. / S. Kamba, N. Tamai, I. Saitoh [et al.] // Journal of Gastroenterology. – 2021. – Vol. 56, № 8. – P. 746–757.
24. Hamet, P. Artificial intelligence in medicine. / P. Hamet, J. Tremblay // Metabolism: Clinical and Experimental. – 2017. – Vol. 69S. – P. S36–S40.
25. Muehlematter, U.J. Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe (2015-20): A comparative analysis. / U.J. Muehlematter, P. Daniore, K.N. Vokinger // The Lancet. Digital Health. – 2021. – Vol. 3, № 3. – P. e195–e203.
26. 26. Computer-aided tumor detection in endoscopic video using color wavelet features. / S.A. Karkanis, D.K. Iakovidis, D.E. Maroulis [et al.] // IEEE transactions on information

technology in biomedicine: A publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 141–152.
27. Maroulis, D.E. CoLD: A versatile detection system for colorectal lesions in endoscopy video-frames. / D.E. Maroulis, D.K. Iakovidis, S.A. Karkanis, D.A. Karras // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 2003. – Vol. 70, № 2. – P. 151–166.
28. Symmetric curvature patterns for colonic polyp detection. / A. Jerebko, S. Lakare, P. Cathier [et al.] // Medical image computing and computer-assisted intervention: MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. – 2006. – Vol. 9, № Pt 2. – P. 169–176.
29. Increased Rate of Adenoma Detection Associates with Reduced Risk of Colorectal Cancer and Death. / M.F. Kaminski, P. Wieszczy, M. Rupinski [et al.] // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 153, № 1. – P. 98–105.
30. Artificial intelligence and polyp detection in colonoscopy: Use of a single neural network to achieve rapid polyp localization for clinical use. / J.W. Li, T. Chia, K.M. Fock [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2021. – Vol. 36, № 12. – P. 3298–3307.
31. Real-time differentiation of adenomatous and hyperplastic diminutive colorectal polyps during analysis of unaltered videos of standard colonoscopy using a deep learning model. / M.F. Byrne, N. Chapados, F. Soudan [et al.] // Gut. – 2019. – Vol. 68, № 1. – P. 94–100.
32. Artificial Intelligence-Assisted Colonoscopy for Detection of Colon Polyps: A Prospective, Randomized Cohort Study. / Y. Luo, Y. Zhang, M. Liu [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. – 2021. – Vol. 25, № 8. – P. 2011–2018.
33. Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis and Treatment. A New Era. / A. Mitsala, C. Tsalikidis, M. Pitiakoudis [et al.] // Current Oncology (Toronto, Ont.). – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 1581–1607.
34. Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. / M. Iwatate, Y. Sano, S. Tanaka [et al.] // Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. – 2018. – Vol. 30, № 5. – P. 642–651.
35. Microvascular density under magnifying narrow-band imaging endoscopy in colorectal epithelial neoplasms. / T. Gonai, K. Kawasaki, S. Nakamura [et al.] // Intestinal Research. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 107–114.
36. Computer-assisted assessment of colonic polyp histopathology using probe-based confocal laser endomicroscopy. / P. Taunk, C.D. Atkinson, D. Lichtenstein[et al.] // International Journal of Colorectal Disease. – 2019. – Vol. 34, № 12. – P. 2043–2051.
37. Cost savings in colonoscopy with artificial intelligence-aided polyp diagnosis: An add-on analysis of a clinical trial (with video). / Y. Mori, S.-E. Kudo, J.E. East [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 905- 911.e1.
38. Cost-effectiveness of artificial intelligence for screening colonoscopy: A modelling study. / M. Areia, Y. Mori, L. Correale [et al.] // The Lancet. Digital Health. – 2022. – Vol. 4, № 6. – P. e436–e444.

РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА (ИИ) В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕННЫХ АПИКАЛЬНЫХ И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ПО ДАННЫМ КТ- ИССЛЕДОВАНИЯ

Организации: Общероссийская общественная организация «Российское Общество колоректальных хирургов» (РОКХ), Клиника колопроктологии и миниинвазивной хирургии на базе УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Проектная команда: Медкова Ю.С.[1], Царев Д.А.[2], Киценко Ю.Е.[3], Тян А.С.[4]

1. Кандидат медицинских наук, врач-хирург, колопроктолог, онколог, руководитель Молодежного Совета РОКХ «Колопроктология будущего»;

2. Врач-хирург, ординатор 2-ого года по специальности «Колопроктология»;

3. Кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог, технический директор Российского Общество колоректальных хирургов;

4. Врач-рентгенолог.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак, и, в частности, рак ободочной кишки – это один из наиболее часто диагностируемых видов рака во всем мире; является второй по распространенности злокачественной опухолью и третьей ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. Поражение регионарных лимфоузлов играет ключевую роль в выживаемости после хирургического лечения и в определении адекватного адъювантного лечения. В клинической практике встречаются случаи недооценки опухолевого метастазирования в регионарные лимфатические узлы, что влечет за собой неверную тактику оказания онкологической помощи. Например, в случае определения воспалительных регионарных лимфатических узлов как пораженных, пациенту с высокой долей вероятности будет назначена неоадъювантная химиотерапия вместо необходимого хирургического лечения. Компьютерная томография (КТ) на предоперационном этапе стала золотым стандартом в стадировании рака ободочной кишки в отношении диагностики поражения регионарных лимфоузлов. Однако точность данной диагностики, согласно КТ, зависит от множества факторов, таких как производительность и качество используемого оборудования, стандартизованные протоколы визуализации, опыт врача-рентгенолога и индивидуальные особенности пациента (вариабельность сосудистой архитектоники, размеры и локализация опухоли). В опубликованных исследованиях сообщается о 70% точности диагностики метастазов в лимфатические узлы при КТ с использованием стандартных критериев [2]. Таким образом, у трети пациентов происходит расхождение клинического и патоморфологического диагнозов. Необходимость поиска вспомогательных технологий для улучшения точности предоперационной диагностики колоректального рака является важным направлением научных исследований.

За последнее десятилетие, в соответствии с бурным развитием информационных технологий, искусственный интеллект (ИИ) добился значительных успехов и в области медици-

ны. ИИ может помочь в интерпретации данных, потенциально снижая частоту расхождения диагнозов и увеличивая чувствительность методов диагностики. Различные исследования продемонстрировали, что высокоуровневые вспомогательные диагностические системы на основе ИИ способны точно дифференцировать метастатические и воспалительные лимфатические узлы у пациентов с раком ободочной кишки с тенденцией к более достоверной оценке по сравнению с заключением врача-радиолога, однако исследования в данном вопросе неоднородны и малочисленны [3,4,5]. Использование ИИ может стать полезным вспомогательным методом предоперационного стадирования рака ободочной кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение инновационных технологий в медицине является приоритетным направлением современных научных исследований. Необходимость улучшения качества медицинской помощи за счет увеличения точности и скорости диагностических методов – одна из важнейших задач, стоящих перед молодыми учеными. Учитывая распространенность рака ободочной кишки и различия в выживаемости пациентов в зависимости от стадии заболевания, постановка точного клинического диагноза на дооперационном этапе значительно улучшит выживаемость пациентов, страдающих раком ободочной кишки. Искусственный интеллект в этом отношении может стать незаменимым помощником для врачей-радиологов, онкологов и хирургов в определении тактики лечения данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492.
2. Fernandez LM, Parlade AJ, Wasser EJ, Dasilva G, de Azevedo RU, Ortega CD, et al. How reliable is CT scan in staging right Colon Cancer? Dis Colon Rectum. 2019;62(8):960–.https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001387.
3. Ding L, Liu GW, Zhao BC, Zhou YP, Li S, Zhang ZD, et al. Artificial intelligence system of faster region-based convolutional neural network surpassing senior radiologists in evaluation of metastatic lymph nodes of rectal cancer. Chin Med J. 2019;132(4):379-87.
4. Yin Z, Yao C, Zhang L, Qi S. Application of artificial intelligence in diagnosis and treatment of colorectal cancer: A novel Prospect. Front Med (Lausanne). 2023 Mar 8;10:1128084. doi: 10.3389/fmed.2023.1128084. PMID: 36968824; PMCID: PMC10030915.
5. Bedrikovetski S, Dudi-Venkata NN, Kroon HM, Seow W, Vather R, Carneiro G, Moore JW, Sammour T. Artificial intelligence for pre-operative lymph node staging in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2021 Sep 26;21(1):1058. doi: 10.1186/s12885-021-08773-w. PMID: 34565338; PMCID: PMC8474828.

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА (ИИ) В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ МР-ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Организации: Общероссийская общественная организация «Российское Общество колоректальных хирургов» (РОКХ), Клиника колопроктологии и миниинвазивной хирургии на базе УКБ№ 2 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра хирургии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Проектная команда: Медкова Ю.С.[1], Царев Д.А.[2], Киценко Ю.Е.[3], Тян А.С.[4]

1. Кандидат медицинских наук, врач-хирург, колопроктолог, онколог, руководитель Молодежного Совета РОКХ «Колопроктология будущего»;

2. Врач-хирург, ординатор 2-ого года по специальности «Колопроктология»;

3. Кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог, технический директор Российского Общество колоректальных хирургов;

4. Врач-рентгенолог.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является одной из ведущих причин летальности от онкологических заболеваний в мире [1]. Наиболее частой локализацией гематогенного метастазирования колоректального рака является печень [2]. На сегодняшний день при наличии резектабельных метастазов методом выбора является радикальное хирургическое лечение в объеме резекции печени [3]. В последние годы стало возможным выполнение атипичных резекций печени с прецизионным удалением метастазов благодаря использованию интраоперационной ультразвуковой навигации как по поводу первичного метастатического поражения, так и по поводу рецидивных очагов [4]. Точная и ранняя диагностика всех внутрипеченочных поражений до хирургического вмешательства необходима для планирования оптимального онкологического лечения [5,6]. Несмотря на прогресс технологий в области развития точности лучевых исследований, чувствительность применяемых методов диагностики метастазов колоректального рака в печень по-прежнему остается относительно низкой. “Золотым стандартом” в диагностике поражений печени является выполнение МРТ-исследования с гепатотропным контрастированием. Следует подчеркнуть, что наиболее сложную клиническую картину представляют микрометастазы печени (ММП), которые не выявляются при стандартных рентгенологических исследованиях, становясь очевидными лишь в более поздние сроки [7,8]. Таким образом, более ранняя и точная диагностика ММП может обеспечить более адекватные стратегии лечения, что предполагает более результативное оказание помощи. В настоящее время врачи-радиологи субъективно оценивают данные МРТ для выявления, стадирования и мониторинга заболеваний. Однако, применение искусственного интеллекта (ИИ) в интерпретации МР-данных может объективно оценить данные визуализации и позволить значительно увеличить точность предоперационной МР-диагностики. В некоторых исследованиях уже изучались расчетные модели для более раннего выявления метастазов в печени, но они ограничивались методами машинного обучения в условиях короткого периода наблюдения [9,10]. Эти исследования показали,

что наиболее важным ограничением ИИ и машинного обучения является необходимость загрузки большого количества данных исследований для достижения удовлетворительных показателей чувствительности и специфичности [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие вспомогательных технологий для лечения онкологических пациентов является одним из приоритетных направлений современной науки. Необходимость создания нейросетей для улучшения точности предоперационной диагностики социально значимых заболеваний способно значительно улучшить выживаемость пациентов и качество медицинской помощи. Совместная работа врачей-клиницистов, диагностов, патоморфологов и технических специалистов позволит создать уникальную вспомогательную программу, позволяющую более точно установить диагноз у пациентов, страдающих метастатическим поражением печени при колоректальном раке, на дооперационном этапе.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492.
2. Valderrama-Treviño AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. Euroasian J Hepatogastroenterol. 2017 Jul-Dec;7(2):166-175. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1241. Epub 2017 Sep 29. PMID: 29201802; PMCID: PMC5670263.
3. Ceccarelli, G.; Rocca, A.; De Rosa, M.; Fontani, A.; Ermili, F.; Andolfi, E.; Bugiantella, W.; Levi Sandri, G.B. Minimally invasive robotic-assisted combined colorectal and liver excision surgery: Feasibility, safety and surgical technique in a pilot series. Updates Surg. 2021, 73, 1015–1022.
4. Torzilli, G.; Montorsi, M.; Donadon, M.; Palmisano, A.; Del Fabbro, D.; Gambetti, A.; Olivari, N.; Makuuchi, M. "Radical but conservative" is the main goal for ultrasonography-guided liver resection: Prospective validation of this approach. J. Am. Coll. Surg. 2005, 201, 517–528.
5. Haggar, F.A.; Boushey, R.P. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin. Colon Rectal Surg. 2009, 22, 191–197.
6. Scharitzer, M.; Ba-Ssalamah, A.; Ringl, H.; Kölblinger, C.; Grünberger, T.; Weber, M.; Schima, W. Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: Comparison between gadoxetic acid-enhanced 3.0-T MRI and contrast-enhanced MDCT with histopathological correlation. Eur. Radiol. 2013, 23, 2187–2196.
7. Lee, S.J.; Zea, R.; Kim, D.H.; Lubner, M.G.; Deming, D.A.; Pickhardt, P.J. CT texture features of liver parenchyma for predicting development of metastatic disease and overall survival in patients with colorectal cancer. Eur. Radiol. 2018, 28, 1520–1528.
8. Fiz, F.; Viganò, L.; Gennaro, N.; Costa, G.; La Bella, L.; Boichuk, A.; Cavinato, L.; Sollini, M.; Politi, L.S.; Chiti, A.; et al. Radiomics of Liver Metastases: A Systematic Review. Cancers 2020, 12, 2881.
9. Rao, S.X.; Lambregts, D.M.; Schnerr, R.S.; van Ommen, W.; van Nijnatten, T.J.; Martens, M.H.; Heijnen, L.A.; Backes, W.H.; Verhoef, C.; Zeng, M.S.; et al. Whole-liver CT texture analysis in colorectal cancer: Does the presence of liver metastases affect the texture of the remaining liver? United Eur. Gastroenterol. J. 2014, 2, 530–538.

10. Taghavi, M.; Trebeschi, S.; Simões, R.; Meek, D.B.; Beckers, R.C.J.; Lambregts, D.M.J.; Verhoef, C.; Houwers, J.B.; van der Heide, U.A.; Beets-Tan, R.G.H.; et al. Machine learning-based analysis of CT radiomics model for prediction of colorectal metachronous liver metastases. Abdom. Radiol. 2021, 46, 249–256.
11. Reig, B.; Heacock, L.; Geras, K.J.; Moy, L. Machine learning in breast MRI. J. Magn. Reson. Imaging 2020, 52, 998–1018.

ВНУТРИОРГАННОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ РУСЛО СЕЛЕЗЕНКИ: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Организация: Пензенский государственный университет Медицинский институт

Проектная команда: Милтых И.С.[1], Зенин О.К.[2], Горбаченко В.И.[3]

1. Студент;
2. Доктор медицинских наук, профессор;
3. Доктор технических наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

Аннотация.

Селезенка является одним из наиболее важных органов иммунной системы, участвующим в образовании, развитии и функционировании лимфоидных клеток. Удаление селезенки ведет к нарушению многих функций иммунной системы, поэтому актуальной является проблема органосберегающих операций при травматических повреждениях селезенки. Для этого необходимо изучить морфологическую и функциональную организацию внутриорганного артериального русла селезенки (ВАРС), которое обеспечивает кровоснабжение тканей органа. ВАРС имеет древовидную форму и состоит из взаимосвязанных бифуркаций. Бифуркации имеют различные структурные и геометрические характеристики, которые влияют на гемодинамику и перфузию тканей. Целью данного исследования является определение морфометрических и функциональных особенностей различных видов бифуркаций ВАРС у лиц разного пола и возраста.

Материалы и методы. В данном исследовании были изучены характеристики ВАРС 67 человек, умерших от внезапной смерти и случайных причин в возрасте от 21 до 60 лет. Изучение проводилось на коррозионных препаратах, изготовленных по стандартной методике. Для каждого артериального сегмента были измерены диаметр и длина, а также определены параметры, характеризующие структуру и геометрию бифуркаций, такие как номер генерации, уровень ветвления, фактор формы, коэффициент ветвления и коэффициент асимметрии. Для статистического анализа данных использовался язык программирования R. Для моделирования движения крови в бифуркациях использовался программный пакет ANSYS FLUENT Academic 2023 R1 с решением уравнений Навье-Стокса для нестационарного ламинарного течения неньютоновской жидкости с динамической вязкостью, зависящей от сдвиговых напряжений по модели Карро. Для оценки пропускной способности и жесткости бифуркаций использовался программный пакет ANSYS Mechanical ADPL Academic R1. Для нейросетевого моделирования значений диаметров и длин сегментов, составляющих артериальную бифуркацию, на основе данных морфометрии коррозионных препаратов использовалась библиотека Scikit-Learn с построением полносвязной нейронной сети прямого распространения с одним скрытым слоем.

В результате исследования было установлено, что ВАРС человека представляет собой квазифрактальную систему, состоящую из трех видов бифуркаций – открытых (40%), нейтральных (51%) и закрытых (9%). Относительное количество открытых бифуркаций у мужчин (46%) больше, чем у женщин (35%), а нейтральных бифуркаций больше у женщин (55%), чем у мужчин (46%). Закрытые бифуркации распределены примерно равномерно

между полами (8% у мужчин и 10% у женщин). Относительное количество нейтральных бифуркаций увеличивается с ростом уровня деления и номера генерации, а открытых бифуркаций уменьшается. Закрытые бифуркации имеют примерно постоянное значение на всех уровнях деления и генерациях. Пятый уровень деления и второй номер генерации являются ключевой точкой, где относительное количество нейтральных и открытых бифуркаций одинаково. Эта точка может играть важную роль в функционировании ВАРС и служить в качестве морфометрического эталона. Было показано, что различные виды бифуркаций имеют различные морфометрические параметры, такие как фактор формы, коэффициент ветвления и коэффициент асимметрии.

В результате данного исследования разработана нейросетевая модель для определения значений диаметров и длин сегментов, составляющих артериальную бифуркацию. Это в будущем, в клинических условиях, после соответствующих доработок позволит прогнозировать объем и площадь участка селезенки, который обеспечивается кровью данным сосудом и судить об адекватности кровоснабжения. Также возможно создание методики предоперационного моделирования, которая в условиях виртуального эксперимента позволит объективно прогнозировать исход оперативных вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. ВАРС человека представляет собой квазифрактальную систему, состоящую из трех видов бифуркаций – открытых (40%), нейтральных (51%) и закрытых (9%).

2. Относительное количество:

a. открытых бифуркаций в составе ВАРС лиц мужского пола (46%) больше, чем женского (35%), а нейтральных бифуркаций больше в группе женщин (55%), чем мужчин (46%), закрытых бифуркаций у мужчин (8%) меньше, чем у женщин (10%);

b. нейтральных бифуркаций (54%) больше в структуре ВАРС лиц 2-го зрелого возраста, а открытых (38%) и закрытых (8%) меньше, чем у лиц 1-го периода зрелого возраста: 48%, 42% и 10%, соответственно;

c. нейтральных бифуркаций увеличивается, открытых уменьшается, а закрытых практически не меняется с увеличением номера генерации и уровня деления.

3. Наибольшей величиной показателя, характеризующего пропускную способность и наименьшим значением показателя гемодинамического импеданса (сопротивления) обладают открытые бифуркации ВАРС, наименьшей величиной пропускной способности – закрытые и сопротивления, среднее положение в ряду исследуемых значений занимают нейтральные бифуркации. Наибольшей величиной жесткости обладают открытые бифуркации ВАРС, наименьшей – нейтральные, среднее положение в ряду исследуемых значений занимает величина характеризующая жесткость закрытых бифуркаций.

4. Нейросетевое моделирование может применяться для определения значений длин материнских сегментов, составляющих бифуркации ВАРС, расположенных на разных уровнях деления.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Myers, L. Cardiovascular disease research output in WHO priority areas between 2002 and 2011 / L. Myers, S. Mendis // Journal of Epidemiology and Global Health. – 2013. – Vol. 4. –№ 1. – P. 23-28.
2. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика заболеваемости [Электронный ресурс]. – URL: https://rosstat.gov.ru/.

3. Standring, S. Gray's anatomy E-Book: the anatomical basis of clinical practice / S. Standring. – 42th ed. – London: Elsevier Health Sciences, 2021. – 1588 p.
4. Partial splenectomy: Who, when and how. A systematic review of the 2130 published cases/ R. Costi [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2019. – Vol. 54. – № 8. – P. 1527-1538.
5. Surgical anatomy of the human spleen / H.P. Redmond [et al.] // British Journal of Surgery. – 2005. – Vol. 76. – № 2. – P. 198-201.
6. Splenic artery embolisation for portal hypertention in children / P. Kothari [et al.] // African Journal of Paediatric Surgery. – 2010. – Vol. 7. – № 2. – P. 86.
7. Dokoumetzidis, A. A model for transport and dispersion in the circulatory system based on the vascular fractal tree / A. Dokoumetzidis, P. Macheras // Ann. Biomed Eng. – 2003. – Vol. 31. – № 3. – P. 284-293.
8. Dmitriev, A. Conceptional models of the tree-shape arterial bed / A. Dmitriev, Y. Dovgiallo, O. Zenin // Scripta scientifica medica. – 2008. – Vol. 40. – P. 47-49.
9. Морфометрический анализ применимости уравнений Murray C.D. для численного моделирования сосудистых дихотомий почки человека / О.К. Зенин [и др.] // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 170-192.
10. A new dimension in medical education: Virtual reality in anatomy during COVID-19 pandemic / I. Miltykh [et al.] // Clinical Anatomy. – 2023.
11. Kalpana, R. A Study On Principal Branches of Coronary Arteries In Humans / R. Kalpana// Journal of the Anatomical Society of India. – 2003. – Vol. 52. – № 2
12. Ахмедов, В.А. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза / В.А. Ахмедов, А.С. Шевченко, А.С. Исаева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3. – № 1. – С. 57-62.
13. Anatomical variability of kidney arterial vasculature based on zonal and segmental topography / E.S. Kafarov [et al.] // Heliyon. – 2023. – Vol. 9. – № 4. – P. e15315.
14. Особенности гемодинамики в структурно-различных внутриорганных артериальных бифуркациях сердца человека, выявляемые с помощью численного моделирования / О.К. Зенин [и др.] // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 11-31.22
15. Новая полимерная рентгенконтрастная композиция для изготовления коррозионных анатомических препаратов / Э.С. Кафаров [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – Т. 15. – № 4. – С. 121-125.
16. Потапов, В.В. Особенности течения крови в структурно-различных артериальных дихотомиях / В.В. Потапов, О.К. Зенин, А.В. Дмитриев // Университетская клиника. – 2017– Т. 25. – № 4-2. – С. 151-154.
17. Компьютерное моделирование течения крови в структурно-различных артериальных дихотомиях / В.С. Оверко [и др.] // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2017) : сб. статей VI Международной научной конференции. – Пенза: Пензенский государственный университет, 2017. – С. 55-58.
18. Исследование гемодинамики в структурно-различных артериальных дихотомиях сердца / И.С. Милтых [и др.] // Университетская клиника. – 2021. – Т. 40. – № 3. – С. 178-179.
19. Shibeshi, S.S. The Rheology of Blood Flow in a Branched Arterial System / S.S. Shibeshi, W.E. Collins // Applied Rheology. – 2005. – Vol. 15. – № 6. – P. 398-405.
20. Computational fluid dynamic simulation of human carotid artery bifurcation based on anatomy and volumetric blood flow rate measured with magnetic resonance imaging / H.

Gharahi [et al.] // International Journal of Advances in Engineering Sciences and Applied Mathematics. –2016. – Vol. 8. – № 1. – P. 46-60.
21. Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: Steady state simulations / B.M. Johnston [et al.] // Journal of Biomechanics. – 2004. – Vol. 37. – № 5. – P. 709-720.
22. Issa, R.I. Solution of the implicitly discretised fluid flow equations by operator-splitting / R.I. Issa // Journal of Computational Physics. – 1986. – Vol. 62. – № 1. – P. 40-65.
23. Bell, J.B. Second-order projection method for the incompressible navier-stokes equations / J.B. Bell, P. Colella, H.M. Glaz // Journal of Computational Physics. – 1989. – Vol. 283. – P. 257-283.
24. Steele, B.N. Fractal network model for simulating abdominal and lower extremity blood flow during resting and exercise conditions / B.N. Steele, M.S. Olufsen, C.A. Taylor // Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. – 2007. – Vol. 10. – № 1. – P. 39-51.
25. Влияние формы различных по структуре типов артериальных дихотомий почки на их биомеханические свойства / Э.С. Кафаров [и др.] // Морфология. – 2020. – Т. 157. – № 2-3. – С. 96.
26. Влияние структуры основных типов артериальных дихотомий на их биомеханические свойства / Э.С. Кафаров [и др.] // Морфология. – 2020. – Т. 157. – № 2-3. – С. 96. 23
27. Cybenko, G. Approximation by superpositions of a sigmoidal function / G. Cybenko // Mathematics of Control, Signals, and Systems. – 1989. – Vol. 2. – № 4. – P. 303-314.
28. Hornik, K. Approximation capabilities of multilayer feedforward networks / K. Hornik // Neural Networks. – 1991. – Vol. 4. – № 2. – P. 251-257.
29. Hanin, B. Universal Function Approximation by Deep Neural Nets with Bounded Width and ReLU Activations / B. Hanin // Mathematics. – 2019. – Vol. 7. – № 10. – P. 992.
30. Жерон, О. Прикладное машинное обучение с помощью Scikit Learn, Keras и TensorFlow: концепции, инструменты и техники для создания интеллектуальных систем / О. Жерон. – СПб.: ООО «Диалектика», 2020. – 1040 с.
31. Степаненко, А.Ю. Асимметрия структуры поверхностного сосудистого русла мозжечка человека / А.Ю. Степаненко // Морфология. – 2017. – Т. 11. – № 2. – С. 46-51.
32. Al-Kadi, O.S. Chapter 5 - Fractals for Biomedical Texture Analysis / O.S. Al-Kadi // Biomedical Texture Analysis : The Elsevier and MICCAI Society Book Series / eds. A. Depeursinge, O. S. Al-Kadi, J.R. Mitchell. – Academic Press, 2017. – P. 131-161.
33. Mandelbrot, B.B. The fractal geometry of nature / B.B. Mandelbrot. – San Francisco: W.H. Freeman, 1982. – 460 p

МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ И МИКРОБИОТА КАК ИНСТРУМЕНТ ИНИЦИАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»

Проектная команда: Мощин О.А., Ковалев М.С., Ковшин И.Г., Джавоян А.А., Кравченко А.Б., Никитина Н.Н.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Здоровье населения определяет значение для обеспечения устойчивого развития общества и экономики. В настоящее время создается новая модель организации медицинской помощи, сфокусированная на индивидуальном здоровье человека и основанная на доклиническом выявлении заболеваний и проведении профилактических мероприятий – 4П-медицина: персонализация, предикция, превентивность, партисипативность. Подход 4П-медицины направлен на снижение заболеваемости инфекционными и неинфекционными хроническими заболеваниями, в том числе онкологическими [2, 3].

При создании алгоритмов диагностики таких заболевания необходимо выявлять молекулярные и клеточные сдвиги, персональные биомаркеры заболевания, создавая базы данных о физиологических и биохимических процессах, болезнях и состояниях конкретного пациента. Такие базы данных, основанные на анализе клинической информации и данных, полученных при изучении образцов биологического материала, после обработки используются для подтверждения диагноза, факторов риска заболевания, прогнозирования развития симптомов, разработки профилактической терапии [1].

Злокачественная опухоль является результатом взаимодействия раковых клеток с доброкачественными клетками ее микроокружения. Сегодня не вызывает сомнения роль опухоль-ассоциированных фибробластов, макрофагов, моноцитов, лимфоцитов, цитокинов, факторов роста, других клеток и молекул в процессах иммунного воспаления, без которого реализация механизмов канцерогенеза невозможна. В то же время без внимания исследователей остается еще одна группа клеток, влияющих на возникновение и развитие рака. Микробиологическое окружение может оказывать влияние на возникновение и течение многих патологических состояний организма, среди которых и возникновение злокачественных опухолей. Микроорганизмы участвуют как в формировании опухолей непосредственно на эпителиальных барьерах, так и дистанционно, реализуя канцерогенез за счет выделения, например, метаболита. К настоящему времени получено достаточное количество данных, подтверждающих тесную связь между злокачественными новообразованиями и хроническим воспалением в результате бактериальной инфекции. Появляется все больше исследований, доказывающих этиологическую роль бактериальных факторов, способствующих переходу инфицированной ткани к злокачественной опухоли.

На сегодняшний день есть множество нерешенные вопросов по роли микробиома в процессе канцерогенеза: все ли патогены в микроокружении можно однозначно считать канцерогенными; бактерии являются причиной развития опухолей или только способствуют ее прогрессии; какова роль микроокружения в метастазировании; можно ли прогнозировать

процесс канцерогенеза, основываясь на данных микроокружения опухоли, в том числе с использованием технологий искусственного интеллекта.

В последнее время появилось много специализированных информационных ресурсов. Это базы данных по протеомике, метаболомике, мутациям, метаболизму и регуляции, микробиологии, анатомии, биохимии и др., в которых, в том числе, собираются данные по микроокружению опухоли. На основе этих данных создаются специальные программы по различным нозологиям (например, по онкологическому профилю, кардиодиагнозу и т.д.). Такие результаты в региональном масштабе можно использовать для разработки наиболее эффективных программ профилактики и лечения.

Научная новизна. К настоящему времени получено достаточное количество данных, подтверждающих тесную связь между злокачественными новообразованиями и хроническим воспалением в результате персистирующей бактериальной инфекции. Появляется все больше исследований, доказывающих этиологическую роль бактериальных факторов, способствующей переходу инфицированной ткани к злокачественной опухоли.

На сегодняшний день пересматривается роль микробиома в развитии социально значимых заболеваний, проводится определение бактериальной нагрузки и поиск бактериальных мишеней как биологических маркеров предрасположенности к возникновению многих соматических заболеваний, в том числе и опухолевого процесса.

На сегодняшний день есть множество нерешенные вопросов по роли микробиома в процессе канцерогенеза: все ли патогены в микроокружении можно однозначно считать канцерогенными; бактерии являются причиной развития опухолей или только способствуют ее прогрессии; какова роль микроокружения в метастазировании; можно ли прогнозировать процесс канцерогенеза, основываясь на данных микроокружения опухоли, в том числе с использованием технологий искусственного интеллекта. В рамках данной работы впервые будет применен междисциплинарный подход.

Основная идея проекта. Анализ микробиома, ассоциированного со злокачественными опухолями, может позволить выявить микроорганизмы, присутствие которых специфично для определенных онкологических процессов, и которые можно рассматривать в качестве биомаркеров онкологических заболеваний.

Изучение микробиоты органа на разных стадиях онкологических заболеваний необходимо для исследования влияния микроорганизмов на клиническую картину на разных стадиях процесса.

Полученные результаты микробиологических, генетических, биохимических и молекулярно-биологических методов исследования возможно будет использовать для создания базы данных для одновременной интерпретации диагностически значимых биомаркеров (особенно, микробиологических) по признаку «нейтральные», «предрасполагающие» и «прогностические» для опухоли.

Если полученную базу данных проанализировать с применением технологий машинного обучения и обучить модель совершать прогнозное моделирование, то станет возможным различать последствия в механизмах развития опухоли.

Такой алгоритм диагностики может применяться для разработки индивидуального плана диагностики и лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способность опухоли к трансформации в злокачественную и метастазированию в значительной степени зависит от влияния на нее микробиологической составляющей. Микробиологическое окружение опухоли развивается из нормальной микробиологической флоры

под воздействием канцерогенных факторов. Микроорганизмы, составляющие нормальную микробиологическую флору органа, могут вносить свой вклад в развитие уже сформировавшихся опухолей как путем непосредственного влияния на опухолевые клетки, так и посредством влияния на опухолевое микроокружение. Воспалительный фон, который способна создавать микробиота органа, на фоне факторов «хозяина» и внешней среды со временем может способствовать возникновению опухолей. По данным литературы, хроническое воспаление приводит к усилению воздействия на клетки провоспалительных медиаторов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли и др. и активации сигнального пути Wnt с прогрессированием мутаций в генах-супрессорах опухолей, протоонкогенах и генах репарации ДНК и повышением риска канцерогенеза. Некоторые авторы указывают на необходимость установления значения микробиоты органа в канцерогенезе опухолей и разработке технологии прогнозирования развития злокачественного процесса и метастазирования.

По данным литературы, исследования опухолевой стромы проводилось отдельно от исследования ее микробиологической составляющей. Однако самые последние исследования показывают, что опухолевое микроокружение нельзя рассматривать без его микробиологической составляющей.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Багиров Н. С., Петухов И. Н., Дмитриев Н. В., Григорьевская З. В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:56–69
2. М.А. Пальцев, Н.Н. Белушкина, Е.А. Чабан М.А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации//ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение №2 2015, с. 48 - 54
3. Пальцев М.А. Персонифицированная медицина //Наука в России. 2011. № 1. С. 12–17.
4. Maurice C, Haiser H, Turnbaugh P. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. Cell. 2013;152:39–50
5. http://www.epmanet.eu/
6. http://government.ru/docs/7257/
7. https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12730?locale=ru_RU
8. https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12730?locale=ru_RU
9. http://www.hse.ru/data/2014/07/15/1312463362/Medicine.pdf).

ОЦЕНКА РЕГИОНАЛЬНОГО ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА АССОЦИИРОВАННЫХ С ПТИЦАМИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»

Проектная команда: Мощин О.А.[1], Ковалев М.С.[2], Ковшин И.Г.[3], Джавоян А.А.[3], Никитина Н.Н.[4]

Лаборант отдела молекулярно-генетических исследований Центра геномного инжиниринга;

Старший лаборант учебно-научного центра фундаментальной медицины;

Старший лаборант Учебно-научного центра фундаментальной медицины, студент;

Заведующая лабораторией «Биобанк, геномный инжиниринг», старший преподаватель кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования эволюции вируса птичьего гриппа в течение последних лет показали, как циркулирующий в настоящее время штамм, представляющий собой чрезвычайно смертоносную форму подтипа H5N1, становится все более заразным для диких птиц и некоторых млекопитающих.

Этот штамм появился в Европе в 2020 году и распространился в беспрецедентном количестве стран. Скорость распространения вируса среди диких птиц была в три раза выше, чем среди сельскохозяйственной птицы, благодаря мутациям, которые позволили вирусу адаптироваться к различным видам. Эпизоотическая ситуация по вирусу птичьего гриппа на территории Российской Федерации резко ухудшилась. Всемирная организация здравоохранения предполагает возникновение эпидемии из-за штамма гриппа H5N1. В 2022 году вирус убил миллионы птиц на пяти континентах и вызвал вспышки среди разводимых на фермах норок и различных морских млекопитающих. Первое заражение человека зафиксировали при вспышке гриппа у домашней птицы в Гонконге в 1997 году: заразились18 пациентов, 6 из которых умерли. Тогда установили подтип вируса — H5N1, передающийся от птиц к человеку. Однако, экологические и вирусологические свойства, которые определяют будущие стратегии смягчения последствий, по-прежнему остаются неясными.

Выделенные от различных видов птиц штаммы, отличаются по вирулентности, спектру патогенности и структуре поверхностных антигенов (гемагглютинина и нейраминидазы).

Комбинации гликопротеинов определяют подтип вируса типа А: шестнадцать вариантов структуры гемагглютинина (HA1-16) и девять нейраминидазы (NA1-9) образуют 144 вариации вируса, 86 из которых были реально обнаружены. Наиболее патогенными антигенами являются H5 и H7 [2].

Изменения в генетической структуре между субтипами H1N1, H1N2, или H3N2, и высоко патогенным субтипом H5N1 могут произойти, если дикое животное как природный хозяин штамма H5N1 будет промежуточным звеном. В связи с этим высока вероятность появления нового высококонтагиозного субтипа гриппа типа А, который может передаваться от человека к человеку, без возможности формирования иммунного ответа. Было установлено, что живущие недолго птицы являются резервуаром для развития наиболее опасных штам-

мов вируса (Оксфорд, 2014 год), так как состав популяции вируса обновляется быстрее: не успевает выработаться и закрепиться иммунитет популяций к близкородственным штаммам гриппа, наличие которого препятствует развитию эпизоотии птичьего гриппа.

В 2021-2022 годах новый вирус H5N1 эволюционировал в результате реассортации у диких птиц в Европе, подвергаясь дальнейшей реассортации с низкопатогенным птичьим гриппом у диких и домашних птиц в ходе глобального распространения. Эти результаты подчеркивают смещение эпицентра HPAI H5 за пределы Азии и указывают на то, что растущая персистенция HPAI H5 у диких птиц способствует географическому расширению ареала обитания, ускорению скорости распространения и повышению потенциала реассортации.

Чаще всего, природным резервуаром являются дикие утки, хотя заболевание переносят и другие мигрирующие птицы. Природные популяции птиц обладают более высокой резистентностью, чем домашние. Ситуацию усугубляет тот факт, что на водоемах вблизи городов их проживает очень много. Проведенный мониторинг динамики численности популяции уток в озерах одного из городов области показал, что они давно стали доминирующим видом и численность их увеличивается с каждым годом. Причиной этого является бесконтрольное кормление уток горожанами. В рацион городских уток часто входят хлебобулочные изделия, что приводит к увеличению их биомассы, а значит и размеров особей. Эти утки не улетают на зимовку, не боятся людей. Городские популяции уток все больше приобретают черты домашних птиц, следовательно, становятся менее устойчивы к различным заболеваниям, в том числе и к птичьему гриппу. Приручая птиц, мы создаем среду для ускорения процесса эволюции птичьего гриппа, так как расширяем их ареал и численность. Следствием этого процесса является большая скученность птиц, что способствует более быстрому обмену генетической информации между вирусами и появлению новых вирулентных штаммов.

Новые методы разведения домашних уток, в следствии того, что их уже не держат в закрытых прудах, а дают контактировать с дикими утками повышает степень контагиозности птиц. Таким образом, причинами вспышек птичьего гриппа в последние десятилетия стали новые методы разведения птиц, короткая продолжительность жизни домашних уток и отсутствие у них иммунитета к близкородственным штаммам.

Эволюция вирусов характеризуется антигенным дрейфом - постепенным изменением генетических свойств вируса, и антигенным сдвигом - большими радикальными изменениями свойств вируса, связанными с реассортацией (геномным перемешиванием, приводящим к получению новых комбинаций). Если штамм вируса накопил мутации в своих эпитопах (белках, находящихся на его поверхности), то он становится незаметен для иммунной системы, будет эффективен. Если мутации возникли во внутреннем геноме, то они будут вредны для данного вируса (он будет менее приспособлен, будет вымирать). В ходе эволюции наиболее успешными будут вирусы, способные к быстрому накоплению мутаций.

Важнейшей проблемой общественного здравоохранения в пост-антибиотическую эпоху также является глобальное распространение в природной среде микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам. Одним из наиболее значимых способов глобального распространения антибиотикорезистентности является перенос лекарственно-устойчивых штаммов бактерий с мигрирующими птицами.

Данная проблема находит отражение в директивных документах Всемирной организации здравоохранения, в частности, согласно предложенной ВОЗ концепции «OneHealth», микробиологический мониторинг должен включать в себя оценку распространенности антибиотикорезистентных штаммов бактерий в «дикой природе» (McEwen, Collignon PJ. 2017.).

Проведенные к настоящему времени исследования, указывают на высокую интенсивность импорта антибиотикорезистентных штаммов бактерий в полярные регионы Земли с возможностью их длительного сохранения или циркуляции в криогенных условиях, (Power, M. L., Samuel, A., Smith, J. J (2019).).

Главная идея проекта. Создать региональную коллекцию биологического материала (фекалий) орнитогенного происхождения с целью изучения микроорганизмов, ассоциированных с птицами.

Для достижения идеи и цели проекта поставлены следующие **задачи**:

1. Создать региональную коллекцию биологического материала (фекалий) орнитогенного происхождения, собранного в местах гнездовий и массовых скоплений водоплавающих птиц.
2. Подобрать способ сохранения нуклеиновых кислот в биологическом материале, предназначенном для длительного хранения.
3. Из фекалий птиц с использованием молекулярно-генетических методов изолировать штаммы вирусов гриппа птиц и проанализировать состав генома и маркеры патогенности вирусов гриппа птиц, выделенных из материала диких уток.
4. Из коллекции биоматериала с использованием микробиологического метода, ПЦР-исследования и с использованием метода масс-спектрометрии изолировать микробиом с целью изучения бактерий, ассоциированных с птицами.

Описание промежуточных и итогового результата. Будет создана региональная коллекция биологического материала (фекалий) орнитогенного происхождения, собранного в местах гнездовий и массовых скоплений водоплавающих птиц.

Из фекалий птиц будут изолированы штаммы вирусов гриппа птиц и будет проанализирован состав генома и маркеры патогенности вирусов гриппа птиц, выделенных из материала диких уток.

Помимо вирусов, из коллекции биоматериала будет изолирован микробиом с целью изучения бактерий, ассоциированных с птицами.

Результаты проекта позволят усовершенствовать мониторинг вирулентности и патогенности вирусов гриппа в рамках эпидемиологического надзора в регионе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические изменения вирусов птичьего гриппа привели к их распространению среди многих диких видов, создав неконтролируемую глобальную вспышку. Поскольку более ранние вспышки H5N1 и H5N8 были вызваны более стабильными геномными комбинациями, недавние изменения вирусных геномов отражают адаптацию на стыке домашней и дикой птиц. Поэтому стратегии элиминации домашних птиц остаются высокоприоритетными для ограничения будущих эпизоотий. «Как только вирус адаптируется к диким птицам, у нас не остается механизма для борьбы с ним. И я думаю, что это самое большое последствие, которое наблюдается сейчас», – отмечает соавтор исследования Виджайкришна Дханасекаран, эволюционный биолог и вирусолог из Университета Гонконга.

Используя эпидемиологический, пространственный и геномный подходы, мы демонстрируем изменения в происхождении возрождающегося вируса HPAI H5 и выявляем значительные сдвиги в экологии и эволюции вируса. Задача современных вирусологов научиться предсказывать появление новых штаммов вируса.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Багиров Н. С., Петухов И. Н., Дмитриев Н. В., Григорьевская З. В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:56–69
2. А. Пальцев, Н.Н. Белушкина, Е.А. Чабан М.А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации//ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение №2 2015, с.48 - 54
3. Пальцев М.А. Персонифицированная медицина //Наука в России. 2011. № 1. С. 12–17.
4. Maurice C, Haiser H, Turnbaugh P. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. Cell.2013 ;152:39–50
5. http://www.epmanet.eu/
6. http://government.ru/docs/7257/
7. https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12730?locale=ru_RU
8. https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12730?locale=ru_RU
9. http://www.hse.ru/data/2014/07/15/1312463362/Medicine.pdf).

НЕЙРОННЫЕ СЕТИ МОГУТ ПОМОЧЬ В ЛЕЧЕНИЕ РАКА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Муртузалиев М.М.[1], Закаригаева Е.М.

1. Профессор

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент мы живем в информационном обществе, где технологии стали уже неотъемлемой частью нашей жизни, но все-таки мало кто знает, насколько далеко зашла наука. Созданные человеком технологии во многом уже могут опережать нас самих. Сейчас создается множество серверов, обладающих искусственным интеллектом, который может просчитывать все шаги наперед. В результате внедрения цифровых технологий происходят огромные изменения в экономической и социальной инфраструктурах.

Медицина, которая всегда основывалась на лечение острых заболеваний, в наши дни уделяет огромное внимание таким заболеваниям как онкологические образования, ожирение, психические и другие заболевания. Обнаружение подобных болезней спасает огромное количество жизней, но значительно затрудняет работу врачам. Даже гении медицины, которые обладают огромным опытом, знаниями и интуицией, не всегда могу принять верное решение в связи со значительным ростом объема различных медицинских знаний. Чтобы быстро принять определенные меры, медикам нужно рассчитывать не только на свой, но еще и на искусственный интеллект, используя возможности искусственных нейронных сетей.

Мы даем следующее определение искусственного интеллекта (ИИ): «Искусственный интеллект представляет собой собирательное наименование широкого спектра технических и программных технологий, основанных на имитации некоторых функций человеческого мозга».

ИИ – это возможность технических изобретений имитировать разумное поведение людей. Они должны искать, обрабатывать и воспринимать постоянно изменяющуюся информацию в целях быстрого принятия правильных решений. Он может обрабатывать огромное количество информации, страниц в секунду. Его алгоритмы широко распространены в медицине, помогая врачам выявлять различные болезни и назначать лечения. Сейчас специалисты разрабатывают множество сервисов на основе ИИ. Подобные сервисы могут не только следить за состоянием пациентов, но и назначать примерный план лечения, поэтому, по мнению разработчиков, ИИ может помочь в решении такой проблемы, как неправильная интерпретация медицинской информации, медицинских показателей. Например, ученые из университета в Дьюке уже разработали приложения Autism & Beyond и mPower, которые могут отслеживать симптомы таких заболеваний как болезнь Паркинсона, аутизм и другие. Подобные «умные» сервисы и приложения также разрабатывают и используют различные корпорации, например, Google, IBM, Apple, General Electric и другие [1].

Одними из самых известных примеров появления искусственного интеллекта в медицине являются разработки компаний Google и IBM. Это сервисы Deepmind Health и Watson Health [2]. Например, сервис, который был разработан компанией Google, уже используется

в некоторых Британских больницах и клиниках. На данный момент Deepmind Health работает с крупной Британской офтальмологической клиникой. С помощью искусственного интеллекта врачи могут анализировать множество снимков, чтобы выявить, к примеру, первичные признаки слепоты или предсказывать острые заболевания почек, а также составлять листы рекомендаций для пациентов. Для наблюдения за состоянием почек программа использует результаты анализа крови. Она определяет содержание различных веществ, которые способны вызвать острые заболевания. Результаты исследования автоматически отправляются медицинским работникам в виде отчета [3]. Но это не единственный технологический гигант, который своими способностями облегчает жизнь современным медикам [4]. Также специалистами другой компании IBM, одной из крупнейших в мире компаний, которая производит программное обеспечение, был разработан сервис Watson Health [5.] IBM Watson также уже во всю помогает врачам проводить различную диагностику и выявлять болезни. Например, данный сервис уже смог определить опасную болезнь у пациентки одной из иностранных клиник, хотя врачи были уверены, что это абсолютно другой диагноз.

Компьютер Watson имеет доступ к разным источникам данных: энциклопедиям, научным статьям, электронным библиотекам и другим источникам.

Благодаря таким большим возможностям в вычислении и обработке данных IBM Watson смог проанализировать уже более 30 миллиардов медицинских снимков и 50 миллионов анонимных электронных медицинских карт. И недавно разработчики IBM Watson стали сотрудничать с Американской кардиологической ассоциацией [6].

Итак, благодаря технологии ИИ, жизнь медицинских работников стала намного проще. Инновации дают возможность проводить более точные исследования, выявлять различные заболевания, быстрее находить подходящие для лечения препараты и следить за здоровьем пациента. И это всего лишь небольшая часть того, что привнес искусственный интеллект в здравоохранение.

Основная идея. Переход от вероятностной медицины к имитационной

Одно из самых перспективных направлений в медицине, на наш взгляд, это переход от вероятностной модели к имитационной.

Искусственный интеллект – это тот фактор, который позволяет создать имитационную модель протекания фактически любой болезни.

Методы решения:

- применение методов математического моделирования процессов в медицине;
- использование возможностей нейронных сетей;
- применение элементов искусственного интеллекта в поисках оптимума.

Описание. Задаем исходное состояние пациента с помощью функции F_1.Целевую функцию обозначим F_2.(Задача вылечить больного)

Тогда задача ставится следующая: $F_1(x_1, x_2 \ldots x_n) \rightarrow F_2(y_1, y_2 \ldots y_n, t)$, где x_i – показатели, описывающие исходное состояние, y_j – показатели, описывающие желаемое состояние пациента, t – время, по истечении которого происходит переход F_1 к F_2.

Задача – составить имитационную модель этого процесса, применив возможности искусственного интеллекта. Это весьма удачно реализовывается пока по некоторым направлениям медицины. В будущем она будет реализована по всем направлениям медицины – нет сомнений! А такая имитационная модель позволяет имитировать на искусственном интеллекте до тех пор, пока не будут определены оптимальные и значения параметров воздействия, и время принятия решения. Т.е. практика динамики лечения методом проб и ошибок будет исключена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идея может быть реализована в любой клинике. При постановке диагноза можно будет прогнозировать точки бифуркации (точки, где теряется управляемость процесса лечения). Выработать воздействие выхода из зоны странного аттрактора. Зоной странного аттрактора мы называем интервал, где наблюдается «странность», точнее, отсутствие реагирования организма на медицинское воздействие. Задача минимум – предсказать и обойти по возможности точки бифуркации, в максимуме – выработать внешнее воздействие на организм с целью достижения значений функции.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Будущее уже наступило: как искусственный интеллект применяется в медицине// vc.ru URL: https://mhealthcongress.ru/ru/article/vozmognosti-ii-v-
2. Возможности ИИ в медицине: примеры применения // mhealthcongress.ru URL: meditsine-primeri-primeneniya-96282
3. Google DeepMind может обнаружить обострение заболевания почек раньше, чем врачи // habr.com URL: https://habr.eom/ru/news/t/462561/
4. Искусственный интеллект в медицине: примеры применения в мире и России // cossa.ru URL: https://www.cossa.ru/special/medicine/215186/
5. Искусственный интеллект в медицине // blog.mednote.life URL: https://blog. mednote, life/articles/technology/iskusstvennyy-intellekt-v-medicine
6. Математичекий анализ медико-биологических данных.\Муртузалиев М М.УМП. Алеф Махачкала, 2022 г.

СИСТЕМА ПОМОЩИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ПО ПРОГНОЗУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Организации: ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Полиданов М.А.[1], Сухой Д.В.[2]

1. Лаборант кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф;

2. Студент кафедры прикладной математики и информатики, 3 курс, механико-математический факультет.

ВВЕДЕНИЕ

С развитием технологий, возможностей вычислительной техники, искусственного интеллекта стало возможно создание системы помощи принятия врачебных решений по прогнозу возникновения осложнений при перитоните. Уже сейчас разрабатываются и внедряются системы поддержки принятия решений врача на основе ретроспективного анализа карт амбулаторного больного и клинической истории болезни; системы реального времени для больных в реанимации, позволяющих предупредить лечащий персонал о наступлении критических состояний; носимые системы для мониторинга и последующего ретроспективного анализа данных анамнеза.

Однако до настоящего времени вероятность возникновения послеоперационных гнойно-септических осложнений часто зависит от нерационального применения антибактериальных препаратов и прогрессирующей антибиотикорезистентности микроорганизмов. Даже при адекватной системной антибактериальной терапии летальность при генерализации инфекции может достигать 50% и более. Одним из путей улучшения результатов лечения абсцессов является возможность выявления и прогнозирования возникновения осложнений на ранней стадии, что, несомненно, сможет значительно упростить построение и стратегию лечения. Зная об осложнениях, можно подготовиться к такому развитию ситуации и скорректировать схему наблюдения за пациентом, и его лечения.

Указом Президента Российской Федерации от 01.12.2016 № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» были сформулированы следующие приоритеты научно-технологического развития:

а) переход к передовым цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам, новым материалам и способам конструирования, создание систем обработки больших объемов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта;

в) переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных);

Таким образом, настоящий проект полностью соответствует двум приоритетам научно-технологического развития РФ, и является актуальным для устойчивого развития технологий в РФ.

Проект также соответствует мировым тенденциям как по развитию цифровой медицины, так и по развитию алгоритмов искусственного интеллекта.

Мировые тенденции в медицине прочно связаны с персонификацией ведения пациента, предупреждения болезней и развития осложнений, а также внедрением ИИ в клиническую и реабилитационную практику. При этом это требует дальнейшего развития методов ИИ в сторону создания алгоритмов ИИ, которые будут успешно работать на мобильных и носимых устройствах. Такие алгоритмы ИИ критически необходимо и для прогресса в создании Интернета вещей.

Предлагаемый проект затрагивает сразу несколько важных задач. Первая задача связана с формирование набора данных для обучения. Так необходимо отобрать пациентов с перитонитом, поступающих в лечебное учреждение, взять ряд анализов, наблюдать за развитием лечения и возникновением или не возникновением осложнений. Вторая задача связана с анализом полученного набора данных и отбора признаков возникновения осложнений при перитоните на раннем этапе классическими статистическими методами и методами искусственного интеллекта. На следующем этапе необходимо обучить ряд моделей искусственного интеллекта, проанализировать их метрики, выбрать модель с наилучшими характеристиками. На заключительном этапе необходимо разработать программное обеспечение и интернет-сервис, реализующий обученную модель искусственного интеллекта, и обеспечивающий поддержку принятия врачебных решений для пациентов с перитонитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность разработки новых эффективных математических и алгоритмических методов исследования признаков возникновения осложнений при перитоните с увеличением частоты генерализации инфекции, развитием гнойно-септических осложнений и утратой трудоспособности высока. Прогноз при несвоевременном или недостаточном лечении перитонита весьма неблагоприятный, вплоть до летального исхода. Кроме того, вероятность возникновения послеоперационных гнойно-септических осложнений часто зависит от нерационального применения антибактериальных препаратов и прогрессирующей антибиотикорезистентности микроорганизмов. Даже при адекватной системной антибактериальной терапии летальность при генерализации инфекции может достигать 50% и более. Одним из путей улучшения результатов лечения абсцессов является возможность выявления и прогнозирования возникновения осложнений на ранней стадии, что, несомненно, сможет значительно упростить построение и стратегию лечения. В работе показана принципиальная возможность использования методов искусственного интеллекта для прогнозирования вероятности наступления осложнений при перитоните. На данный момент времени полностью решена первая задача – отбор пациентов с перитонитом, поступающих в лечебное учреждение, забор ряда анализов, наблюдение за развитием лечения и возникновением или не возникновением осложнений.

Частично решена вторая задача – оценена важность параметров и обучена предиктивная модель, которая требует проверки на практике. На заключительном этапе будет разработано программное обеспечение и интернет-сервис, реализующие обученные модели искусственного интеллекта.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Образцова А.Е., Ноздреватых А.А. Морфофункциональные особенности репаративного процесса при заживлении кожных ран с учетом возможных рубцовых деформаций (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. 1: 98-107.
2. Мохова О.С., Глухов А.А., Микулич Е.В. Оценка эффективности комплексного лечения ран мягких тканей с применением окситоцина и аквакомплекса глицеросольвата титана в эксперименте. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. 1: 46.
3. Roubelakis M.G., Trohatou O., Roubelakis A., Mili E., Kalaitzopoulos I., Papazoglou G., Pappa K.I. & Anagnou N.P. Platelet-rich plasma (PRP) promotes fetal mesenchymal stem/stromal cell migration and wound healing process. Stem Cell Revs Reports. 2014. 10 (3): 417-428.
4. Алипов В.В., Тахмезов А.Э., Полиданов М.А., Мусаелян А.Г., Кондрашкин И.Е., Волков К.А., Алипов А.И. Улучшение результатов лечения и диагностики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии с применением многофункционального устройства. Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т.24. №1(113): 67-71.
5. Патент РФ на изобретение 215070. 28.11.2022. Алипов В.В., Капралов С.В., Рыхлов А.С., Мареев Г.О., Тахмезов А.Э., Хохлова А.В., Лобанов М.Е., Полиданов М.А., Мусаелян А.Г., Алипов А.И., Дудина Е.В., Данилов А.Д. Устройство для мониторинга и лечения осложнений послеоперационного периода. [Электронный ресурс]. URL: https://patents.google.com/patent/RU215070U1/ru (дата обращения: 07.06.2023).
6. Военно-полевая хирургия Брюсов П.Г., Нечаев Э.А. ред. М.: Геотар, 1996г.
7. Хирургические болезни, 2-е издание М.И. Кузин ред., М. Медицина, 1995г.
8. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Абдоминальная хирургическая инфекция. Национальные рекомендации. Москва; «Боргес», 2011: 98 с.
9. Linder M. M., Wacha H., Feldmann U. et al. Der Mannheimer Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis. Chirurg 1987; 58: 84—91.
10. Ncspoli A., Ravizzini C, Trivella M., Segallo M. The choice of surgical procedure for Peritonitis due to colonic Perforation. Arch. Surg. 1993; 128: 814—818.
11. Мороз В. В., Лукач В. Н., Шифман Е. М. и соавт. Сепсис: клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: Руководство для врачей. Петрозаводск: Интел-Тек; 2004.
12. Мороз В. В., Закс И. О., Мещеряков Г. Н. Шкалы оценки тяжести и прогноза в клинике интенсивной терапии. Вестн. интенс. терапии 2004; 4: 3—6.
13. Завада Н. В., Гаин Ю. М., Алексеев С. А. Хирургический сепсис: Учебное пособие. Мн.: Новое знание; 2003.
14. Мальцева Л. А., Усенко Л. В., Мосенцев Н. Ф. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. М.: МЕДпресс-информ; 2005.
15. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. М.: Медицина; 2002.
16. Гридчик И. Е., Закиров Д. Б., Пар В. И. К прогнозу течения абдоминального сепсиса. Вестн. интенс. терапии 2004; 1: 32—36.
17. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И. (ред.) Перитонит: Практическое руководство. М.: Литтерра; 2006.

18. Neugebauer E., Ohmann C., Lorenz W. Kommentar auf Anforderung der Schriftleitung. Chirurg 1987; 58: 91.
19. Fugger R., Rogy M., Herbst F., Schulz F. Validierungsstudie zum Mannheimer Peritonitis-Index. Chirurg 1988; 59: 598-601.
20. Критерий корреляции Пирсона [Электронный ресурс]. URL: https://medstatistic.ru/methods/methods8.html?ysclid=lgce2phu7s101348257 (дата обращения: 16.10.2023).
21. CatBoost [Электронный ресурс]. URL: https://catboost.ai/?ysclid=lgce8l4u2w627918923 (дата обращения: 16.10.2023).

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В АНАЛИЗЕ ТРАВМАТИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ ТОПОГРАФИИ РОГОВИЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С КАТАРАКТОЙ

Организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Иркутский филиал

Проектная команда: Розанова О.И.[1], Цыренжапова Е.К., Розанов И.С., Иванов А.А., Архипов Е.В.

1. Доктор медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно травмы органа зрения и их последствия являются одной из основных причин инвалидизации лиц трудоспособного возраста. Основными причинами травматического изменения роговицы являются бытовая, боевая и хирургическая травма после оперативных вмешательств (рисунок 1).



Рисунок 1 — Изменения профиля роговицы при разных состояниях. А – нормальная роговица, Б – послеоперационные изменения (на примере радиальной кератотомии), В – травматическое изменение.

Данные изменения роговицы требуют особого внимания при лечении помутнений хрусталика – катаракте.

Катаракта является одним из наиболее распространенных офтальмологических заболеваний и занимает первое место в мире среди причин обратимой слепоты. Лечение катаракты является хирургическим, при этом требуется имплантация искусственного хрусталика – интраокулярной линзы (ИОЛ). В результате боевой травмы глаза на этапе первичной хирургической обработки в 9-10% случаев происходит первичное удаление травматической катаракты [1]. При отсутствии повреждения хрусталика так или иначе через 30-40 лет хрусталик претерпевает процессы старения. Развиваются возрастные помутнения в хрусталике.

В каждом клиническом случае на каждый глаз производится индивидуальный расчет оптической силы ИОЛ. Расчет оптической силы искусственного хрусталика основан на физических показателях преломления роговицы и длины глаза, так как в идеале фокус оптической системы глаза должен находиться на сетчатке.

Предложено много различных формул расчета ИОЛ для достижения оптимального послеоперационного рефракционного результата и максимально возможной остроты зрения.

Вопрос выбора оптической силы внутриглазных объективов (ИОЛ) в случаях, когда роговица была подвергнута травме или оперативному вмешательству, является сложной задачей и вызывает постоянные дискуссии среди специалистов. Несмотря на наличие ряда исследований, как отечественных, так и зарубежных, посвященных расчету оптической силы ИОЛ на глазах с изменённой роговой оболочкой, полученные данные являются неоднородными и не предлагают однозначного и обоснованного алгоритма расчета с явным предпочтением какой-либо из формул. Это указывает на необходимость дальнейшего исследования данного вопроса [2].

При планировании хирургического вмешательства по поводу катаракты необходима тщательная оценка силы преломления и формы роговицы. Любое изменение профиля роговицы неизбежно ведет к изменению радиуса ее кривизны и силы преломления. Именно поэтому у пациентов с травматически измененным профилем роговицы важно детализировать ее изменения, что обеспечит более точный расчет оптической силы ИОЛ и улучшит послеоперационное качество зрения и адаптацию пациентов.

Несмотря на высокую актуальность данной проблемы, в мире не существует общепринятой классификации изменений роговой оболочки глаза после травм и перенесенных операций.

Процесс определения изменения роговицы, то есть обследование формы искривления, на данный момент происходит сугубо ручным методом – с помощью опытного врача по множеству параметров. Обработка информации с помощью нейросетей могла бы снизить вероятность возникновения человеческой ошибки и существенно ускорить процесс обследования.

К тому же появляется возможность обработки значительного объема информации с последующим выявлением закономерностей, что станет опорой для создания классификации и изменению подхода к тактике лечения.

Главная цель нашей работы – классификация и систематизация травматически измененной топографии роговицы у пациентов с катарактой с последующем созданием алгоритма расчёта силы ИОЛ при операции по поводу замены хрусталика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении существующих офтальмологических решений, которые используют технологии искусственного интеллекта, и анализе алгоритма обследования деформации роговицы, можно уверенно сказать, что внедрение нейросетевого анализа, особенно алгоритма автоматической классификации типа роговицы, будет положительно сказываться на эффективности. С использованием автоматической классификации с помощью ИНС исследования могут проводиться быстрее.

Несмотря на то, что моделью для апробации явились изменения топографии роговицы после радиальной кератотомии, высокий уровень результатов работы множества обученных моделей явно говорит о возможности решения задачи классификации посттравматических изменений роговицы.

В дальнейшей перспективе планируется использовать полученные наработки и теоретическую базу для того, чтобы создать специализированное ПО для оценки изменения профиля роговицы как при послеоперационных изменениях, так и при травме роговой оболочки глаза. Это поможет разработать подход к выбору оптической силы ИОЛ и улучшить качество зрения пациентов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Михин, А.А., Чурашов, С.В., Куликов, А.Н., Николаев, С.Н. Современная боевая травма глаза. Структура, особенности и исходы лечения / Михин А.А., Чурашов С.В., Куликов А.Н., Николаев С.Н. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №1 (16). – С. 132-134
2. Агафонов С.Г. Оптимизация технологии факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ у пациентов после радиальной кератотомии : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.07 / Агафонов Сергей Геннадьевич. – М., 2019. – 27 с.
3. Федоров С.Н., Дурнев, В.В. Применение метода передней дозированной кератотомии с целью хирургической коррекции миопии // Актуальные вопросы современной офтальмологии. Сб. науч. тр. – 1977. – № 2. – С. 21-24.
4. Рефракционная хирургия / Л. И. Балашевич; С.-Петерб. мед. акад. последиплом. образования, ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. Св. Федорова. С.-Петерб. фил. - Спб. : Изд. дом СПбМАПО, 2002 (ГИПП Искусство России). - 285 с.
5. Розанова О.И., Цыренжапова Е.К. Рельеф-топография роговицы у пациентов с катарактой после ранее выполненной передней радиальной кератотомии // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16. – № 1. – С. 261-265.
6. Abdelmotaal, H, Mostafa, MM, Mostafa, ANR, Mohamed, AA, Abdelazeem, K. Classification of Color-Coded Scheimpflug Camera Corneal Tomography Images Using Deep Learning // Transl Vis Sci Technol. – 2020. – No. 9 (13). – P. 30.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТИПОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ НА ОСНОВЕ АЛГОРИТМА МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Организация: Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Русяева Н.В., Голодников И.И., Елфимова А.Р.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это одно из социально значимых заболеваний. Согласно данным Федерального регистра СД, этим заболеванием страдают более 5 млн человек, что составляет 3,6% от всего населения. Однако предполагается, что истинное число людей с СД намного больше и достигает 10 млн человек, что связано с тем, что зачастую СД протекает бессимптомно и остается недиагностированным (в большей степени это касается СД 2 типа (СД2)).

Следует отметить, что СД – это не одна болезнь, а целая группа заболеваний с разной этиологией и патогенезом, приводящих к стойкой гипергликемии у пациента и развитию специфических осложнений. Наиболее распространены СД2 (более 90% от всех больных СД) и СД 1 типа (СД1) (почти 10%). Патогенез СД1 характеризуется повреждением бета-клеток поджелудочной железы, приводящим к абсолютному дефициту инсулина. Часто повреждение клеток происходит в результате аутоиммунного процесса, однако встречаются и случаи идиопатического СД1. Патогенез СД2 имеет многокомпонентную природу, и ключевыми звеньями являются инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина. Также играют важную роль повышение секреции глюкагона, сниженный инкретиновый эффект, повышение реабсорбции глюкозы в почках, дисбаланс нейромедиаторов в ЦНС и другие факторы.

Кроме этих двух широко известных типов СД, часть пациентов страдает более редкими типами СД: диабетом «зрелого» типа у молодых (Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY, 1-5% всех пациентов с СД) и другими формами моногенного диабета, латентным аутоиммунным СД взрослых (Latent Autoimmune Diabetes in Adults – LADA, 2-12% всех пациентов с СД), СД при заболеваниях экзокринной части поджелудочной железы, липоатрофическим СД, вторичным по отношению к другим эндокринопатиям СД и другими типами СД. Хотя процентная доля этих пациентов невелика, в масштабах общей популяции больных СД их количество приобретает значительный характер.

Научная проблема, на решение которой направлен проект. Клиническая картина СД весьма неоднородна. Так, классическими симптомами СД1 считают усиленную жажду (полидипсия), учащенное и обильное мочеиспускание (полиурия), повышенный аппетит (полифагия), запах ацетона изо рта, резкую потерю массы тела – симптомы острой метаболической декомпенсации. Заболевание часто дебютирует в детстве и у подростков. Пациент обычно активно обращается в медицинское учреждение с данными жалобами, и диагно-

стика классического СД1 чаще не вызывает затруднений. СД2 же, напротив, часто протекает бессимптомно и выявляется случайно, например, при обследовании по другому поводу, хотя у пациента также могут наблюдаться полиурия, полифагия, полидипсия, кожный зуд, ухудшение заживления ран, рецидивирующая мочевая инфекция и другие симптомы гипергликемии. СД2 более характерен для пациентов зрелого возраста с избыточной массой тела или ожирением. Семейный характер заболевания характерен для СД2, но не для СД1.

Однако не все пациенты имеют классические проявления того или иного типа СД. Из-за значительной гетерогенности клинической картины зачастую возникают затруднения в определении типа СД у пациента. В этих случаях проводят дополнительное обследование, которое включает оценку уровня С-пептида в крови, иммунологическое исследование крови (определение уровня аутоантител (Ат) к бета-клеткам поджелудочной железы) и молекулярно-генетическое исследование (МГИ) – секвенирование отдельных генов, ассоциированных с моногенным СД, а также анализ гаплотипов HLA, ассоциированных с развитием аутоиммунного СД.

Своевременное и точное определение типа СД крайне важно, так как для достижения компенсации заболевания с минимальным количеством побочных эффектов при разных типах СД требуются разные терапевтические подходы. Например, при СД1 необходимо раннее назначение инсулинотерапии, при СД2 ключевую роль играет коррекция образа жизни, модификация питания и расширение режима физической нагрузки. Пациентам с MODY 2, ассоциированным с мутацией гена глюкокиназы (GCK), чаще достаточно диетотерапии, а при MODY 1 и 3 (нарушение функции генов ядерных факторов гепатоцитов 4a и 1a) препаратами выбора являются производные сульфонилмочевины. Скорейшее достижение компенсации углеводного обмена на ранних этапах заболевания позволит предотвратить развитие как острых жизнеугрожающих, так и хронических инвалидизирующих осложнений этого заболевания.

Наибольшая гетерогенность клинических проявлений СД наблюдается в группе молодых взрослых пациентов (18-45 лет по ВОЗ), когда могут манифестировать не только классический СД1 и СД2, но и LADA, и MODY. Диагностика LADA и MODY затруднена ввиду неспецифической клинической картины, недостаточной осведомленности практикующих врачей, отсутствия четко прописанного алгоритма диагностики, низкой доступности иммунологического и молекулярно-генетического исследования. Случаи «СД не-1 типа» (без типичных симптомов декомпенсации углеводного обмена) попадают в категорию СД2. Кроме того, к ошибкам может привести и неправильная интерпретация лабораторных данных.

По данным Cheheltani у 10% пациентов с СД1 первично был диагностирован СД2 Вероятно, эти данные можно распространить и на популяцию пациентов с LADA, так как именно этот тип в дебюте протекает подобно СД2. По другим данным почти 40% взрослых пациентов с СД1 первично поставлен неправильный диагноз, и у 4-14% пациентов с СД2 выявлены Ат к бета-клеткам, которые являются высокоспецифичными маркерами аутоиммунного СД. Ошибки в диагностике и тактике лечения LADA во многом обусловлены представлениями клиницистов о течении аутоиммунного СД. Латентное течение LADA в дебюте при отсутствии инсулинопотребности и признаков острой метаболической декомпенсации не укладываются в стереотипную клиническую картину СД1. Кроме того, СД1 традиционно считается заболеванием детей и подростков, хотя около половины пациентов заболевают в возрасте старше 18 лет. LADA также имеет ряд отличий от СД2: возраст в дебюте менее 50 лет, аутоиммунные заболевания у пациента или его родственников, отсутствие метаболического синдрома и наличие антител к β-клеткам (в 90% случаев – к GAD) позволяют заподозрить аутоиммунный генез СД у пациентов с фенотипом СД2.

По данным зарубежной литературы до установления диагноза MODY проходит в среднем 10 лет, около 80% случаев остаются недиагностированными. Предполагается, что в России эти показатели намного больше: так, в Федеральном регистре СД зарегистрировано лишь 640 пациентов с MODY, что составляет примерно 0,3-1,3% от ожидаемого (распространенность MODY составляет 1-5%, что эквивалентно 0,05-0,25 млн человек в России). У 36% пациентов с MODY диагностируется СД1, у 51% – СД2, и лишь у 6% пациентов этот диагноз был верно установлен изначально. Ранний дебют СД (чаще до 35 лет), отсутствие метаболического синдрома, умеренная гипергликемия натощак, высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины, отягощенный семейный анамнез СД с аутосомно-доминантным характером наследования, сведения о неонатальном диабете/гипогликемии в семье, наличие пороков развития половых органов и кист почек могут натолкнуть клинициста на диагноз MODY. Отличия от СД1 – отсутствие аутоиммунитета к β-клеткам, сохранная секреция инсулина по истечении предполагаемого «медового месяца» (более 3-х лет), низкая потребность в инсулине, отсутствие склонности к кетоацидозу. Однако, все эти признаки недостаточно чувствительны и специфичны, и единственным достоверным методом диагностики MODY остается молекулярно-генетическое исследование.

Значительная неоднородность клинико-лабораторных характеристик СД у молодых пациентов затрудняет определение типа СД практикующими врачами и ведет к выбору неверной тактики лечения, ухудшению гликемического контроля, развитию осложнений. Разработка новых, доступных для использования в широкой клинической практике, в том числе в первичном звене здравоохранения, инструментов дифференциальной диагностики различных типов СД у молодых пациентов позволит своевременно правильно определять тип СД и назначать патогенетически правильное эффективное лечение.

Основная задача проекта состоит в разработке алгоритма на основе машинного обучения (МО) для автоматизированной дифференциальной диагностики типов СД и внедрении его в медицинские информационные системы в качестве системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР).

Разработанное программное обеспечение (медицинское изделие) существенно облегчит определение типа СД у взрослых пациентов молодого возраста, особенно в первичном звене медицинской помощи, и снизит количество ошибочных диагнозов. Алгоритм также позволит выявлять тех пациентов, которым наиболее оправданно проведение дорогостоящих и малодоступных исследований: иммунологического анализа крови на Ат к антигенам бета-клеток поджелудочной железы и секвенирования генов, ассоциированных с моногенными типами СД.

Конкретные задачи в рамках проблемы, на решение которой направлен проект. В рамках научной проблемы, на решение которой направлен проект, будут решены следующие основные задачи:

1. Изучение клинических, биохимических, гормональных, иммунологических и генетических особенностей СД1, СД2, LADA и MODY при манифестации заболевания в возрасте 18-45 лет. Выделение наиболее важных клинических признаков, которые будут использованы алгоритмом в качестве входных параметров.
2. Выбор типа и создание алгоритма машинного обучения для решения задачи классификации объектов по группам: «Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД взрослых (LADA)», «Моногенные формы сахарного диабета (MODY)», «Другие формы СД». Обучение и тестирование алгоритма на имеющемся массиве данных, окончательное определение наиболее значимых входных параметров.
3. Исследование диагностической ценности обученного алгоритма.
4. Внедрение алгоритма в медицинские информационные системы в качестве СППВР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетерогенность сахарного диабета является причиной ошибок в диагностике и, следовательно, лечении сахарного диабета. При нетипичном течении диабета клиницист должен оценить личный и семейный анамнез пациента, антропометрические показатели, характер течения заболевания, эффективность лечения, и на основании этих данных он эмпирически может заподозрить одну из сложно классифицируемых форм СД и назначить дополнительное обследование. Однако, отдельные клинические признаки недостаточно чувствительны и специфичны. Многие исследования показывают неэффективность рутинного подхода, в связи с чем много случаев LADA и MODY остаются недиагностированными. Это влечет за собой тяжёлые последствия в виде ухудшения гликемического контроля, быстрого развития осложнений. В случае MODY 2, напротив, проводятся ненужные лечебные мероприятия, что ухудшает качество жизни пациента. Для выявления пропущенных случаев возможно искусственное расширение круга пациентов, подлежащих дообследованию, но эта стратегия неоправданна, так как повлечет за собой избыточную нагрузку на систему здравоохранения.

В связи, с этим перспективным является применение различных формализованных подходов в дифференциальной диагностике СД1 и СД2 и к оценке степени риска LADA и MODY лишь по анамнестическим и клиническим характеристикам пациента. Методы машинного обучения являются наиболее подходящими для этой задачи.

Внедрение алгоритмов МО в широкую врачебную практику в качестве СППВР оправданно, эффективно и отвечает современным тенденциям. К сожалению, предложенные зарубежными специалистами модели имеют ряд недостатков, и в основном недоступны, так как не находятся в открытом доступе, а также не валидированы для российской популяции, поэтому необходима разработка собственных инструментов.

Проведение дальнейших исследований, направленных на создание инструментов, максимально точных и удобных для использования практикующим врачом, и, возможно, работающих в фоновом режиме, является перспективным направлением в медицине, так как позволит не только сократить расходы на излишние исследования, но и повысит эффективность лечения, снизит риск развития осложнений СД, улучшит качество жизни и прогноз пациентов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск | Дедов | Сахарный диабет. Accessed February 13, 2023. https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12802
2. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. Published online 2019. Accessed February 13, 2022. https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182
3. Seidu S, Davies MJ, Mostafa S, de Lusignan S, Khunti K. Prevalence and characteristics in coding, classification and diagnosis of diabetes in primary care. Postgrad Med J. 2014;90(1059):13-17. doi:10.1136/postgradmedj-2013-132068
4. De Lusignan S, Khunti K, Belsey J, et al. A method of identifying and correcting miscoding, misclassification and misdiagnosis in diabetes: a pilot and validation study of routinely collected data. Diabetic Medicine. 2010;27(2):203-209. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02917.x

5. Смирнова ОМ, Кононенко ИВ, Дедов ИИ. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. Сахарный диабет. 2008;11(4):18-23.
6. Cheheltani R, King N, Lee S, et al. Predicting misdiagnosed adult-onset type 1 diabetes using machine learning. Diabetes Res Clin Pract. 2022;191:110029. doi:10.1016/j.diabres.2022.110029
7. Muñoz C, Floreen A, Garey C, et al. Misdiagnosis and Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes: Patient and Caregiver Perspectives. Clin Diabetes. 2019;37(3):276-281. doi:10.2337/cd18-0088
8. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(11):674-686. doi:10.1038/nrendo.2017.99
9. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. Diabetologia. 2019;62(7):1167-1172. doi:10.1007/s00125-019-4863-8
10. Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. Diabetes Care. 2021;44(11):2449-2456. doi:10.2337/dc21-0770
11. Carlsson S, Midthjell K, Tesfamarian MY, Grill V. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults: results from the Nord-Trøndelag health study. Diabetologia. 2007;50(1):55-58. doi:10.1007/s00125-006-0518-7
12. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. Diabetes. 2020;69(10):2037-2047. doi:10.2337/dbi20-0017
13. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. Diabetes Care. 2013;36(4):908-913. doi:10.2337/dc12-0931
14. Sørgjerd EP, Skorpen F, Kvaløy K, Midthjell K, Grill V. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. Diabetologia. 2012;55(5):1310-1318. doi:10.1007/s00125-012-2463-y
15. Bell DSH, Ovalle F. The role of C-peptide levels in screening for latent autoimmune diabetes in adults. Am J Ther. 2004;11(4):308-311. doi:10.1097/01.mjt.0000102372.28723.2b
16. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(3):475-487. doi:10.1007/s13300-017-0265-4
17. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. BMC Endocr Disord. 2015;15:1. doi:10.1186/1472-6823-15-1
18. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). Clinical Diabetes and Endocrinology. 2020;6(1):20. doi:10.1186/s40842-020-00112-5
19. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia. 2010;53(12):2504-2508. doi:10.1007/s00125-010-1799-4
20. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and

Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):4055-4062. doi:10.1210/jc.2013-1279
21. Carroll RW, Murphy R. Monogenic Diabetes: A Diagnostic Algorithm for Clinicians. Genes (Basel). 2013;4(4):522-535. doi:10.3390/genes4040522
22. Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. Diabet Med. 2009;26(5):466-473. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02720.x
23. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:1047-1056. doi:10.2147/DMSO.S179793
24. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(4):200-213. doi:10.1038/ncpendmet0778
25. Зубкова НА, Арбатская НЮ, Петряйкина ЕЕ, Малиевский ОА, Тюльпаков АН. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. Проблемы Эндокринологии. 2014;60(1):51-56. doi:10.14341/probl201460151-56
26. Oliveira SC, Neves JS, Pérez A, Carvalho D. Maturity-onset diabetes of the young: From a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2020;67(2):137-147. doi:10.1016/j.endinu.2019.07.012
27. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. Diabetes Ther. 2020;11(8):1667-1685. doi:10.1007/s13300-020-00864-4
28. Li LM, Jiang BG, Sun LL. HNF1A-From Monogenic Diabetes to Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:829565. doi:10.3389/fendo.2022.829565
29. Beam AL, Kohane IS. Big Data and Machine Learning in Health Care. JAMA. 2018;319(13):1317-1318. doi:10.1001/jama.2017.18391
30. Kavakiotis I, Tsave O, Salifoglou A, Maglaveras N, Vlahavas I, Chouvarda I. Machine Learning and Data Mining Methods in Diabetes Research. Comput Struct Biotechnol J. 2017;15:104-116. doi:10.1016/j.csbj.2016.12.005
31. Makroum MA, Adda M, Bouzouane A, Ibrahim H. Machine Learning and Smart Devices for Diabetes Management: Systematic Review. Sensors (Basel). 2022;22(5):1843. doi:10.3390/s22051843
32. Климонтов ВВ, Бериков ВБ, Сайк ОВ. Искусственный интеллект в диабетологии. Сахарный диабет. 2021;24(2):156-166. doi:10.14341/DM12665
33. Lynam AL, Dennis JM, Owen KR, et al. Logistic regression has similar performance to optimised machine learning algorithms in a clinical setting: application to the discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. Diagnostic and Prognostic Research. 2020;4(1):6. doi:10.1186/s41512-020-00075-2
34. Ijcsis J of CS. Diabetes Type1 and Type2 Classification Using Machine Learning Technique. Accessed February 13, 2023. https://www.academia.edu/33764602/Diabetes_Type1_and_Type2_Classification_Using_Machine_Learning_Technique
35. Romantschuk P. How to distinguish between type 1 and type 2 diabetes at diagnosis in ≥ 16-year-old patients. Published online 2021. https://helda.helsinki.fi/handle/10138/341686

36. Wang Y, Liu S, Chen R, Chen Z, Yuan J, Li Q. A Novel Classification Indicator of Type 1 and Type 2 Diabetes in China. Sci Rep. 2017;7(1):17420. doi:10.1038/s41598-017-17433-8
37. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults. Diabetes Care. 2016;39(3):337-344. doi:10.2337/dc15-1111
38. Nooney JG, Kirkman MS, Bullard KM, et al. Identifying optimal survey-based algorithms to distinguish diabetes type among adults with diabetes. Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2020;21. doi:10.1016/j.jcte.2020.100231
39. Lo-Ciganic W, Zgibor JC, Ruppert K, Arena VC, Stone RA. Identifying Type 1 and Type 2 Diabetic Cases Using Administrative Data: A Tree-Structured Model. J Diabetes Sci Technol. 2011;5(3):486-493.
40. Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. Diabetes Care. 2006;29(5):970-975. doi:10.2337/diacare.295970
41. Wang Z, Zhang J, Xu H, Chen L, Dove A. Development and Validation of a Prevalence Model for Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Among Patients First Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Med Sci Monit. 2021;27:e932725. doi:10.12659/MSM.932725
42. Miller A, Panneerselvam J, Liu L. An Empirical Analysis of LADA Diabetes Case, Control and Variable Importance. In: ; 2021. doi:10.1145/3492323.3495632
43. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. Diabetologia. 2012;55(5):1265-1272. doi:10.1007/s00125-011-2418-8
44. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. Diabetic Medicine. 2011;28(9):1028-1033. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03287.x
45. da Silva Santos T, Fonseca L, Santos Monteiro S, et al. MODY probability calculator utility in individuals' selection for genetic testing: Its accuracy and performance. Endocrinol Diabetes Metab. 2022;5(5):e00332. doi:10.1002/edm2.332
46. Tarantino RM, Abreu G de M, Fonseca ACP de, et al. MODY probability calculator for GCK and HNF1A screening in a multiethnic background population. Arch Endocrinol Metab. 2020;64(1):17-23. doi:10.20945/2359-3997000000173
47. Hohendorff J, Zapala B, Ludwig-Slomczynska AH, et al. The utility of MODY Probability Calculator in probands of families with early-onset autosomal dominant diabetes from Poland. Minerva Med. 2019;110(6):499-506. doi:10.23736/S0026-4806.19.06053-1
48. MULLIGAN RP, LETOURNEAU-FREIBERG LR, BOWDEN TL, et al. 1131-P: Clinical Prediction Models for MODY Genetic Testing in the United States Monogenic Diabetes Registry. Diabetes. 2021;70(Supplement_1):1131-P. doi:10.2337/db21-1131-P
49. Bahcall OG. Genetic testing. ACMG guides on the interpretation of sequence variants. Nat Rev Genet. 2015;16(5):256-257. doi:10.1038/nrg3940
50. Liu Y, Qu HQ, Wenocur A, et al. Interpretation of Maturity-Onset Diabetes of the Young Genetic Variants Based on American College of Medical Genetics and Genomics Criteria: Machine-Learning Model Development. JMIR Biomedical Engineering. 2020;5:e20506. doi:10.2196/20506
51. Mainenti G, Campanile L, Marulli F, Ricciardi C, Valente A. Machine Learning Approaches for Diabetes Classification: Perspectives to Artificial Intelligence Methods Updating. In: ; 2020:533-540. doi:10.5220/0009839405330540

ПРИЛОЖЕНИЕ «МАСТОПЛЮС» ДЛЯ МОНИТОРИНГА ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Кемеровский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Соболева О.М.[1], Заверуха В.А.[2], Большанина Е.Е.[2]

1. Доцент кафедры микробиологии и вирусологии;
2. Студентка 3 курса ФГБОУ ВО КемГМУ.

ВВЕДЕНИЕ

Поддержание в норме репродуктивного здоровья женщины является ведущей задачей современной системы здравоохранения. В России наблюдается естественная убыль населения по многим причинам, в том числе из-за различных патологий женского здоровья [1]. Одной из самых важных является онкопатология. В России, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, рак молочной железы занимает первое место - 21,2%, а смертность составляет 15,9% [2]. По данным на 2021 год, рак молочной железы по распространенности среди всех злокачественных новообразований занимает первое место (509.2 из расчета на 100 тыс. населения). При этом выявление онкологии на 1-2 стадиях в процентном соотношении составляет 72.5%, на 2-3 стадии 27.1% [3]. Всё больше и больше женщин сталкиваются с этим диагнозом, растёт потребность в проведении сложных операций, длительном лечении, что приводит к росту затрат здравоохранения. В свою очередь, заболевание влияет на жизнь женщины и её семьи. Женщина сталкивается с психологическими и физическими страданиями, а в худшем случае заболевание приводит к смертельному исходу. Поэтому крайне необходимо направить усилия на увеличение осведомлённости о ранних признаках рака молочной железы, дать женщинам возможность с помощью современных технологий выявлять заболевания простым и удобным методом. Проведение ежемесячного самообследования груди, в дополнение к проведению периодических клинических обследований молочной железы, является важной частью раннего выявления заболевания и, соответственно, это увеличивает шансы пациентки на выживание [4].

Искусственный интеллект (ИИ) используется для моделирования интеллектуальных способностей человека и решения сложных проблем здравоохранения, включая биологические аномалии, такие как рак. Невозможно отрицать значимость и полезность использования искусственного интеллекта для медицины. Уже сейчас себя отлично демонстрируют такие нейросети как:

- Глубокие нейронные сети (Deep Neural Networks, DNN): для обработки и анализа больших объемов медицинских данных. Они могут прогнозировать результаты лечения и помогают врачам принимать решения на основе этих прогнозов;
- Рекуррентные нейронные сети (Recurrent Neural Networks, RNN): RNN используются для анализа медицинских временных рядов, таких как электроэнцефалограмма (ЭЭГ) или кардиограмма (ЭКГ);
- Конволюционные нейронные сети (Convolutional Neural Networks, CNN): Эти нейросети наиболее широко используются для обработки медицинских изображений,

таких как рентгеновские снимки, МРТ-сканы и УЗИ. CNN способны выделять аномалии на изображениях, что помогает врачам в диагностике и лечении.

Если коротко, то в настоящее время нейросеть умеет:

- Помогать врачам в диагностике и предсказании, анализируя медицинские данные (история болезни, результаты тестов, изображения и т.д);
- Обработка изображений и их распознавание: МРТ, УЗИ, рентгеновский снимки и сканы;
- Прогнозирование результатов лечения: они могут проанализировать медицинские данные пациента, сравнивать их с базой данных других пациентов, учитывать различные факторы, такие как возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и давать рекомендации по индивидуализированному лечению;
- Анализ медицинских исследований.

Это лишь несколько примеров того, как нейросети могут быть применены в медицине, но уже заметен их огромный потенциал. CNN способна превосходить точность людей. Например, профессиональные дерматологи способны обнаружить меланому с точностью от 65% до 85%, тогда как TensorFlow, scikit-learn или keras, показывают точность на уровне от 87% до 95%. Нейросеть, разработанная командой из Хьюстонского методистского исследовательского института (США), интерпретирует маммограмму с точностью 99% и в 30 раз быстрее, чем человек [5]. Люди отмечают, что такие приложения способны сильно сэкономить время и в некоторых случаях заменить первичный приём у врача.

Современная 4П-медицина базируется на четырех основных компонентах: предикция, превентивность, персонализация и партисипативность. Искусственный интеллект способен стать отличным инструментом для достижения всех этих целей.

Научная новизна. Мы предлагаем создание комплексного приложения «МастоПлюс» для женщин, которое будет первым в своем роде на российском рынке. Отличительной чертой нашего приложения будет использование специально обученной нейросети, целью которой станет высокоточная и автоматизированная диагностика полученных данных. Разработка новых алгоритмов и моделей позволит определять риск различных заболевания женской репродуктивной системы, например, рака молочной железы, с помощью клинических и генетических данных пациентки. Использование телемедицины поможет женщинам поддерживать контакт с квалифицированным специалистом и получать ответы на все интересующие ее вопросы.

Цели

- Создание комплексного приложения для мониторинга женского здоровья, которое будет простым и удобным в использовании;
- Повысить статистику выявления рака груди у женщин на ранних стадиях;
- Подчеркнуть необходимость самодиагностики и актуальность данной проблемы, помогая женщинам осознать важность заботы о собственном здоровье;
- Предложить использование приложения вместо похода к врачу в определенных ситуациях либо замотивировать женщину обратиться к специалисту при необходимости;
- Сократить время обнаружения заболевания благодаря нейросети;
- Создать полноценную базу данных о состоянии здоровья пациентки, предоставляя врачу инструмент для рациональной и качественной работы;
- Расширить понимание о возможностях и принципах функционирования нейросети, снизить тревогу перед инновационными технологиями, представив обществу их потенциал и рассказав о возможностях, которые они обеспечивают;

- Обеспечить доступность медицинской помощи в регионах, где наблюдается недостаток специалистов. Нейросеть может стать дополнительным инструментом для получения быстрой и качественной консультации.

ВЫВОДЫ

Мы выяснили, что искусственный интеллект имеет огромный потенциал в медицинской практике и может стать отличным помощником как для пациентов, так и для врачей. Благодаря новым технологиям медицина приобретает всё более персонализированный характер и подбирает индивидуальный подход к каждому пациенту. Нейросеть способна выступать в роли консультанта, прогнозировать, анализируя медицинские данные о пациенте, мониторить его состояние и давать на их основе рекомендации.

Для эффективного планирования семьи и предотвращения различных заболеваний, включая онкологические заболевания, особое внимание следует уделять поддержанию репродуктивного здоровья женщин. Создание приложения для мониторинга женского здоровья может быть ценным инструментом, позволяющим регулярно проводить самообследование, отслеживать показатели анализов и менструации, а также анализировать эти данные нейросетью для предоставления соответствующих рекомендаций. Такое приложение будет способствовать получению быстрой консультации и своевременному обращению к врачу в случае тревожных симптомов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Гладкая В. С., Грицинская В. Л., Медведева Н. Н. Современные тенденции репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения женского населения в России //Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – №. 1. – С. 10-15.
2. Мерабишвили В. М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди мужского населения, распространенность и выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа) //Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – №. 3. – С. 303-312.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. − илл. – 239 с.
4. Wang R. et al. Artificial intelligence in reproductive medicine //Reproduction. – 2019. – Т. 158. – №. 4. – P. R139-R154.
5. Мусиенко Юрий Нейронные сети в сфере здравоохранения: 10 вариантов использования/ Мусиенко Юрий [Электронный ресурс] // Merehead : [сайт]. — URL: https://merehead.com/ru/blog/neural-networks-health-industry/ (дата обращения: 29.10.2023).

МЕТОДОЛОГИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ОППОРТУНИСТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Проектная команда: Соловьев А.В.[1], Зинченко В.В.[2], Кудрявцев Н.Д.[3]

1. Младший научный сотрудник отдела инновационных технологий, младший научный сотрудник отдела инновационных технологий;

2. Начальник сектора клинических и технических испытаний отдела инновационных технологий;

3. Младший научный сотрудник отдела инновационных технологий.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются социально-значимыми заболеваниями и представляются актуальной задачей для здравоохранения, они приводят к высоким экономическим затратам, потере трудоспособности населения, и что в первую очередь значимо – к вероятности летального исхода для пациента [1]. Среди ССЗ аневризмы грудного отела аорты занимают второе место среди заболеваний аорты, после атеросклероза. Они развиваются без симптомов до момента возникновения критических осложнений, в виде расслоения или разрыва аорты, что приводит к летальному исходу. Таким образом, аневризмы грудного отдела аорты необходимо выявлять на ранних стадиях заболевания для своевременного лечения и помощи пациенту.

С целью исследования и обнаружения аневризмы мы предлагаем использовать компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) как наиболее информативный метод исследования в виде оппортунистического скрининга, который позволяет выявить дополнительные патологии, помимо целевой, без дополнительной лучевой нагрузки на пациента.

Для оптимизации описания исследования и проведения оппортунистического скрининга мы предлагаем автоматизировать анализ состояния аорты с помощью технологии искусственного интеллекта (ИИ). Это приведет к снижению нагрузки на врача-рентгенолога, повысит количество выявленных патологий и уменьшит вероятность пропусков врачом, а также ускорит описание исследований. В тоже время нами будут проведены исследования для определения эффективности и качества работы технологии ИИ при анализе медицинских изображений на наличие аневризмы.

Результаты проекта лягут в современное популяционное исследование по встречаемости аневризмы аорты в крупном мегаполисе, что поможет скорректировать стратегию по скринингу ССЗ, в том числе для заболеваний аорты, и обновить научные данные. Это будет первое в РФ популяционное исследование с применением технологии ИИ по аневризме аорты.

Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения, ССЗ остаются одной из главных причин смертности по всему миру, в том числе и в России [2]. Аневризмы аорты представляют собой локальное патологическое расширение просвета сосуда более чем в 1,5 раза [3] и имеют скрытый характер развития, при этом часто протекают бессимптомно (рисунок 1). Пациенты не знают о наличии данной патологии до тех пор,

пока аневризма не достигнет критических размеров и не возникнут осложнения в виде расслоения или разрыва сосудистой стенки. Последствия таких осложнений, как показывают исследования, чрезвычайно серьезны: в 94-100% случаев они становятся причиной смерти пациентов [4,5].

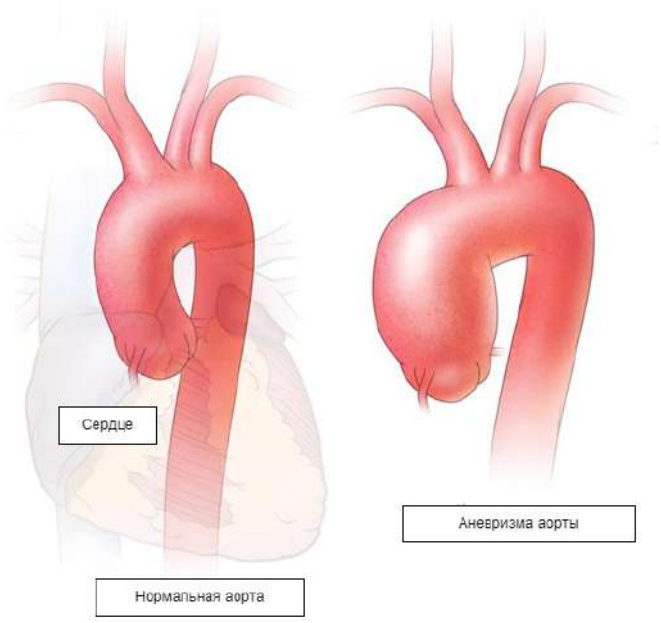


Рисунок 1 — Иллюстрация грудной аорты: слева норма, справа аневризма восходящего отдела аорты [6].

В России встречаемость аневризмы грудного отдела аорты варьируется от 0,16% до 1,06% [7], однако крупные эпидемиологические исследования проводились примерно 40 лет назад. Это подчеркивает необходимость проведения новых исследований с целью актуализации информации о встречаемости данного заболевания в России. По нашим предварительным данным распространенность аневризмы грудного отдела аорты в Москве составляет 1200 на 100 000 человек.

Стоит отметить и риск развития осложнений данного заболевания: частота расслоения аневризмы достигает 3,7%, а разрывов 3,6% [8]. В развитых странах Европы аневризма занимает второе место (после атеросклероза) по распространенности среди заболеваний аорты [9,10]. Ежегодно в США заболеваемость аневризм грудной аорты составляет около 10 случаев на 100 000 человек, а частота разрывов аневризм составляет около 1,6 случая на 100 000 человек [11]. В период с 1990 по 2010 годы наблюдалось увеличение глобального уровня смертности от аневризм аорты, который вырос с 2,49 до 2,78 случаев на 100 000 жителей. Кроме того, среди умерших преобладали мужчины [12,13]. Основными факторами, влияющими на развитие аневризмы грудного отдела аорты, являются: атеросклероз; артериальная гипертензия; гиперхолестеринемия; курение; синдромом Марфана и синдром Элерса-Данлоса [14]it is, therefore, increasingly important for cardiologists to gain confidence in managing at least the most-frequent presentations of aortic disease. Here, Hüseyin Ince and Christoph Nienaber review the etiology, pathophysiology and clinical management of patients with thoracic aortic aneurysm, in the context of the most recent literature. Given the growing proportion of elderly people in Western societies and the increasing prevalence of chronic hypertension, the management of aneurysmal aortic disease is an ever growing challenge. Although degenerative changes in the aortic wall are common to thoracic aortic aneurysm (TAA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование инновационных технологий, таких как технологии ИИ при скрининге/диагностике требует врачебной экспертизы и оценки для достижения наилучших результатов. Сочетание медицинских знаний и технологических инноваций представляет собой мощный инструмент и должно занимать важное место в исследованиях социально-значимых заболеваний, одно из которых – аневризма грудного отдела аорты. Это, в свою очередь, будет способствовать улучшению качества жизни населения и сохранению здоровья пациентов, оказывая положительное влияние в целом на систему здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Нагибина Ю. В., Захарова Л. А. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца и качество жизни //Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 3. С. 155–159.
2. 10 ведущих причин смерти в мире [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (accessed: 12.05.2023).
3. Тактика ведения инциденталом. Раздел 3. Щитовидная железа, гипофиз, сосуды и средостение : Методические рекомендации. Москва, 2019. 60 с.
4. Gouveia e Melo R. et al. Incidence and Prevalence of Thoracic Aortic Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2022. Vol. 34, № 1. P. 1–16.
5. Бокерия Л. А. и др. Клинические рекомендации. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты //Кардиология и сердчеососуд. хир. – 2018. – Т. 11. – №. 1. – С. 7-67.
6. What is Aortic Disease? | McGovern Medical School [Electronic resource]. URL: https://med.uth.edu/internalmedicine/medical-genetics/john-ritter-research-program/what-is-aortic-disease/ (accessed: 05.10.2023).
7. Иртюга О.Б. и др. Частота выявления аневризмы восходящего отдела аорты и механизм развития по данным регистра ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. ВА Алмазова. 2011. – №. 5. – С. 73-78.
8. Elefteriades J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks // Ann. Thorac. Surg. Ann Thorac Surg, 2002. Vol. 74, № 5.
9. Erbel R. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European // Eur. Heart J. Eur Heart J, 2014. Vol. 35, № 41. P. 2873–2926.
10. Olsson C. et al. Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection // Circulation. Lippincott Williams & Wilkins, 2006. Vol. 114, № 24. P. 2611–2618.
11. Lavall D. et al. Aneurysms of the ascending aorta // Dtsch. Arztebl. Int. Dtsch Arztebl Int, 2012. Vol. 109, № 13. P. 227–233.
12. Sampson U.K.A. et al. Global and Regional Burden of Aortic Dissection and Aneurysms: Mortality Trends in 21 World Regions, 1990 to 2010 // Glob. Heart. No longer published by Elsevier, 2014. Vol. 9, № 1. P. 171-180.e10.
13. Sampson U.K.A. et al. Estimation of Global and Regional Incidence and Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysms 1990 to 2010 // Glob. Heart. No longer published by Elsevier, 2014. Vol. 9, № 1. P. 159–170.

14. Ince H., Nienaber C.A. Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2007 48. Nature Publishing Group, 2007. Vol. 4, № 8. P. 418–427.
15. Kumar Y. et al. Abdominal aortic aneurysm: pictorial review of common appearances and complications // Ann. Transl. Med. Ann Transl Med, 2017. Vol. 5, № 12.
16. Law M. “Opportunistic” screening // J. Med. Screen. J Med Screen, 1994. Vol. 1, № 4. P. 208.
17. Miller W.T. Thoracic aortic aneurysms: Plain film findings // Semin. Roentgenol. W.B. Saunders, 2001. Vol. 36, № 4. P. 288–294.
18. Von Kodolitsch Y. et al. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome // Am. J. Med. Elsevier, 2004. Vol. 116, № 2. P. 73–77.
19. Flachskampf F.A. et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010 // Eur. J. Echocardiogr. Eur J Echocardiogr, 2010. Vol. 11, № 7. P. 557–576.
20. Le Polain De Waroux J.B. et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical repairability, and outcome implications of transesophageal echocardiography // Circulation. Circulation, 2007. Vol. 116, № 11 Suppl.
21. Hagan P.G. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease // JAMA. JAMA, 2000. Vol. 283, № 7. P. 897–903.
22. Антонович Б.Л., С.В. Г. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела и дуги аорты в условиях селективной антеградной перфузии головного мозга // Анналы хирургии. ОАО «Издательство «Медицина», 2013. № 3.
23. Лучевая диагностика множественных аневризм аорты [Electronic resource]. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=22868204 (accessed: 05.10.2023).
24. [Optimal screening tool for thoracic diseases: chest X ray or CT?] - PubMed [Electronic resource]. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11567198/ (accessed: 05.10.2023).
25. Priola A.M. et al. Clinical implications and added costs of incidental findings in an early detection study of lung cancer by using low-dose spiral computed tomography // Clin. Lung Cancer. Clin Lung Cancer, 2013. Vol. 14, № 2. P. 139–148.
26. Mehta H.J., Mohammed T.L., Jantz M.A. The American College of Radiology Lung Imaging Reporting and Data System: Potential Drawbacks and Need for Revision // Chest. Chest, 2017. Vol. 151, № 3. P. 539–543.
27. Tsai E.B. et al. Incidental Findings on Lung Cancer Screening: Significance and Management // Semin. Ultrasound. CT. MR. Semin Ultrasound CT MR, 2018. Vol. 39, № 3. P. 273–281.
28. Компьютерное зрение в лучевой диагностике: первый этап Московского эксперимента: Монография Монография / Под ред. Ю.А. Васильева, А.В. Владзимирского. Издательские решения, 2022. С. 388.
29. Васильев Ю.А., Владзимирский А.В., Бондарчук Д.В., Кожихина Д.Д., Решетников Р.В., Блохин И.А., Соловьев А.В. Гатин Д.В. Значение технологий искусственного интеллекта для профилактики дефектов в работе врача-рентгенолога // Врач и информационные технологии. 2023. Vol. 2. С. 16–27.
30. Соловьев А.В. и др. Тезисы докладов конференции Применение искусственного интеллекта для диагностики аневризмы грудного отдела аорты при ретроспективном анализе компьютерных томограмм органов грудной клетки // Digit. Diagnostics. 2023. Vol. 4, № 1. С. 122–124.
31. Документы по эксперименту mosmed.ai [Electronic resource]. URL: https://mosmed.ai/ai/docs/ (accessed: 16.06.2023).
32. Chest-IRA - ИИ-сервисы в лучевой диагностике [Electronic resource]. URL: https://mosmed.ai/service_catalog/chestira/ (accessed: 16.06.2023).

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ АЛГОРИТМА ОЦЕНКИ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ДАЛЬНЕЙШЕЙ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Сушилова А.Г.[1], Бакулин И.Г.[2]

1. Аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней;

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место по смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. В России большая часть злокачественных новообразований желудка выявляются на поздних стадиях (III, IV), суммарно составляя 61,9% случаев [2]. Прирост частоты выявления РЖ на I-II стадиях с 2010 по 2020 год составляет лишь 10,4% [2]. Удельный вес РЖ в России в 2020 году, выявленного на ранних стадиях, составил 36,7%, при этом уровень летальности при РЖ занял шестое место среди пациентов со злокачественными новообразованиями [2].

Аутоиммунный атрофический гастрит (АИГ) ассоциирован с высоким риском возникновения нейроэндокринных опухолей желудка 1 типа (ОШ 11,43; 95% ДИ 8,90-14,69) и аденокарциномы желудка (ОШ 2,18; 95% ДИ) [3, 4, 5]. Среди пациентов с АИГ дисплазия или РЖ встречаются с частотой 5,3%, с увеличением риска распространенных поражений в старшей возрастной группе. По последним оценкам в ретроспективном исследовании среди 150 пациентов с установленным диагнозом АИГ, заболеваемость РЖ составила 14,2 на 1000 человеко-лет, что намного превышает аналогичный показатель среди населения в целом (0,073 на 1000 человеко-лет). Уровни годовой заболеваемости РЖ среди пациентов с АИГ и пернициозной анемией варьирую от 0 до 1,2% [6].

В настоящее время скрининг на рак желудка проводится только в странах с высоким риском, таких как Япония и Корея [6]. Россия считается страной с промежуточным риском рака желудка, поэтому экономическая эффективность рутинного эндоскопического скрининга остается спорной [7]. Тем не менее, важно помнить о том, что в России большая доля злокачественных новообразований желудка выявляется на поздних стадиях (III, IV) и суммарно составляет 61,9% [8].

Обсервационные исследования неоднократно демонстрируют сильную связь между тяжелой атрофией (OLGA/OLGIM III/IV стадий) и повышенным риском аденокарциномы желудка [10]. В настоящее время существует неинвазивный метод оценки атрофии тела желудка, продемонстрировавший высокую точность (96%) и отрицательную прогностическую ценность (98%) [9]. В России существуют лишь единичные исследования по оценке распространенности ХАГ [10, 11]. Так, для обоснования рутинного введения в практику определения уровня пепсиногенов, гастрина-17 и антител IgG к H. pylori необходимо проведение исследований с большим количеством наблюдений, а поиск оптимальных программ

скрининга рака желудка на ранних стадиях в России остается актуальным вопросом. Подходы к лечению H. pylori-ассоциированного ХГ изучены и стандартизованы, однако подходы к терапии аутоиммунного атрофического гастрита остаются неразработанными.

Таким образом, затруднена не только своевременная диагностика и лечение ХАГ, но и дальнейшее ведение данной группы пациентов. Создание программного обеспечения алгоритма оценки лабораторно-инструментальных показателей позволит качественно диагностировать ХАГ в соответствие с действующими клиническими рекомендациями, своевременно определяя группы риска развития рака желудка; прогнозировать течение и критерии эффективности терапии пациентов с ХАГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический атрофический гастрит – это предраковое заболевание слизистой оболочки желудка. Несмотря на разную этиологию, проведение комплексных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий имеет большое значение для предотвращения развития осложнений ХАГ и своевременной диагностики рака желудка. Одной из таких мер является разработка программного обеспечения алгоритма оценки лабораторно-инструментальных показателей и дальнейшей маршрутизации пациентов с хроническим атрофическим гастритом.

Актуальность и своевременность этого проекта обусловлена высокой социальной значимостью скрининга и наблюдения пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки желудка

Таким образом, разработка и внедрение нового инструмента – программного обеспечения алгоритма оценки лабораторно-инструментальных показателей – позволяет осуществлять лечебно-диагностические и профилактические меры по уменьшению заболеваемости раком желудка и его диагностике на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D. M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. 2021. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International journal of cancer; 149(4): 778-789. doi:10.1002/ijc.33588
2. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году/ А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова – Текст : электронный //М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – 239 с. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoj-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf (дата обращения 11.08.2023). [Kaprin, A.D. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova – Text: electronic // M.: MNIOI im. P.A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITs Radiology” of the Ministry of Health of Russia. – 2021. – 239 p. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoj-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf (date of access 08.11.2023) (In Russ.)]
3. Zhang, Hejun, et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in chinese: a study of 320 patients at a large tertiary medical center. Scand J Gastroenterol. 2017;52(2). doi:10.1080/00365521.2016.1236397

4. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2015;13(13):2282-2289.e1-4. doi:10.1016/j.cgh.2015.05.040
5. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(12):1361-1369. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x
6. Dilaghi E, Bellisario M, Esposito G, Carabotti M, Annibale B, Lahner E. The Impact of Proton Pump Inhibitors on the Development of Gastric Neoplastic Lesions in Patients With Autoimmune Atrophic Gastritis. Front Immunol. 2022;13:910077. doi:10.3389/fimmu.2022.910077.
7. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D. M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. 2021. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International journal of cancer; 149(4): 778-789. doi:10.1002/ijc.33588
8. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году/ А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова – Текст : электронный //М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – 239 с. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoj-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf (дата обращения 11.08.2023). [Kaprin, A.D. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova – Text: electronic // M.: MNIOI im. P.A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITs Radiology” of the Ministry of Health of Russia. – 2021. – 239 p. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoj-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf (date of access 08.11.2023) (In Russ.)]
9. Malfertheiner, Peter, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/ Florence consensus report. Gut 71.9; 2022;1724-1762. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745
10. Areia M., Spaander M. C., Kuipers E. J., & Dinis-Ribeiro M. 2018. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. United European Gastroenterology Journal; 2018;6(2): 192-202.
11. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial / D. Bordin, S. Morozov, R. Plavnik [et al.] // Helicobacter. – 2022. – Vol. 27, No. 5. – P. 12924. – doi:10.1111/hel.12924. – EDN KWJQSN.

РАЗРАБОТКА ПРОТОТИПА СЕРВИСА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ПО СНИМКАМ ГЛАЗНОГО ДНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: Калужский филиал Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Трифаненкова И.Г.[1], Лекаркина М.А.[2], Муравьева Г.В.[3], Выдрина А.А.[4], Меркулова Н.А.[2], Леонова К.А.[2], Новикова М.В.[2]

1. Доктор медицинских наук, д.м.н., заместитель директора по научной работе;
2. Врач-офтальмолог лечебно-диагностического отделения;
3. Заведующая лечебно-диагностическим отделением;
4. Кандидат медицинских наук, заведующая детским офтальмологическим отделением.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая частота встречаемости ретинопатии недоношенных детей является одной из нерешенных проблем современной офтальмологии. Несмотря на большие достижения в выявлении и лечении РН, в настоящее время она по-прежнему остается одной из основных причин слепоты и слабовидения с раннего детства в развитых странах [11].

При этом инвалидность по зрению может развиваться не только при терминальных стадиях, но и у детей с относительно благоприятными исходами РН. Наиболее сложным является прогнозирование развития зрения и возникновения поздних осложнений при 3-4 стадиях. Внедрение современных научно обоснованных протоколов выхаживания недоношенных новорожденных позволяет минимизировать риск развития РН у детей с массой тела при рождении более 1500 г и сроком гестации более 32 недель. Но, использующиеся в настоящее время стандартные методы диагностики РН не позволяют в полном объеме выявить многообразие клинических проявлений рубцовых и регрессивных стадий болезни из-за недостаточной точности, субъективности и спорности трактовки результатов исследований [13].

В связи с этим остается актуальным поиск и внедрение в клиническую практику новых диагностических технологий и методик, позволяющих на качественно новом уровне оценить состояние глаз при различных стадиях РН и дать объективный прогноз заболевания.

Ретинопатия недоношенных (РН) – вазопролиферативное заболевание глаз недоношенных детей, в основе которого лежит незрелость структур глаза, в частности сетчатки, к моменту преждевременного рождения ребенка.

В основе клинических проявлений РН лежит нарушение нормального васкулогенеза сетчатки, который начинается на 16 неделе внутриутробного развития и завершается лишь к моменту планового рождения ребенка [8].

Слепота и слабовидение вследствие РН доминируют в структуре причин нарушения зрения с детства как в развитых, так и в развивающихся странах, несмотря на все достижения науки и практической медицины. Частота развития РН зависит не только от степени

недоношенности ребенка, но и от соматической отягощенности (мать/плод) и условий выхаживания.

В течении РН различают две фазы: 1) активную и 2) регрессивную или рубцовую. В данной работе рассмотрены вопросы, касающиеся активной фазы заболевания. Классификация активной РН (1984 с дополнениями 2005 годов). Согласно международной классификации, активная РН подразделяется по стадиям процесса, его локализации и протяженности.

1 стадия – появление демаркационной линии на границе сосудистой и бессосудистой сетчатки. Белесоватая линия расположена в плоскости сетчатки и гистологически представляет собой скопление гиперплазированных веретенообразных клеток. При плюс-болезни на периферии глазного дна, перед линией, сосуды, как правило, расширены и извиты, могут образовывать аномальные ветвления, сосудистые аркады, или, которые внезапно обрываются, не проникая в бессосудистую сетчатку периферичнее линии.

2 стадия – формирование вала (или гребня) на месте демаркационной линии. Сетчатка в этой зоне утолщается, проминирует в стекловидное тело, формируя вал сероватого или белого цвета. Иногда он выглядит гиперемированным за счет проникших в него сосудов. При плюс-болезни сосуды сетчатки перед валом, как правило, резко расширены, извиты, беспорядочно делятся, и образуют артериовенозные шунты – симптом «щетки» на концах сосудов. Сетчатка в этой зоне отечна, может появляться и перифокальный отек стекловидного тела.

3 стадия – характеризуется появлением экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации в области вала. При этом усиливается сосудистая активность в заднем полюсе глаза, увеличивается экссудация в стекловидное тело, более мощными становятся артериовенозные шунты на периферии, формируя протяженные аркады и сплетения. Экстраретинальная пролиферация может иметь вид нежных волокон с сосудами или плотной ткани, расположенных за пределами сетчатки над валом.

4 стадия – частичная отслойка сетчатки – подразделяется на 4а (без вовлечения в процесс макулярной зоны) и 4б (с отслойкой сетчатки в макуле) стадии. Отслойка сетчатки при активной ретинопатии носит экссудативно-тракционный характер. Она возникает как за счет серозно-геморрагического компонента, так и за счет формирующейся тракции со стороны новообразованной фиброваскулярной ткани.

5 стадия – полная, или тотальная, отслойка сетчатки. В связи с характерной локализацией новообразованной фиброваскулярной ткани (кпереди от экватора), а также выраженной деструкцией собственно стекловидного тела, появлением в нем полостей, пустот, отслойка сетчатки, как правило, носит «воронкообразный» характер. Принято различать открытую, полузакрытую и закрытую формы воронкообразной отслойки сетчатки. При узком и закрытом профиле воронкообразной отслойки сетчатки происходит выраженная клеточная пролиферация между листками сетчатки, их сращение.

Согласно последним дополнениям, принятым к международной классификации активной РН, «плюс» - болезнь – показатель активности процесса (прогрессирования РН) в 1–3 стадиях заболевания, которая характеризуется расширением и извитостью центральных и концевых сосудов сетчатки в 2-х и более квадрантах глазного дна и тенденцией к прогрессированию заболевания. [5].

Распространение патологического процесса на глазном дне оценивают по часовым меридианам (от одного до 12 меридианов).

По локализации РН выделяют три зоны. 1 зона – условный круг с центром в ДЗН и радиусом, равным удвоенному расстоянию диск-макула. 2 зона – кольцо периферичнее 1 зоны с наружной границей, проходящей по зубчатой линии в носовом сегменте. 3 зона – полумесяц на височной периферии, кнаружи от зоны 2.

РН в 1 зоне протекает значительно тяжелее и имеет худший прогноз [6].

Особо выделяется прогностически неблагоприятная форма течения активной РН, получившая название «Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (ЗАРН)». Для нее характерно раннее начало и быстрое прогрессирование процесса в сетчатке: отсутствие четкой стадийности (минуя I и II стадии), экстраретинальный рост фиброваскулярной пролиферативной ткани, причем не только на границе с аваскулярной сетчаткой, но и нетипичной локализации, более центральной (у ДЗН и по ходу сосудов) зоне. В процесс, как правило, вовлекается зона 1, то есть задний полюс глаза. ЗАРН протекает с более выраженной сосудистой активностью, резким расширением сосудов сетчатки, их извитостью, образованием мощных сосудистых аркад, кровоизлияниями и экссудативными реакциями. Этой форме РН сопутствует ригидность зрачка, неоваскуляризация радужки, экссудация в стекловидное тело, что весьма затрудняет детальный осмотр глазного дна. Бурное течение заболевания, неэффективность общепринятых профилактических мероприятий ведут к быстрому развитию терминальных стадий заболевания.

Жалоб пациент и родители не предъявляют. При физикальном обследовании симптомы начальных стадий РН не выявляются. Заболевание диагностируется только при раннем активном скрининге детей группы риска методом непрямой бинокулярной офтальмоскопии или при обследовании на ретинальной камере. Оценка изменений на глазном дне проводится в соответствии с классификацией активной РН. Рекомендуется проводить первичный осмотр офтальмологом недоношенных детей, рожденных в гестационном возрасте 22-26 недель на 30-31 неделе ПКВ; на 27-31 неделе – с 4 недели жизни; на 32 и более – с 3-й недели жизни ребенка [7].

Искусственный интеллект (ИИ) – это направление информатики, целью которого является разработка аппаратно-программных средств, позволяющих пользователю-непрограммисту ставить и решать свои традиционно считающиеся интеллектуальными задачи, общаясь с ЭВМ на ограниченном подмножестве естественного языка. Наиболее распространенными в рассматриваемой области являются экспертные системы и нейросетевые методы. Искусственный интеллект уже задействован в таких медицинских специальностях, как функциональная диагностика, фармакология, хирургия и ортопедия.

Своевременной диагностике может способствовать применение искусственного интеллекта (ИИ) с формированием предварительного заключения, на которое врач сможет полагаться для постановки заключительного диагноза. Существует несколько распространенных типов ИИ, например, экспертная система и машинное обучение. Экспертная система — это компьютерная система, предназначенная для решения сложных задач, генерирующая прогнозы под наблюдением экспертов. Машинное обучение — это область ИИ, которая требует больших объемов данных для дальнейшего обучения, способствует быстрому и точному анализу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технологии искусственного интеллекта все чаще используются в медицинской практике как для диагностических целей, так и для лечения различных заболеваний. Использование ИИ в области офтальмологии открывает новые возможности для понимания заболевания и повышения качества оказания медицинских услуг пациентам. Однако на сегодняшний день не существует технологий ИИ, которые будут направлены на диагностику ретинопатии недоношенных.

Внедрение систем на базе ИИ – один из ключевых трендов современного здравоохранения, однако необходимо помнить, что ИИ не может и не должен заменить врача, так как

система работает на основе алгоритмов, которые закладываются специалистами и пока не способна мыслить сама.

Для создания технологии глубокого обучения нужна большая база данных. Но данный метод позволит уменьшить нагрузку на врача и увеличить процент точных диагнозов, с оптимизацией последующей тактики лечения, а также будет способствовать углублению фундаментальных знаний студентов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. «Цифровая экономика Российской Федерации» / Официальный сайт Правительства России. http://government. ru/rugovclassifier/614/main
2. Гутман, С. Образование в информационном обществе / С. Гутман. — СПб.: Экстрапринт, 2000. с. 16 с.
3. Инновационные обучающие технологии в медицине: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с международным участием / гл. ред.: проф. А. Т. Щастный. — Витебск: ВГМУ, 2017. 767 с.
4. Карпов О. Э., Храмов А. Е. Информационные технологии, вычислительные системы и искусственный интеллект в медицине. М.: ДПК Пресс, 2022.
5. Катаргина Л.А., Рябцев Д.И. №2482785 от 27.05.2013г. «Способ дифференциальной диагностики патологических изменений заднего отрезка глаза».
6. Нероев В.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Рудницкая Я.Л., Рябцев Д.И. Состояние центральной зоны сетчатки у пациентов с ретинопатией недоношенных. Материалы37-го Конгресса Европейского офтальмологического педиатрического общества «Зрительные нарушения у детей». 2011. с.23-24.
7. Рябцев Д.И., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Polymorphism of Structural Changes of Retina and Vitreous at 4 Degree of Cicatricial Retinopathy of Prematurity. Сборник работIII Всемирного конгресса по Ретинопатии Недоношенных«ROP 2012». 2012. с. 57.
8. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В., Сидоренко Е.Е. Скрининговые исследования ретинопатии недоношенных и ее перспективы для офтальмологии. Российская детская офтальмология. 2020; 4: 44-49.
9. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Ю.А. Морфометрическое исследование состояния ретинальных сосудов на ранних стадиях ретинопатии недоношенных. Офтальмология. 2013;10(3):10-14.
10. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Ранняя диагностика, мониторинг и лечение ретинопатии недоношенных. 3 е изд., перераб. и доп. М.: Апрель; 2013. 104 с.
11. Фомина Н.В. Анализ заболеваемости и исходов активной фазы ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 750 г). Российская педиатрическая офтальмология. 2007;4:10.
12. Hardy R.J., Palmer E.A., Schaffer D.B., et al. Outcome based management of retinopathy of prematurity. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of prematurity Cooperative Group. Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 1997;1(1):46-54. https://doi.org/10.1016/s1091-8531(97)90023-9

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Организации: ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ФГБУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»

Проектная команда: Урусова Л.С.[1], Лысухин Д.Д., Якимов Б.П., Пачуашвили Н.В., Порубаева Э.Э., Ковалева Е.В.

1. Кандидат медицинских наук, заведующая отделом фундаментальной патоморфологии, ведущий научный сотрудник.

ВВЕДЕНИЕ

Щитовидная железа представляет собой критически важный орган эндокринной системы, играющий центральную роль в многих физиологических процессах организма человека. Новообразования щитовидной железы могут иметь различную природу, от доброкачественных до злокачественных опухолей, и оказывать значительное влияние на состояние здоровья пациента [1]. Правильный и своевременно установленный диагноз в значительной степени определяет успешность лечения и прогноз пациента.

При этом морфологическое исследование является золотым стандартом в диагностике новообразований щитовидной железы [1]. В современной клинической практике морфологическая диагностика новообразований щитовидной железы является комплексным процессом, требующим глубокой экспертизы со стороны патоморфолога, и иногда может сопровождаться значительными трудностями. Морфологическое разнообразие опухолей щитовидной железы позволяет увидеть широкий спектр различных морфологических изменений [2].

Сложность в диагностике также связана с субъективностью и неоднозначностью критериев классификации [3, 4]. Например, различие между доброкачественными фолликулярными аденомами и злокачественными фолликулярными карциномами может стать проблемой, поскольку оно основывается на таких спорных критериях, как инвазия капсулы или сосудов (рисунок 1). Добавление к этому критерия, такого как «папиллярные ядра», который имеет субъективный характер, и существование множества морфологических подтипов папиллярной карциномы, особенности которых могут быть упущены или ошибочно интерпретированы, только усиливают сложность диагностики. В последние годы акцент делается на молекулярной диагностике, где молекулярные и генетические тесты становятся важными для диагностики и прогностической стратификации, но интеграция этих результатов с морфологическим исследованием в клинической практике может быть сложной.

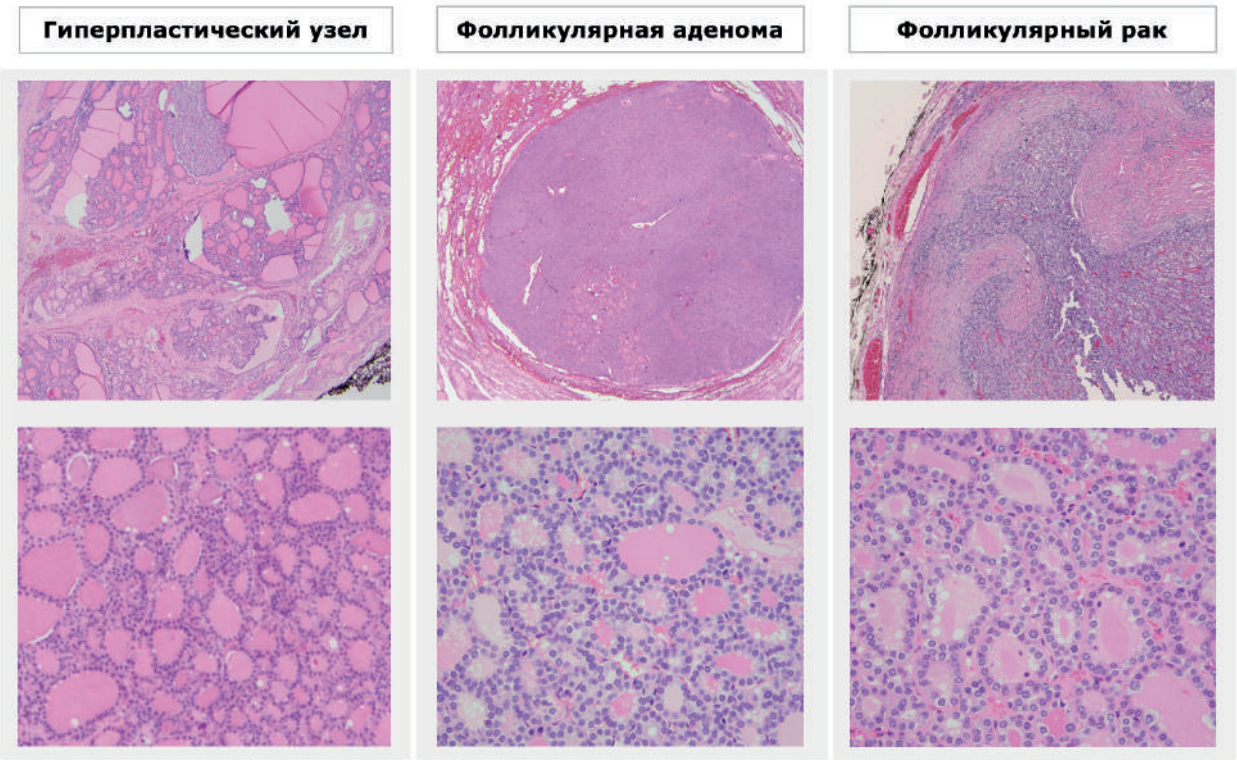


Рисунок 1 — Микроскопическая картина различных морфологических новообразований щитовидной железы, демонстрирующая сложности и субъективизм в дифференциальной диагностике данных образований. При гистологическом исследовании различных новообразований щитовидной железы при большом увеличении морфологические особенности неотличимы: дифференциальная диагностика основывается на признаках, которые необходимо оценивать при малом увеличении (инвазия в капсулы или сосуды).

Отсутствие стандартизированного подхода к сбору операционного материала и различия в обработке ткани, такие как методы окрашивания и подготовки препаратов, могут затруднять интерпретацию морфологических изменений. К тому же, достоверная гистологическая диагностика опухолей щитовидной железы требует глубокой экспертизы в области эндокринной патологии, и во многих случаях для окончательной оценки может быть необходимо мнение нескольких экспертов [3].

Применение искусственного интеллекта в разных сферах деятельности, в том числе и в медицине, расширяется с каждым годом. Помимо использования в анализе статистических данных, ведутся исследования по обучению цифровых систем анализу диагностических изображений. В патологической анатомии машинное обучение стало возможным благодаря появлению современных гистологических сканеров высокого разрешения, позволяющих создавать цифровые архивы гистологических препаратов. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России обладает Коллекцией оцифрованных гистологических препаратов опухолей эндокринной системы, которая представляет собой уникальный цифровой регистр данных биоматериала пациентов с различной эндокринной патологией. На данном этапе он включает более 120 000 оцифрованных гистологических препаратов от 30 000 пациентов, чьи клинические, иммунологические, генетические данные, а также данные МРТ, КТ, и при необходимости других методов, позволили создать уникальный, не имеющий аналогов в мире информационный пул всеобъемлющих сведений о морфологии

различных тканей (от собственно желез внутренней секреции до органов-мишеней) и при распространенной и орфанной эндокринной патологии. Можно утверждать, что аналогов, сравнимых с Коллекцией по объему данных, ее содержанию, клиническому и научному значению, в России и в мире на данный момент не существует.

Коллекция оцифрованных гистологических препаратов опухолей эндокринной системы позволяет нам проводить комплексное междисциплинарное исследование, результатом которого станет усовершенствование методов цифровой обработки изображений и методов машинного обучения в патоморфологии, в том числе заболеваний щитовидной железы. Появление надежной цифровой платформы для анализа гистологических изображений, способной работать с огромным массивом данных, может позволить не только автоматизировать анализ гистологических препаратов опухолей щитовидной железы, но и, возможно, выявить новые диагностические и прогностические критерии, не вполне очевидные для патоморфолога. В настоящее время в мире не существует алгоритма поддержки принятия врачебных решений для морфологической диагностики заболеваний щитовидной железы.

Патогистологическое исследование новообразований щитовидной железы требует высокой квалификации специалистов, но даже у опытных патологоанатомов могут возникать диагностические ошибки, обусловленные несовершенством патоморфологических классификаций и субъективностью используемых критериев [3]. Автоматизированный анализ с использованием современных алгоритмов искусственного интеллекта позволяет обрабатывать большое количество гистологических изображений быстро, с высокой точностью и стабильностью результатов. Более того, в ряде регионов может наблюдаться дефицит квалифицированных специалистов-патоморфологов. Автоматизация позволяет обеспечить доступ к качественному анализу вне зависимости от географического положения пациента. Автоматизированный анализ может быть интегрирован с другими методами исследования, такими как молекулярно-генетический анализ, что обеспечивает более комплексный подход к диагностике.

В свете вышеуказанных факторов, внедрение автоматизированного анализа гистологических сканов новообразований щитовидной железы представляется не только актуальным, но и необходимым направлением современной медицины. Создание алгоритмов поддержки принятия врачебных решений будет способствовать повышению эффективности процесса постановки диагноза и разработке персонализированной стратегии ведения пациента, что крайне важно в случае эндокринных заболеваний.

Целью данного исследования является автоматизация процесса машинной обработки гистологических слайдов новообразований щитовидной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный научный проект представляет собой прорывное исследование в области автоматизированного анализа гистологических изображений патологий щитовидной железы и формирует основу для последующих более масштабных исследований. На этапе начальных экспериментов нами была успешно подтверждена эффективность применения схемы Multiple-Instance Learning, что является важным шагом в направлении к высокоточной классификации. К тому же наша команда сумела достичь выдающихся результатов в классификации гистологических сканов высокого разрешения, основываясь лишь на высокоуровневой разметке, при этом показатель ROC-AUC достиг впечатляющего значения в 0.944 на валидационной выборке из 193 слайдов (из общего числа 966). Эти результаты не только подчеркивают высокую эффективность нашего подхода, но и явно указывают на перспективность данного направления в будущем. Кроме того, мы разработали прототип инстру-

мента визуализации, который поможет в детальном анализе и обосновании полученных результатов. На следующих этапах исследования мы планируем дополнительно расширить классификационный спектр и включить новые целевые переменные, которые отражают ключевые аспекты диагностики, такие как ядерные характеристики опухоли, паттерн и наличие или отсутствие инвазии.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

MIL – Multiple-Instance Learning
ROC-AUC – площадь под ROC-кривой

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В., Иванов С.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. Эндокринная хирургия. 2022;16(2):5-29. https://doi.org/10.14341/serg12792
2. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э. и др. Дифференцированный рак щитовидной железы // Современная онкология. - 2020. - Т. 22. - №4. - С. 30-44. https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507
3. Абросимов А.Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы // Архив патологий. – 2018. – Т. 1. – №1. – С. 37-45. https://doi.org/10.17116/patol201880137-45
4. Mete O., Erickson L.A., Juhlin C.C. et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors // Endocr Pathol. - 2022. - Vol. 33. - P.155–196. https://doi.org/10.1007/s12022-022-09710-8
5. Ming Y.Lu, Drew F.K. Williamson, Tiffany Y. Chen et al. Data Efficient and Weakly Supervised Computational Pathology on Whole Slide Images. https://doi.org/10.48550/arXiv.2004.09666
6. Wang X., Yang S., Zhang J. et al. Transformer-based unsupervised contrastive learning for histopathological image classification. https://doi.org/10.1016/j.media.2022.102559

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ЯЗВ ЖКТ (AI FORREST)

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Чернядьев С.А.[1], Штанова А.А.,Степина Д.А., Жиляков А.А., Приезжева Е. С.

1. Доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ

Язвенные дефекты слизистой желудочно-кишечного тракта являются распространенным патологическим состоянием, которое обнаруживается у миллионов людей по всему миру. Точная и быстрая диагностика язвенных дефектов является ключевым фактором для эффективного лечения и предотвращения осложнений. Разработка новых технологий, включая алгоритмы искусственного интеллекта, для диагностики язв желудочно-кишечного тракта, которые могут повысить точность и эффективность лечения этих заболеваний, является актуальной задачей. Существующие методы диагностики язвенных дефектов, такие как эндоскопия, требуют наличия опытного врача-эндоскописта для распознавания и классификации дефектов. Однако эндоскопия является операторозависимой процедурой, что может приводить к ошибкам и неправильным диагнозам. Разработка программного обеспечения с элементами искусственного интеллекта позволит автоматизировать этот процесс и уменьшить влияние человеческого фактора на точность диагностики.

Модели искусственного интеллекта (ИИ) показали многообещающие результаты в автоматизации диагностического процесса и снижении влияния человеческого фактора на точность результатов диагностики при лечении язв желудочно-кишечного тракта. Исследования продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность моделей искусственного интеллекта для выявления патологий просвета желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая полипы, новообразования и воспалительные заболевания кишечника [1]. Системы ИИ применяются в современной медицине при диагностике патологий любого отдела пищеварительного тракта, с более высокой точностью, чувствительностью и специфичностью по сравнению с опытными эндоскопистами [2]. Кроме того, искусственный интеллект использовался для исследования дисплазии у пациентов с пищеводом Барретта и оценки воспаления толстой кишки у пациентов с язвенным колитом [3-4]. Системы на его основе, особенно те, которые используют глубокие нейронные сети, позволили осуществлять компьютерное обнаружение и диагностику в режиме реального времени при колоноскопии, что привело к более частому выявлению полипов и снижению частоты ошибок [4]. Интеграция программного обеспечения с оптическим эндоскопическим оборудованием позволяет получать высококачественные изображения слизистой желудочно-кишечного тракта [3].

Алгоритмы ИИ также могут использоваться для распознавания и классификации язвенных дефектов, что позволит не только быстро и точно определить наличие и характер язвенных дефектов, но и поспособствует в принятии оптимального тактического решения врачом-эндоскопистом. Интеграция программного обеспечения ИИ с видео эндоскопическим

оборудованием позволит унифицировать процесс и уменьшить влияние человеческого фактора на точность диагностики.

На сегодняшний день уже не оспаривается возможность использования нейросетевого помощника, который дает дополнительное преимущество при принятии решений, основанных на современных принципах доказательной медицины. Подобные ассистенты способны интегрировать полученные при эндоскопическом исследовании данные, результаты лучших научных работ в области гастроэнтерологии и мировой клинический опыт для оптимизации результатов лечения и повышения качества жизни пациента [5-7].

Несмотря на значительные достижения в области применения ИИ в медицине, его внедрение в предобработку изображений язв ЖКТ для их анализа и классификации все еще требует новых исследований и разработок для улучшения качества изображений и устранения шумов. Дальнейшие научные поиски и инновации также способствуют созданию методов, которые обеспечат объективность и интерпретируемость результатов анализа, и точность классификации изображений язв ЖКТ. В процессе их выполнения сформируются большие и разнообразные наборы данных пригодные для обучения алгоритмов, учитывающих все возможные варианты патологии [8, 9].

Целью данной работы является разработка программного обеспечения с элементами ИИ для автоматического распознавания и классификации язвенных дефектов слизистой ЖКТ, интегрированного с оптическим эндоскопическим оборудованием, способного предложить врачу-эндоскописту несколько наиболее вероятных вариантов диагноза, а использование уникальной базы данных препаратов и актуальных тактик лечения поддержит при принятии решений на основе современных принципов доказательной медицины.

Разработка специализированного программного обеспечения с применением искусственного интеллекта для автоматического распознавания и классификации язвенных дефектов слизистой ЖКТ и его интеграция с оптическим эндоскопическим оборудованием представляет собой научно новый подход в области медицинской диагностики.

Во-первых, оптимизация использования алгоритмов ИИ в процессе видеоэндоскопии для предварительной обработки изображения, распознавания и классификации язвенных дефектов слизистой ЖКТ до сих пор является новым и инновационным подходом, позволяющим автоматизировать процесс диагностики и ее повысить точность.

Во-вторых, интеграция разрабатываемого программного обеспечения с оптическим эндоскопическим оборудованием обеспечит высококачественные изображения слизистой желудочно-кишечного тракта и позволит использовать разработанные нами алгоритмы искусственного интеллекта для распознавания и классификации язвенных дефектов.

В-третьих, использование собственной уникальной базы данных, содержащей общедоступные сведения о свойствах препаратов и тактиках лечения язв желудочно-кишечного тракта, базирующихся на современных принципах доказательной медицины, позволяет создать ассистента в принятии решения, который будет предлагать врачу-эндоскописту наиболее вероятные варианты диагноза и оптимальные тактики лечения.

Таким образом, разработка программного обеспечения с применением ИИ для автоматического распознавания и классификации язвенных дефектов слизистой желудочно-кишечного тракта представляет собой новый с научной точки зрения подход, который может значительно улучшить диагностику и лечение пациентов гастроэнтерологического профиля.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная **идея** настоящей проектной работы заключается в разработке инновационного программного обеспечения с элементами искусственного интеллекта, которое будет ин-

тегрировано с оптическим эндоскопическим оборудованием, что позволит с его помощью осуществлять автоматическое распознавание и классификацию язвенных дефектов слизистой ЖКТ. Дополнительно, разрабатываемое программное обеспечение будет обладать функцией помощи в принятии решения по дальнейшему ведению обследуемого пациента, на основании сведений из собранной нами базы данных препаратов и тактик лечения, которые соответствуют современным принципам доказательной медицины.

Основные задачи, которые необходимо решить, для достижения целей проекта:

1. Сбор и анализ данных. Проведение систематических обзорных исследований и сбор большого объема данных, включающих аннотированные изображения слизистой желудочно-кишечного тракта, для обучения алгоритмов искусственного интеллекта. Анализ и предварительная обработка полученных признаков и классификационных критериев для идентификации и верификации язвенных дефектов различных отделов ЖКТ.

2. Разработка алгоритмов ИИ. Создание и оптимизация алгоритмов машинного и глубокого обучения, которые позволят распознавать и классифицировать язвенные дефекты на основе полученных изображений. Итеративное обучение моделей на предварительно корпуса собранных данных и их перманентное пополнение.

3. Интеграция с эндоскопическим оборудованием. Для практического применения разработанное программное обеспечение должно быть интегрировано с оптическим эндоскопическим оборудованием для анализа изображений слизистой желудочно-кишечного тракта в режиме реального времени. На данном этапе будет проведена проверка совместимости и возможности его функционирования с протоколами и интерфейсами оборудования. Далее планируется тестирование и отладка созданной системы, включающее проверку функциональности ИИ, его точности действий и соответствие стандартам безопасности, что должно гарантировать надежную и безошибочную работу ИИ с оборудованием.

4. Создание базы данных препаратов и тактик лечения. Сбор и систематизация информации о препаратах и тактиках лечения язвенных дефектов слизистой желудочно-кишечного тракта, основанных на современных принципах доказательной медицины. Разработка базы данных, которая будет использоваться ассистентом в принятии решений для предоставления рекомендаций по лечению на основе полученных диагностических данных.

5. Разработка системы ассистенции при принятии решения. Данная система необходима для поддержки врачей в принятии клинических решений, которая будет функционировать на основе уникальной базы данных о препаратах и методах лечения язв ЖКТ, основанных на современных принципах доказательной медицины. Смысл внедрения подобной системы заключается в ускорении и унификации процесса выбора протокола дальнейшего ведения пациента, снижении вероятности ошибки из-за человеческого фактора и улучшении результатов лечения язв ЖКТ, диагноз которых основываются на машинном анализе изображений.

6. Тестирование и внедрение в реальных клинических условиях. Критически важно, чтобы система была совместима с оборудованием для видеоэндоскопии и не создавала конфликтов по ходу его использования. Кроме того, пользовательский интерфейс системы должен быть удобным и интуитивно понятным для медицинских специалистов всех уровней. Тестирование также поможет выявить ошибки и проблемы, которые могут возникнуть, в процессе разработки решения, и своевременно предпринять необходимые меры для их исправления. В целом, верификация системы в реальных клинических условиях является ключевым этапом для ее успешного внедрения и обеспечения наиболее эффективной специализированной помощи для врачей и их пациентов.

Решение этих задач направленно на достижение основной цели проекта: разработки программного обеспечения с применением ИИ для автоматического распознавания и классификации язвенных дефектов слизистой ЖКТ и предоставления врачу-эндоскописту наиболее вероятных

вариантов диагноза и рекомендаций по лечению на основе собственной базы данных препаратов и тактик лечения, основанных на современных принципах доказательной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проекта «Искусственный интеллект для автоматической классификации эндоскопических изображений язв ЖКТ» поставлена цель разработать программное обеспечение с элементами искусственного интеллекта (ИИ) для автоматического распознавания и классификации язвенных дефектов слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с использованием оптического эндоскопического оборудования.

Для достижения этой цели определены следующие задачи.

Во-первых, требуется собрать и проанализировать данные, включающие в себя аннотированные изображения слизистой ЖКТ, для обучения алгоритмов ИИ. Полученные признаки и классификационные критерии планируется предварительно обработать для идентификации и верификации язвенных дефектов различных отделов ЖКТ. В рамках проекта предполагается написание систематического обзора аналогичных исследований.

Во-вторых, необходимо разработать алгоритмы ИИ, основанные на машинном и глубоком обучении, которые позволять распознавать и классифицировать язвенные дефекты на основе полученных при видеоэндоскопии изображений. Модели будут обучены на собранных данных путем итеративного процесса обучения и оптимизации.

В-третьих, разработанное программное обеспечение будет интегрироваться с оптическим эндоскопическим оборудованием, производимым партнером проекта, для анализа изображений слизистой ЖКТ в режиме реального времени. После чего будет проведена проверка совместимости и возможности функционирования с протоколами и интерфейсами оборудования путем модельного тестирования и отладки системы, включающая оценку функциональности ИИ, его точности действий и соответствие стандартам безопасности.

Ожидаемыми результатами проекта являются разработка завершенного программного обеспечения с элементами ИИ для автоматического распознавания и классификации язвенных дефектов слизистой ЖКТ, способного к интеграции с оптическим эндоскопическим оборудованием. Уникальной особенностью будет функция поддержки принятия решения, основанном на актуальных данных о препаратах и тактиках ведения пациентов с язвами ЖКТ, что повысит точность и эффективность диагностики и снизит влияние человеческого фактора на результаты лечения.

Дальнейшие исследования и разработки в этой области могут потенциально привести к более инновационным продуктам с искусственным интеллектом, способным решать комплексные проблемы в различных сферах жизни и деятельности людей.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Parkash O, Siddiqui ATS, Jiwani U, Rind F, Padhani ZA, Rizvi A, Hoodbhoy Z, Das JK. Diagnostic accuracy of artificial intelligence for detecting gastrointestinal luminal pathologies: A systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2022 Nov 4;9:1018937. doi: 10.3389/fmed.2022.1018937. PMID: 36405592; PMCID: PMC9672666.
2. Correia FP, Lourenço LC. Artificial intelligence application in diagnostic gastrointestinal endoscopy - Deus ex machina? World J Gastroenterol. 2021 Aug 28;27(32):5351-5361. doi: 10.3748/wjg.v27.i32.5351. PMID: 34539137; PMCID: PMC8409168.
3. Tian Z, Wang D, Sun X, Fan Y, Guan Y, Zhang N, Zhou M, Zeng X, Yuan Y, Bu H, Wang H. Current status and trends of artificial intelligence research on the four traditional

Chinese medicine diagnostic methods: a scientometric study. Ann Transl Med. 2023 Feb 15;11(3):145. doi: 10.21037/atm-22-6431. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36846009; PMCID: PMC9951008.
4. Larsen SLV, Mori Y. Artificial intelligence in colonoscopy: A review on the current status. DEN Open. 2022 Mar 23;2(1):e109. doi: 10.1002/deo2.109. PMID: 35873511; PMCID: PMC9302306.
5. Korniteli I., Khalvashi M., Turkadze E. Modern aspects of evidence-based medicine // Experimental and clinical medicine Georgia. – 2022. – №. 6.
6. Iadanza E. et al. Evidence-based medical equipment management: a convenient implementation //Medical & biological engineering & computing. – 2019. – Т. 57. – С. 2215-2230.
7. Del Fabbro, M., Corbella, S., Taschieri, S. (2017). Principles of Evidence-Based Decision-Making. In: Rosen, E., Nemcovsky, C., Tsesis, I. (eds) Evidence-Based Decision Making in Dentistry. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45733-8_2
8. Güley O, Pati S, Bakas S. Classification of Infection and Ischemia in Diabetic Foot Ulcers Using VGG Architectures. Diabet Foot Ulcers Grand Chall (2021). 2022;13183:76-89. doi: 10.1007/978-3-030-94907-5_6. Epub 2022 Jan 1. PMID: 35465060; PMCID: PMC9026672.
9. Nazir S, Dickson DM, Akram MU. Survey of explainable artificial intelligence techniques for biomedical imaging with deep neural networks. Comput Biol Med. 2023 Apr;156:106668. doi: 10.1016/j.compbiomed.2023.106668. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36863192.

Публикации членов команды соавторов по теме настоящего проекта:

1. Программа для автоматической классификации желудочно-кишечных кровотечений по шкале J.A. Forrest. Жиляков А.В., Чернядьев С.А., Коробова Н.Ю., Киршина О.В., Соколов С.Ю., Белькова К.С., Букин К.Е., Костарева Е.С., Кочкарь Д.М., Приезжева Е.С., Степина Д.А., Штанова А.А., Жиляков А.А. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023615451, 15.03.2023. Заявка № 2023613504 от 21.02.2023.
2. Сравнение рисков рецидивов кровотечений из пептических язв класса FI после местного обкалывания эпинефрином. Штанова А.А., Степина Д.А., Приезжева Е.С., Кочкарь Д.М., Костарева Е.С., Белькова К.С., Букин К.Е., Чернядьев С.А., Жиляков А.В. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 19-20 апреля 2023 г. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. С. 3212-3218.
3. Сравнение определения полипов желудочно-кишечного тракта между врачами-эндоскопистами и нейронной сетью, обученной с применением искусственного интеллекта. Жиляков А. А., Чернядьев С. А., Соколов С. Ю. //Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 19-20 апреля 2023 г. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023.
4. Возможности искусственного интеллекта при выборе тактики лечения кровотечений из пептических язв желудочно-кишечного тракта. Чернядьев С.А., Соколов С.Ю., Жиляков А.А., Киршина О.В, Коробова Н.Ю. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2023. Т. 21. № 3. С. 40-51.

РАЗРАБОТКА СЕРВИСА СОЗДАНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ АННОТИРОВАННЫХ ТРЕХМЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ПЕЧЕНИ ДЛЯ СОДЕЙСТВИЯ ПРИНЯТИЮ РЕШЕНИЯ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ХИРУРГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: Частная организация образовательная организация высшего образования медицинский университет «РЕАВИЗ»

Проектная команда: Шарифова Р.А., Яремин Б.И., Алекберов К.Ф.

ВВЕДЕНИЕ

Вычислительная медицина характеризуется применением вычислительных моделей и методов к медицинским вопросам с упором на целые медицинские системы и сложные взаимодействия в них. В системной медицине проводится итеративный цикл построения и проверки модели, основанный на получении и анализе экспериментальных данных. Ключевой целью вычислительных моделей является интеграция медицинских знаний в математическое представление лежащих в их основе процессов, что позволяет тестировать новые гипотезы *in silico*. Системная медицина применительно к заболеваниям человека представляет собой междисциплинарный подход, расширяющий наше понимание механизмов, участвующих в развитии и прогрессировании заболеваний. Таким образом, математические модели заболеваний человека могут позволить нам открывать новые стратегии и цели терапии.

Использование подхода системной медицине в клинических условиях называется системной медициной (Wolkenhauer et al., 2013). В системной медицине вычислительные модели применяются для диагностики заболеваний, прогнозирования их прогрессирования и для выбора подходящих терапевтических стратегий. Кроме того, вычислительные модели дают возможность индивидуализации. Пациенты различаются по своей индивидуальной анатомии, физиологии, генетическому фону и личному анамнезу, и все это влияет на тяжесть и течение заболевания и определяет специфическую реакцию пациента. Таким образом, в медицине и особенно в хирургии необходим подход к моделированию, который позволяет получить представление о развитии и прогрессировании заболевания у конкретного пациента, принимая во внимание ранее существовавшие специфические для пациента состояния.

Вычислительная хирургия относится к использованию вычислительной поддержки в контексте хирургии (Garbey et al., 2012; Bass and Garbey, 2014). Вычислительные модели могут направлять хирургию для оптимизации вмешательства и улучшения результатов. Такие модели применяются в хирургии для (а) предоперационной оценки риска пациента для планирования хирургического вмешательства, (б) корректировки процедуры во время хирургического вмешательства, например, с использованием технологий, основанных на изображениях, и (в) прогнозирования хирургического вмешательства. исход, сопровождаемый принятием решения о послеоперационной терапии. Были разработаны вычислительные подходы для руководства операциями, например, при сердечной недостаточности (Kayvanpour et al., 2015; Meoli et al., 2015), опухолях головного мозга (Rockne et al., 2010; Baldock et al., 2013) и печени. резекции (Soler et al., 2014).

Хирургическое планирование, особенно для резекции печени, выигрывает от вычислительной поддержки. Предоперационное планирование должно быть точным и предсказуемым, а также быстрым и простым, чтобы справляться с растущим числом пациентов. Потребуется более индивидуальное хирургическое планирование, чтобы расширить границы хирургии печени и оперировать больше пациентов с более поздними стадиями злокачественных опухолей, пожилым возрастом и ранее существовавшим повреждением печени. С увеличением тяжести заболевания возрастает риск послеоперационной печеночной недостаточности. Здесь вычислительная поддержка в будущем позволит лучше оценивать риски и индивидуализировать хирургическое планирование для пациентов, нуждающихся в операции на печени, что позволит выполнять более успешные процедуры у пациентов с более высоким риском с лучшими результатами.

Настоящий проект направлен на создание сервиса (программы для ЭВМ), предназначенный для хирургии и трансплантации печени, операционного планирования. Для достижения данной задачи должна проводиться обработка данных КТ, МРТ, УЗИ и гистологических исследований печени, с использованием технологий искусственного интеллекта осуществляться построение аннотированных персонифицированных трёхмерных моделей с данными расчёта. Полученные модели будут использоваться хирургами перед выполнением хирургических вмешательств. Принципиальная новизна разработки заключается в том, что впервые в единой инфраструктуре будут обрабатываться данные как макроскопической, так и микроскопической анатомии печени, в контексте выполнения вмешательств на печени. Решение будет обеспечивать чувствительность 98%, специфичность 99%, внедрение решения позволит ускорить подготовку к операциям на печени в 1,5-2 раза, позволит снизить число операционных осложнений на 30-40%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методики вычислительной анатомии и искусственного интеллекта позволяют с успехом решить поставленные в проекте задачи. Путем изучения существующего математического аппарата удалось решить вопросы автоматической сегментации печени, центрирования её сосудов, определения степени макростеатоза в ней, комплексной оценке ее паренхимы. Исследованы технологии создания программного интерфейса получения, обработки и передачи медицинских изображений по протоколу DICOM и их анонимизации. Исследованы методики сегментации изображений печени с использованием технологий искусственного интеллекта в сравнении. Исследованы алгоритмы трассирования кровеносных сосудов по центральной линии. Исследованы технологии анализа состояния паренхимы печени по данным КТ/МРТ/УЗИ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Reitinger B. et al. Liver surgery planning using virtual reality //IEEE Computer Graphics and Applications. – 2006. – Т. 26. – №. 6. – С. 36-47.
2. Shevchenko, N., et al. “MiMed liver: a planning system for liver surgery.” 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology. IEEE, 2010.
3. Hansen, Christian, et al. “Illustrative visualization of 3D planning models for augmented reality in liver surgery.” International journal of computer assisted radiology and surgery 5.2 (2010): 133-141.

4. Hansen, Christian, et al. “Impact of model-based risk analysis for liver surgery planning.” International journal of computer assisted radiology and surgery 9.3 (2014): 473-480.
5. Christ, Bruno, et al. “Computational modeling in liver surgery.” Frontiers in Physiology 8 (2017): 906.
6. Meinzer, Hans-Peter, Matthias Thorn, and Carlos E. Cárdenas. “Computerized planning of liver surgery—an overview.” Computers & Graphics 26.4 (2002): 569-576.
7. Selle, Dirk, et al. “Analysis of vasculature for liver surgical planning.” IEEE transactions on medical imaging 21.11 (2002): 1344-1357.
8. Chheang, Vuthea, et al. “A collaborative virtual reality environment for liver surgery planning.” Computers & Graphics 99 (2021): 234-246.
9. Oshiro, Yukio, and Nobuhiro Ohkohchi. “Three-dimensional liver surgery simulation: computer-assisted surgical planning with three-dimensional simulation software and three-dimensional printing.” Tissue engineering part A 23.11-12 (2017): 474-480.
10. Boedecker, Christian, et al. “Using virtual 3D-models in surgical planning: workflow of an immersive virtual reality application in liver surgery.” Langenbeck’s Archives of Surgery 406.3 (2021): 911-915.
11. Bourquain, H., et al. “HepaVision2—a software assistant for preoperative planning in living-related liver transplantation and oncologic liver surgery.” CARS 2002 Computer Assisted Radiology and Surgery. Springer, Berlin, Heidelberg, 2002. 341-346.
12. Peterhans, Matthias, et al. “A navigation system for open liver surgery: design, workflow and first clinical applications.” The international journal of medical robotics and computer assisted surgery 7.1 (2011): 7-16.
13. Conversano, Francesco, et al. “Hepatic vessel segmentation for 3D planning of liver surgery: experimental evaluation of a new fully automatic algorithm.” Academic radiology 18.4 (2011): 461-470.
14. Wang, Xue-Dong, et al. “Traditional surgical planning of liver surgery is modified by 3D interactive quantitative surgical planning approach: a single-center experience with 305 patients.” Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International 16.3 (2017): 271-278.
15. Lange, Thomas, et al. “Augmenting intraoperative 3D ultrasound with preoperative models for navigation in liver surgery.” International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Springer, Berlin, Heidelberg, 2004.

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ УЗЛОВ НА СНИМКАХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (СОЛУС КТ) НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет»

Проектная команда: Шумелев Д.И., Калашникова М.Д.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международного агентства по исследованию рака только в 2020 году в мире было зарегистрировано более 18 млн. выявленных случаев рака, при этом 11,4% приходилось на злокачественные новообразования легких [1]. Именно рак легких, из-за своей способности быстрого прогрессирования и склонности к возникновению ранних метастаз, занимает первое место по смертности от онкологий и ежегодно уносит жизни более 1,8 млн человек [2]. Причина высокой смертности также кроется в сложности диагностирования данной патологии: 43,2% случаев рака легкого, трахеи и бронхов в России в 2020 году диагностировали на четвертой стадии и только 14% – на первой [3].

Раннее выявление признаков злокачественных новообразований (0-II стадии) увеличивает шанс пятилетней выживаемости до 92%, поэтому своевременная диагностика рака легкого становится одной из важнейших задач медицинского сообщества.

Диагностика рака легких основывается преимущественно на инструментальных методах, таких как рентгеноскопия, рентгенография, компьютерная томография (КТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). При 300-800 срезах легких на КТ врачи тратят от 1 до 15 минут на поиск очагов патологий, в сложных случаях результат может обрабатываться более часа.

По данным исследования в рамках международной программы ранней диагностики рака легких International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) более, чем в 70% случаев рентгенологи пропускают рак легких на КТ исследованиях, при этом в 54% случаев из вышеуказанных рак был виден на предыдущем КТ. По данным портала для врачей и других специалистов в области здравоохранения «Medscape» о врачебных ошибках в диагностике на 2020 год, в США 5% или 12 млн пациентам в год устанавливается неправильный диагноз. В то же время ежегодно от 80 до 160 тысячам пациентов наносится вред тем, что у них не своевременно диагностируются онкологические заболевания, инсульт, инфаркт и другие жизнеугрожающие состояния [4].

Здесь становится актуальным использование современных интеллектуальных методов обработки медицинских изображений. Использование технологии искусственного интеллекта в обработке КТ снимков легких будет способствовать сокращению времени на интерпретацию результатов исследования, тем самым снизит нагрузку врачей-рентгенологов и увеличит шансы на обнаружение начальных стадий патологий с признаками малигнизации.

На основании опыта команды проекта и описанной проблематики было принято решение разработать систему на базе искусственного интеллекта, которая станет вспомогательным инструментом при постановке диагноза.

В связи с вышеизложенным, **цель проекта**: снижение влияния человеческого фактора при диагностировании новообразований на основе результатов компьютерной томографии легких за счет нахождения легочных узлов и ретроспективного анализа КТ-исследований пациента.

На сегодняшний день существует более 15 решений в области анализа диагностических медицинских снимков, в частности – это решения анализа диагностических снимков по результатам компьютерной томографии области грудной клетки таких компаний, как СберМедАИ («КТ-Легких»), Интелоджик («Botkin.AI»), Радлоджик Рус (система «RadLogics»), Медицинские скрининг системы («Цельс»), Айра Лабс («Chest-IRA»), CareMentorAi («Онко Ментор»). Решения имеют схожую архитектуру и практически единый набор функциональных возможностей, включающий приоритизацию (триаж) снимков для врача, потоковую обработку снимков DICOM, автоматическое измерение объема и размера патологий, формирование отчета о результатах анализа снимка и др. Все они обладают большей точностью, в сравнении с разработкой проекта, но ни одно решение не позволяет контурно выделить участок поражения легкого и классифицировать его по стандартизированной системе Lung-Rads. Данная возможность позволит облегчить мониторинг результатов исследования и снизить влияние на результат диагностики человеческого фактора. Используя решение проекта, врач-рентгенолог сможет в короткие сроки определить наличие патологии, что увеличит процент своевременно поставленных диагнозов.

Научная новизна проекта состоит в разработке системы поиска и детальной визуализации легочных узлов с применением технологий искусственного интеллекта в целях диагностики рака легкого.

Главная идея проекта состоит в разработке веб-приложения системы определения легочных узлов на снимках компьютерной томографии (СОЛУС КТ) на основе искусственного интеллекта для применения в медицинских учреждениях с автоматическим нахождением легочных узлов и их классификацией по системе Lung-RADS (v.1.1), а также с функцией ретроспективного анализа результатов исследований.

В ходе реализации проекта разработана система на базе искусственного интеллекта. Результаты, полученные в ходе обработки данных нейронными сетями, могут быть сопоставимы с результатами интеллектуальной деятельности человека, поскольку использование искусственного интеллекта снижает влияние человеческого фактора: ИИ способен обнаружить патологию, едва различимую человеческим глазом, что позволит предпринимать меры по лечению человека на более раннем сроке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак легких является наиболее опасным видом злокачественных образований, ведущим по смертности во всем мире. Своевременная диагностика рака легкого на начальной стадии заболевания позволяет обеспечить 5-летнюю выживаемость в 92% случаев, что создает актуальность сокращения рисков врачебной ошибки при интерпретации результатов КТ-исследования легких. В этой связи перспективным является применением технологий искусственного интеллекта в анализе снимков компьютерной томографии легких.

Главной идея проекта состоит в разработке веб-приложения системы определения легочных узлов на снимках компьютерной томографии (СОЛУС КТ) на основе искусственного интеллекта для применения в медицинских учреждениях.

На данном этапе проекта в целях выполнения требований Федерального закона от 27.07.2006 № 152 «О персональных данных» разработана программа для передачи файлов формата DICOM и деперсонализации данных, позволяющая анонимизировать файлы

КТ-исследований. В завершении текущего этапа проекта разработан прототип программного обеспечения с реализованным алгоритмом сегментации очагов поражения легких, который может использоваться для автоматизации процессов диагностики онкологических заболеваний. Дальнейшее развитие проекта включает следующие задачи:

1) разработка и апробация алгоритма классификации найденных очагов патологий по системе Lung-Rads;

2) разработка и апробации алгоритма определения отклонений по ретроспективным КТ-исследованиям легких;

3) разработка алгоритма распознавания на снимках КТ-легких смежных органов;

3) синтез разработанных алгоритмов в единое программное обеспечение;

4) совершенствование точности алгоритма сегментации очагов поражения.

Ожидается, что решение данных задач улучшит сегментацию, обнаружение и классификацию злокачественных узелков в легких. С помощью этого инструмента врачи-рентгенологи могут более точно интерпретировать изображения, эффективнее осуществлять диагностику и своевременно принимать решения об оказании помощи.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОНИКИ:

1. Международное агентство по исследованию рака [Электронный ресурс] URL: https://gco.iarc.fr/ (дата обращения 26.09.2023 г.).
2. Рак. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer (дата обращения 26.09.2023 г.).
3. Фонд «Нужна помощь». Рак легкого в цифрах, исследованиях и причинах [Электронный ресурс] URL: https://nuzhnapomosh.ru/media/post/rak-legkogo-v-cifrah-issledovaniyah-i-prichinah/ (дата обращения 26.09.2023 г.).
4. Диагностические ошибки неизбежны [Электронный ресурс] URL: https://gnicpm.ru/articles/speczialistam-articles/diagnosticheskie-oshibki-neizbezhny.html (дата обращения 26.09.2023 г.).
5. Компьютерная томография органов грудной клетки «Третье мнение» [Электронный ресурс] URL: https://thirdopinion.ai/chest_ct (дата обращения 26.09.2023 г.)
6. Система компьютерного зрения для детекции очаговых образований легких по результатам компьютерной томографии «КТ Онко Ментор» [Электронный ресурс] URL: https://carementor.ru/ct-oncology (дата обращения 26.09.2023 г.).
7. Технологии [Электронный ресурс] URL: https://botkin.ai/techs (дата обращения 26.09.2023 г.).
8. Цифровые инструменты динамического наблюдения онкопациентов [Электронный ресурс] URL: https://radlogics.ru/ (дата обращения 26.09.2023 г.).
9. Компьютерная томография органов грудной клетки [Электронный ресурс] URL: https://celsus.ai/products-kt/ (дата обращения 26.09.2023 г.).
10. Искусственный интеллект в помощь врачу рентгенологу [Электронный ресурс] URL: https://ira-labs.ru/(дата обращения 26.09.2023 г.).
11. Искусственный интеллект для раннего выявления патологии [Электронный ресурс] URL: https://ai-diagnostic.com/#about (дата обращения 26.09.2023 г.).
12. Федеральный Закон №152 от 27.07.2006 «О персональных данных».
13. Оптимизация в глубоком обучении [Электронный ресурс] URL: https://ai-diagnostic.com/#about https://skine.ru/articles/315539/ (дата обращения 26.09.2023 г.)

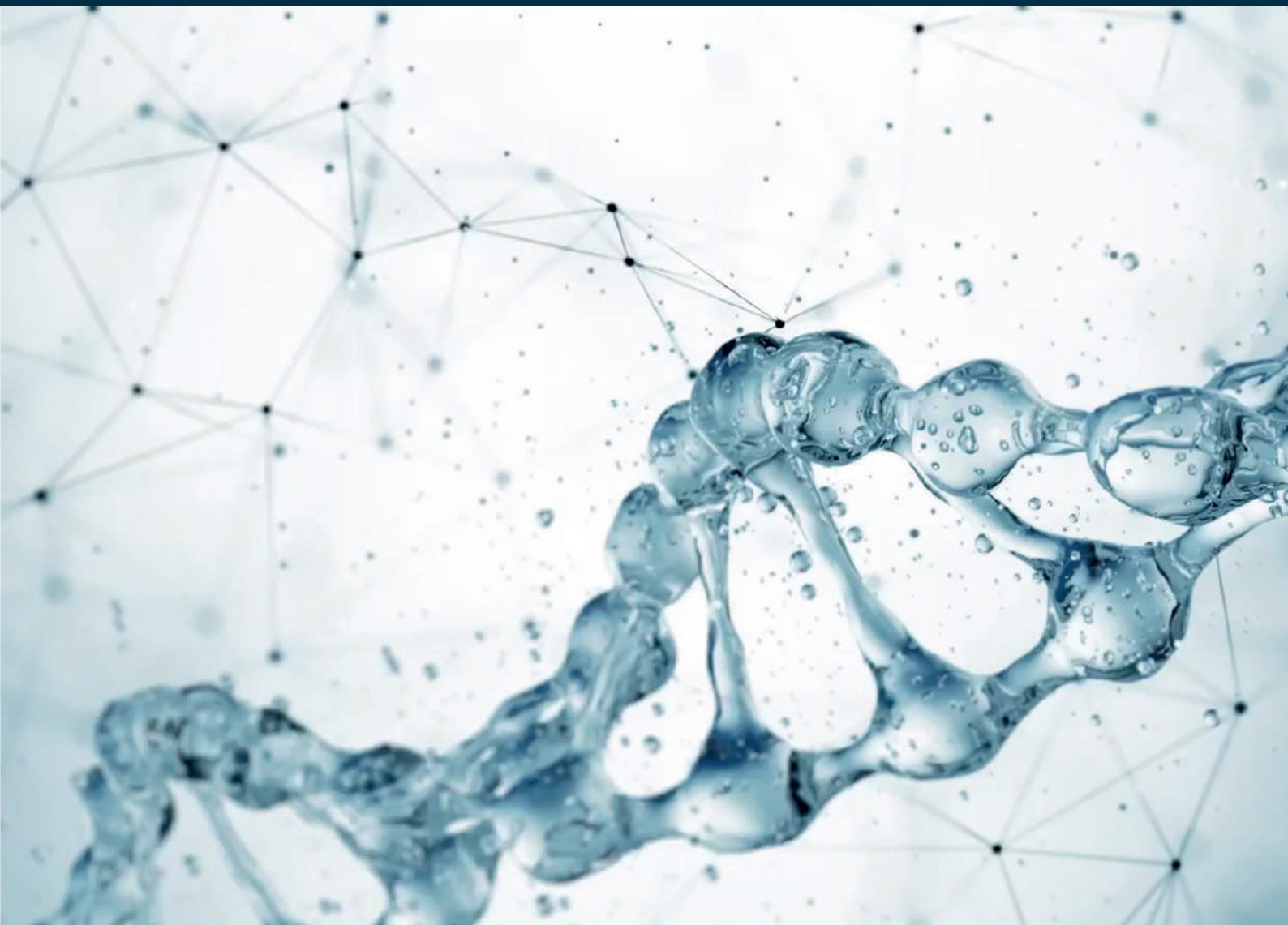
МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА

«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

ЛУЧШИЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ ПО СОЗДАНИЮ УСЛОВИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДДЕРЖКИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

IV



«ВНИМАНИЕ ВСЕМ! ТРЕВОГА!»

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Вайленко Д.С., Мосягина Н.А., Кризская С.С., Плотникова Э.П., Давыдова Д.Д. Тертычный К.В.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в Российской Федерации насчитывается 1024 вуза. Суммарно на начало 2022-2023 учебного года система высшего образования охватывала 4,1 млн студентов, в том числе по очной форме обучения – 2,6 млн человек (62,2%) [1]. По данным переписи населения по состоянию на 1 января 2023 года в России проживало 146 424 729 постоянных жителей. Исходя из этих данных, число студентов составляет 2,8% от общей численности жителей РФ, а число обучающихся на очной форме – 1,8%.

По состоянию на 1 октября 2023 года численность населения Луганской Народной Республики составляет 1 423 056 человек, из которых 170 767 человек молодежи, возрастом от 18 до 29 лет, что составляет 12%. Кадровый потенциал страны формируется из молодежи указанной возрастной группы, что является причиной мониторинга психоэмоциональной составляющей здоровья, с целью уменьшения социальной напряженности и повышения стрессоустойчивости в условиях организации трудового коллектива.

В связи со сложившейся геополитической обстановкой на территории ЛНР РФ, причиной выбора направления проектной работы стала существующая проблема наличия перманентной тревожности у лиц молодого возраста и недостаточная осведомленность населения о собственном психоэмоциональном состоянии.

Общеизвестно, что студенты в период обучения подвержены стрессу и порой находятся в критическом состоянии. Студенты вузов ЛНР не являются исключением в этом вопросе. Кроме стандартного набора в виде волнения в периоды учебного процесса и сессии, а также сепарации от семьи, обучающиеся вузов ЛНР постоянно проживают на территории ведения боевых действий, участвуют в СВО, работают в госпиталях. Подобные условия приводят к нарушению процессов адаптации и, как следствие, повышению уровня тревожности.

Тревожность – это индивидуально-психологическая особенность, проявляющаяся в склонности человека к частым и интенсивным переживаниям состояния тревоги, а также в низком пороге ее возникновения. Признаками тревожности являются напряженность, озабоченность, мрачное предчувствие, чувство недовольства, чувство беспомощности. Выделяют личностную и ситуативную тревожность [2].

Личностная тревожность (ЛТ) – это базовая черта личности, которая формируется на протяжении всей жизни. Она характеризует относительно устойчивую для человека склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающее его «Я» и реагировать на них состоянием тревоги, испытывать в большинстве ситуаций опасения, страх [3].

Ситуативная тревожность (СТ) – это эмоциональное состояние, которое возникает в ситуациях неопределенной опасности и проявляющееся в ожидании неблагополучного развития событий.

Посттравматическое стрессовое состояние (ПТСС) – это психическое состояние, которое возникает в результате единичных или повторяющихся психотравмирующих событий и характеризующиеся нарушением процесса восприятия непрерывности жизни и разрушением индивидуальных схем, которые делали мир понятным и предсказуемым, разрушается базовое представление о мире и о себе.

Развитие ПТСС является нежелательным последствием «хронического» стресса, важно диагностировать изменения в состоянии населения на этапе тревожности. В этот период нет яркой клиники. При выраженной личностной тревожности отмечается постоянное чувство тревоги, опасности, апатия, наблюдается замкнутость, снижение самооценки, а при ситуационной тревожности – добавляется учащенное сердцебиение и дыхание, повышение артериального давления, утомляемость и быстрая истощаемость. Окружение (преподаватели, соученики, друзья, семья и т.д.) может отметить учащение пропусков занятий, резкое снижение успеваемости, увеличение эмоциональности, учащение потребления алкоголя, сигарет, переедание. Да, это говорит о нахождении человека в стрессе, но, как правило, это списывается на усталость и не заставляет задуматься о чём-то серьезном. Данная проблема подчёркивает необходимость просветительской работы среди молодежи.

В качестве инструментов научной популяризации проблемы, планируется проведение интерактивных лекций, мастер-классов, открытых диалогов (оффлайн, онлайн и в гибридном формате).

Кроме освещения проблемы, необходимо начинать действовать. Для раннего выявления возникновения симптомов тревожности и ПТСС существуют стандартизированные тесты, такие как шкала оценки личностной и ситуативной тревожности [4] и шкала оценки влияния травматического события (ШОВТС) – Impact of Event Scale (IES) [5].

Поскольку сбор данных в учебной или лекционной аудитории не дает ощущения абсолютной анонимности, полученные данные не всегда являются максимально достоверными. На основании существующих способов оценки психоэмоционального состояния, указанных ранее, мы создали онлайн-опросник, который позволяет, находясь в комфортных условиях, ответить на ряд предложенных вопросов, сохранив при этом анонимность. По окончанию опроса, каждый респондент получит индивидуальную оценку в баллах с кратким описанием результатов. Для дальнейшей профилактики или коррекции выявленных нарушений (при необходимости) каждый респондент сможет оставить свои контактные данные.

Данный проект позволит повысить осведомленность населения о гигиене психоэмоционального состояния, провести оценку существующей проблемы, выявить группу риска и начать незамедлительную работу с ней. Это позволит снизить частоту возникновения посттравматического стрессового состояния, социальную напряженность, повысить уровень стрессоустойчивости среди молодежи, способствовать адаптации участников СВО и их семей.

Главная идея проекта. Улучшение состояния психоэмоциональной составляющей здоровья молодого населения Луганской Народной Республики Российской Федерации в рамках реализации Национальных проектов России.

Задачи проекта:

1. Научно-просветительская работа среди молодого населения, возрастом 18-29 лет, на тему гигиены психоэмоционального состояния. Информирование о существующих способах оценки тревожности.
2. Проведение мастер-классов по самостоятельному выявлению признаков повышенной тревожности и методикам коррекции выявленных изменений.
3. Реализация цикла интерактивных лекций в вузах ЛНР РФ, посвященных вопросам профилактики и здоровьесбережению для населения республики и участников СВО.

4. Организация открытого диалога со специалистами психологической службы.
5. Проведение онлайн-опроса по методикам ШОВТС и Шкале оценки уровня реактивной и личностной тревожности (автор Ч.Д. Спилбергер).
6. Анализ полученных данных. Формирование и выявление групп риска с последующим разделением по степени тревожности (низкая, умеренная и высокая).
7. Создание мобильного центра профилактики, диагностики и коррекции тревожного состояния и посттравматического стресса для дальнейшей работы с группами риска.
8. Проведение курсов по стресс-менеджменту для обучающихся 4-6 курса (прошедших первичную аккредитацию медицинских сестер) медицинских факультетов по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия», выпускников медицинских факультетов по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия» (прошедших первичную аккредитацию специалиста) и врачей-ординаторов медицинских специальностей.

Ожидаемые результаты проекта:

1. Снижение социальной напряженности.
2. Уменьшения частоты возникновения тревожных состояний и их последствий.
3. Повышение стрессоустойчивости среди лиц молодого возраста (18-29 лет), что влечет за собой рост мотивированности в рабочей и семейной среде.
4. Улучшение показателей успеваемости обучающихся.
5. Продвижение здорового образа жизни, гигиены психоэмоциональной и физической составляющей здоровья индивида.
6. Привлечение внимания социума и служб поддержки к проблеме тревожных состояний.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. https://postupi.online/journal/kuda-postupat/chislo-vuzov-aktualnaya-cifra/
2. Электронный журнал «Клиническая и специальная психология» 2019. Том 8. № 1. С. 78–89. doi: 10.17759/psyclin.2019080105 ISSN: 2304-0394 (online)
3. Методы выявления тревожных и депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля Учебное пособие/ Козловский В.И., Кирпиченко А.А., Пашков А.А., Антонышева О.В., Сулейман Хассан Халед, Оленская Т.Л., Сероухова О.П.,- Витебск: ВГМУ,2010 - 6 с
4. Спилбергер Ч.Д. Шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности. Автор Ч.Д. Спилбергер (в адаптации Ю.Л. Ханина)
5. Horowitz, M. Wilner, N. & Alvarez, W. (1979). Impact of Event Scale: A measure of subjective stress. Psychosomatic Medicine, 41, 209 - 218. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса - СПб: Питер, 2001. - 272 с.,

НОВОЕ МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Долгушина А.И.[1], Случанко А.С., Глебов М.К., Саенко А.А., Михайлуца В.С.

1. Доктор медицинских наук, заведующая кафедры Госпитальной терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Приступая к исследованию, ученый всегда задается вопросом: как осуществить сбор информации, чтобы подтвердить или опровергнуть задуманную гипотезу. После определения цели и задач исследования именно этап сбора информации становится решающим для дальнейшей «жизни» научной работы.

Организовать качественный сбор материала и его хранение, а также преобразовать собранный материал в удобную для дальнейшей статистической обработки форму, становится непростой задачей, особенно если говорить о масштабных исследованиях с большим количеством участников.

Этот вопрос особо актуален для медицинских научных работ, которые ставят целью оценить множество показателей участников в течение длительного времени, например, проанализировать симптомы до, во время и после вмешательства.

Важным моментом является приверженность добровольцев к исследованию. О такой проблеме, как выбывание наблюдаемых, высказываются во многих работах [1, 5]. Объемные опросники, необходимость личного присутствия, множественные каналы связи с командой исследования (электронная почта, мессенджеры, социальные сети) могут стать возможными причинами отказа от дальнейшего участия. Кроме этого, есть данные, говорящие о снижении качества исследований и увеличения риска предвзятости при выбывании участников [8].

Интерес вызывают работы, показывающие, что электронное участие повышает приверженность к исследованию [7, 9, 10]. Так как на своем опыте мы столкнулись с выбыванием части участников из наблюдательного исследования, данный способ усиления приверженности вдохновил нашу команду на создание электронного ресурса, способного упростить систему поддержания связи с наблюдаемыми и облегчить сбор и хранение больших баз данных.

Цифровизация – это новая, активно развивающаяся глобальная программа, которая внедряется Всемирной организацией здравоохранения [11]. Одно из направлений этой программы – мобильное здравоохранение, то есть реализация задач через мобильные устройства (смартфоны) и сетевые ресурсы (социальные сети, сайты). Ознакомившись с опытом коллег [3, 4, 6, 12], мы решили создать новое клиент-серверное мобильное приложение, которое было бы удобным для нескольких категорий пользователей: для авторов исследований, для наблюдаемых, а также для обычных пользователей, желающих отслеживать показатели здоровья. Развивая идею создания нового мобильного приложения, мы опирались

на желание сделать его наиболее простым в использовании, предоставляя современные инструменты для отслеживания и анализа здоровья.

Почему возникла потребность в мобильном приложении? Как уже было сказано, мы столкнулись с проблемой выбывания части участников из наблюдательного этапа исследования. Согласно задуманному дизайну нашего исследования работа с участниками была разделена на два этапа. Первый этап подразумевал поперечный опрос лиц молодого возраста относительно гастроэнтерологических симптомов, уровня физической активности и других психосоциальных факторов. Получив результаты первого этапа [2], мы приступили ко второму – наблюдательному, в котором участники на добровольной основе отслеживали свои симптомы и уровень физической активности с помощью онлайн-форм еженедельно в течение длительного времени. Данный формат оказался не идеальным, как для участников, которые каждый раз должны были проверять электронную почту, переходить по ссылкам, вносить вручную свои данные из дневников физической активности и дневников симптомов, так и для авторов, которые многократно создавали онлайн-формы, вручную отправляли напоминания, собирали множество данных участников и объединяли их для статистической обработки. Желание продолжить исследование, не теряя участников, сподвигло нас ознакомиться со способами повышения приверженности к лонгитюдным исследованиям [5] и обратиться к IT-специалистам с предложением о разработке приложения, которое нивелировало бы сложности коммуникации с наблюдаемыми.

Цель этой работы – создание нового мобильного приложения, которое способно функционировать сразу в нескольких направлениях:

1. Быть лабильным и подстраиваться под любую исследовательскую задачу: авторы исследований самостоятельно смогут составлять карту исследования и создавать показатели, которые они хотят отслеживать.
2. Качественно собирать и хранить необходимую для определенного исследования информацию: иметь удобный для участников интерфейс, иметь возможность синхронизации с перекрестными приложениями и датчиками (трекеры шагов, тренировок, пульса, менструального цикла, уровня глюкозы крови, длительности сна и другими), кодировать информацию в необходимую для статистической обработки форму, безопасно сохранять данные наблюдаемых.
3. Быть «полезным» для наблюдаемого: иметь возможность составлять графики и отчеты пользователя, благодаря которым появится возможность наглядно оценить динамику показателей, а также создавать задачи/челленджи для достижения научных или личных целей участников, кроме этого, мы подразумеваем свободное использование приложения (без привязки к исследованию) с таким же свободным набором контролируемых параметров.

Главная идея проекта – это создание нового инструмента, способного автоматизировать сбор и обработку информации от участников исследований, тем самым помочь научным сотрудникам, в том числе студентам и ординаторам медицинских университетов, которые только начинают научный путь, более продуктивно вести наблюдательные и экспериментальные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализация приложения позволит использовать его как в научных целях, систематизируя данные участников и упрощая коммуникацию «исследователь-исследуемый», так и в частном порядке для самоконтроля симптомов и показателей здоровья.

Синхронизация с другими приложениями, касающимися показателей здоровья, упростит использование и увеличит приверженность к длительным исследованиям. Расширение функционала позволит поддерживать новые виды датчиков и медицинских устройств.

Свободное скачивание и простая инструкция для исследователей позволит другим ученым оперативно собирать данные для последующей статистической обработки.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Daniore P., Nittas V., Wyl V. von Enrollment and Retention of Participants in Remote Digital Health Studies: Scoping Review and Framework Proposal // Journal of Medical Internet Research. 2022. № 9 (24). C. e39910.
2. Dolgushina A. I., Selyanina A. A., Pautova A. S. Physical inactivity in students: risk factors and association with gastroenterological symptoms // Profilakticheskaya meditsina. 2022. № 7 (25). C. 45.
3. Fölster S. Viral mHealth // Global Health Action. 2017. № sup3 (10). C. 1336006.
4. Gusev A. V., Ivshin A. A., Vladzymyrskyy A. V. Healthcare in the smartphone: the situation in Russia // Russian Journal of Telemedicine and E-Health. 2021. № 3 (7). C. 21–31.
5. McGee B. [и др.]. Leveraging Digital Technology in Conducting Longitudinal Research on Mental Health in Pregnancy: Longitudinal Panel Survey Study // JMIR Pediatrics and Parenting. 2021. № 2 (4). C. e16280.
6. Milne-Ives M. [и др.]. Mobile Apps for Health Behavior Change in Physical Activity, Diet, Drug and Alcohol Use, and Mental Health: Systematic Review // JMIR mHealth and uHealth. 2020. № 3 (8). C. e17046.
7. Nkyekyer J. [и др.]. Maximizing Participant Engagement, Participation, and Retention in Cohort Studies Using Digital Methods: Rapid Review to Inform the Next Generation of Very Large Birth Cohorts // Journal of Medical Internet Research. 2021. № 5 (23). C. e23499.
8. Santin G. [и др.]. A two-phase sampling survey for nonresponse and its paradata to correct nonresponse bias in a health surveillance survey // Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2017. № 1 (65). C. 71–79.
9. Santis K. K. De [и др.]. Evaluation of Digital Interventions for Physical Activity Promotion: Scoping Review // JMIR Public Health and Surveillance. 2022. № 5 (8). C. e37820.
10. Trinquart L. [и др.]. Increasing Engagement in the Electronic Framingham Heart Study: Factorial Randomized Controlled Trial // Journal of Medical Internet Research. 2023. (25). C. e40784.
11. WHO Global strategy on digital health 2020-2025. 2021.
12. FEATURES OF REALIZATION OF THE «PERSONAL TELEMEDICINE» SERVICE // Systems and Means of Informatics. 2017.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕЗОТХОДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ УТИЛИЗАЦИИ СИЗОД НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Зарицкая В.А.[1], Андреев А.А., Белянина М.М., Коваль А.В., Кувалдин В.А.

1. Кандидат биологических наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ

Наш мир познал в 2019 году страшную вспышку вируса COVID-19, который унес 6 881 804 жизней. Пандемия SARS-CoV-2 показала востребованность в средствах индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД). Для предотвращения распространения вирусной инфекции стало необходимым использование индивидуальных средств защиты, таких как медицинские маски, респираторы, возник интерес к оценке защитных свойств изделий, что привело к созданию новых, более эффективных СИЗОД на основе волокнистых материалов [2]. Это породило новую проблему – утилизации отработанных СИЗОД, которых оказалось огромное количество. В начале пандемии было выброшено около 115 миллионов пар защитных средств и каждый месяц тратилось на них по 46 миллиардов рублей. Такое количество масок можно переработать и принести пользу окружающей среде. И на этой основе интересным явилось выдвинуть на передний план решение такого вопроса, как «использование каких технологий следует применять для переработки СИЗОД, с учетом регионального компонента?»

Актуальность. Проходя по улицам городов нашей Амурской области, невольно можно заметить использованные маски, которые загрязняют экосферу и не приносят пользы. Наша команда видит проблему в отсутствии доступных, бесплатных мест для сбора средств индивидуальной защиты органов дыхания. Мы заинтересованы в привлечении внимания к загрязнению биосферы и хотим предложить способы их переработки.

Научная новизна переработки медицинских масок заключается в поиске новых безотходных технологий, которые позволят более эффективно и экологично использовать их ресурсы в условиях промышленной переработки нашего региона. Это важный шаг в борьбе против распространения инфекций и сохранении окружающей среды на Дальнем Востоке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проделанной работы можно сказать, что в условиях Дальнего Востока имеется огромный потенциал в переработки и утилизации СИЗОД (медицинских масок) с применением безотходных и ресурсосберегающих технологий. Мы предлагаем применить технологии утилизации использованных медицинских масок с переработкой ее в газоперерабатывающем и цементном производстве, которые подробно описаны в нашей работе. Учитывая эпидемиологическую опасность инфицированных одноразовых медицинских масок, утилизация таких изделий относится к актуальным задачам современности. Таким образом, наш проект направлен на практическое воплощение инновационной идеи, дея-

тельность по которой включает комплексную работу здравоохранения и перерабатывающих предприятий Амурской области.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Луканина, К.И. Эффективность средств индивидуальной защиты органов дыхания от вирусов SARS-Cov-2 и перспективы ее увеличения/ К.И. Луканина, А. К. Будыка, И. Е. Ребров // Российские нанотехнологии, 2021, Т. 16, № 1, С. 80-102.
2. Сатыбалди, Н.Н., Влияние климатических условий на старение и разложение медицинской маски в почве / Н.Н. Сатыбалди, У.А. Арыстанбекова, Н.С. Шалабаев Экспериментальная медицина.- №6 (245), 2022.- С. 183-188.
3. Утилизация одноразовых медицинских масок на предприятии и в домашних условиях – Режим доступа: https://rcycle.net/othody/meditsinskie/utilizatsiya-odnorazovyh-meditsinskih-masok.
4. Чжипенг Ли и др. Переработка отходов маски из ПП - микроволокон в портландцементной массе: обработка поверхности оксидом графена, Письма по материалам (2022). DOI: 10.1016 /j.matlet.2022.132238.

ДОСТУПНОСТЬ ПЛАНОВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ДЛЯ ЛЮДЕЙ, ПОПАВШИХ В ТРУДНУЮ ЖИЗНЕННУЮ СИТУАЦИЮ

Организация: Автономная некоммерческая организация Первая благотворительная клиника для нуждающихся людей «Другая медицина»

Проектная команда: Злобина Е.А.1, Баженова Т.Д.

1. Врач-волонтер клиники;
2. Перевязочная медицинская сестра.

ВВЕДЕНИЕ

В современных реалиях проблема укомплектованности медицинскими кадрами в нашей стране стоит особенно остро [2]. Более половины лечебно-профилактических учреждений Челябинска и Челябинской области испытывают кадровый дефицит во врачах-хирургах амбулаторно-поликлинического звена. Многие хирургические стационары так же испытывают нехватку специалистов, однако наиболее ощутима повышенная нагрузка на поликлиническое звено, как место оказания первичной медико-санитарной помощи [1,5].

Здоровье пациентов страдает из-за невозможности своевременно получить необходимую помощь в рамках ОМС [4,5]. Пациенты вынуждены обращаться в частные медицинские центры, которые нередко нацелены на длительное лечение, а не выздоровление. Заболевание осложняется, а лечение затягивается.

Люди без определенного места жительства такой возможности лишены вовсе.

Клиника «Другая медицина» оказывает медико-профилактическую помощь на безвозмездной основе пациентам, попавшим в трудную жизненную ситуацию. Основная миссия нашей организации – обеспечить доступность медицинской помощи каждому человеку, независимо от его социального статуса и места проживания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие благотворительной медицины, в частности ее волонтерского направления, позволяет получить бесплатную, качественную и своевременную медицинскую помощь более широкому кругу пациентов. Тем, кому иная медицинская помощь недоступна по ряду причин. Просветительская работа необходима для привлечения внимания общественности к этой важной проблеме, привлечения волонтеров и благотворителей.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Наделяева Екатерина Игоревна Ненадлежащее оказание медицинской помощи (услуги) в современной России: постановка проблемы // Вестник Амурского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки. 2009. №44. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/nenadlezhaschee-okazanie-meditsinskoy-pomoschi-uslugi-v-sovremennoy-rossii-postanovka-problemy (дата обращения: 31.10.2023).
2. Дехнич Светлана Николаевна, Косарева Елена Анатольевна, Клыков Алексей Игоревич, Филимонова Ольга Леонидовна ОСНОВНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И ПОНЯ-

ТИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ПЕРИОД РЕФОРМИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ // Медицина и организация здравоохранения. 2022. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnaya-terminologiya-i-ponyatiya-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-v-period-reformirovaniya-zdravoohraneniya-v-rossiyskoy (дата обращения: 31.10.2023).

3. Нетесин Е.С., Горбачев Владимир Ильич, Уткин Н.Н. ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2022. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/yuridicheskie-aspekty-otsenki-kachestva-meditsinskoy-pomoschi (дата обращения: 31.10.2023).
4. Назаренко Георгий Борисович КАЧЕСТВО ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ // Клиническая медицина. 2021. №5-6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-v-rossii (дата обращения: 31.10.2023).
5. Агоян В.А., Петренко Е.Г. БЕСПЛАТНОЕ ОКАЗАНИЕ ГРАЖДАНАМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РФ // Вестник науки. 2020. №1 (22). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/besplatnoe-okazanie-grazhdanam-meditsinskoy-pomoschi-v-rf (дата обращения: 31.10.2023).

АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Зорин И.В.[1], Зорина Р.А.[2]

1. Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии;

2. Аспирант кафедры поликлинической педиатрии.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос дисплазии соединительной ткани в настоящее время остается одной из актуальных и недостаточно изученных проблем в педиатрии. Дисплазия соединительной ткани у детей является основой для формирования полиорганных нарушений.

Большое количество публикаций посвящено исследованию сочетания синдрома дисплазии соединительной ткани и патологии сердца, опорно-двигательного аппарата, нервной, пищеварительной и других систем. Однако сообщения о поражении почек при дисплазии соединительной ткани единичные.

Имеются описания изменений сосудистой стенки при дисплазии соединительной ткани, развития аневризмы почечных сосудов. При данном состоянии выявляются нарушения в функционировании сосудов среднего и мелкого калибров почек.

В настоящее время имеются публикации, в которых установлено, что нарушение функции почек присутствует при многих системных заболеваниях соединительной ткани. Поражения почек могут быть различными от бессимптомного поражения до терминальной почечной недостаточности. Однако алгоритм ранней диагностики и прогнозирование течения болезней почек у детей с дисплазией соединительной ткани не разработаны.

Особенно актуален вопрос о формировании групп пациентов высокого риска по развитию почечной патологии. Но, несмотря на многочисленные исследования, так и не были найдены биохимические и морфологические характеристики коллагена и эластина, которые могли бы стать специфическими биомаркеромы диагностики заболевания почек.

В настоящее время не изучена связь между мутациями гена эластина, гена коллагена I-VII типов, аллельных серий в мутациях генов FBLN5 на формирование морфологических особенностей соединительной ткани у детей с поражением почек.

В связи с этим вопрос ранней диагностики поражения почек при дисплазии соединительной такни у детей является актуальной задачей и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – оптимизация ранней диагностики болезней почек у детей с дисплазией соединительной ткани на основе выявления комплекса факторов, влияющих на формирование патологии почек.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-параклинические особенности и показатели структурно-функционального состояния почек у детей с дисплазией соединительной ткани.

2. Оценить полиморфизм генов при дисплазии соединительной ткани у детей с заболеваниями почек.

3. Выявить маркеры поражения почек и разработать алгоритм ранней диагностики нефропатий при дисплазии соединительной ткани у детей.

Научная новизна исследования. Впервые будет представлена частота и структура поражения почек у детей с дисплазией соединительной ткани.

Впервые будет дана сравнительная характеристика генетического профиля у детей с поражением почек с дисплазией соединительной ткани.

На основании оценки генетических, клинико-патогенетических, функциональных параметров впервые будут оценены особенности механизмов поражения почек при дисплазии соединительной ткани у детей. Будут разработаны дополнительные патогенетические критерии диагностики поражения почек у детей с оценкой эндотелиальной функции, обмена коллагена и эластина при различных вариантах мутации в гене коллагена I-VII типов, исследование аллельных серий в мутации гена, в мутации гена FBLN5. Выделены параметры развития почечной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани.

Общие сведения о синдроме дисплазии соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляют собой разнородную группу состояний, которые, в свою очередь, могут приводить к формированию патологии различных органов, сопровождающихся нарушениями их морфологии и функции (6,20,19), что снижает качество жизни пациентов, способствует неблагоприятному течению и исходу заболеваний, протекающих на фоне ДСТ, а иногда даже инвалидизации (7,11,14).

Сведения о распространенности дисплазии соединительной ткани (ДСТ) крайне противоречивы. Одни авторы отмечают проявления ДСТ у 25-30% детей, а другие указывают на 60-80% (21,36).

В силу повсеместного присутствия соединительной ткани в организме диспластические изменения носят распространенный, генерализованный характер, что приводит к многообразным клиническим проявлениям, затрагивающим практически все органы и системы (24, 28). Всеобъемлющее распространение в организме соединительной ткани определяет полиорганность поражений при ДСТ (1). Синдром дисплазии соединительной ткани довольно часто сочетается с патологией органов мочевой системы (ОМС).

В настоящее время под термином «дисплазия соединительной ткани» понимают аномалию тканевой структуры с уменьшением содержания отдельных видов коллагена и эластина или нарушением их соотношения, что является причиной расстройства гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, которое сопровождается различными морфофункциональными нарушениями с прогредиентным течением (1).

Дисплазии соединительной ткани – это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогредиентное течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (9).

Использовать термин «дисплазия» (греч. – отклонение от нормы, plasis – формирование, образование) (2) применительно к соединительной ткани (СТ) предложил P.Beighton в 1983 году, тем самым констатировав клинические проявления как следствие нарушений синтеза и функционирования коллагеновых и эластических белков.

Фенотипические проявления ДСТ достаточно многообразны: астенический тип конституции, дефицит массы тела, долихостеномелия, арахнодактилия, деформации грудной клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, атрофические стрии, гиперрастяжимость кожи, продольное и поперечное плоскостопие, hallux valgus, вентральные и паховые грыжи, варикозное расширение вен и другие (25).

К висцеральному синдрому относятся нефроптоз и дистопия почек, congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) (врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), птозы органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов малого таза, половых органов у женщин, дискинезии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы, несостоятельность сфинктеров, дивертикулы пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Клиническое течение ДСТ крайне неоднородно: от доброкачественного течения с нормальной продолжительностью жизни до неблагоприятного, приводящего к ранней инвалидизации и даже смерти (2).

Пациенты, имеющие клинические проявления ДСТ, в течение жизни нуждаются в динамическом наблюдении специалистов.

Верификация диагноза и клиническая дифференциальная диагностика ДСТ чрезвычайно трудна вследствие сходства симптоматики. Это задача имеет важное практическое значение. Особенно актуальна постановка точного нозологического диагноза для формирования групп пациентов высокого риска, потенциально нуждающихся в динамическом наблюдении. Но, несмотря на многочисленные исследования, так и не были найдены биохимические изменения и морфологические характеристики коллагеновых волокон, которые могли бы стать специфическими биомаркерами ДСТ в дополнение к анализу клинической картины заболевания. Определенные надежды на появление дифференциально-диагностического инструмента связаны с развитием молекулярно-генетических методов исследования.

Постановка диагноза в настоящее время основывается на выявлении молекулярных изменений количественных и качественных характеристик белков соединительной ткани.

Особенности строения соединительной ткани (СТ) влияют на развитие и течение патологии органов мочевой системы. В настоящее время установлены мутации в генах коллагена, приводящие к развитию заболеваний почек, а также доказана связь между выраженностью степени ДСТ и развитием аномалий органов мочевой системы (АОМС), выявлены антенатальные факторы риска формирования врожденных пороков развития ОМС на фоне ДСТ.

2. Дисплазии соединительной ткани в нефрологии.

Дисплазия соединительной ткани внесла особенности в развитие и течение патологии органов мочевой системы. В настоящее время установлены мутации в генах коллагена, приводящие к развитию заболеваний почек, а также доказана связь между выраженностью степени ДСТ и развитием аномалий мочевыделительной системы (АМВС), выявлены антенатальные факторы риска формирования врожденных пороков развития ОМС на фоне ДСТ.

Синдром Альпорта (СА) – проявление наследственного нефрита (НН). Это НН с тугоухостью. СА является редким наследственным заболеванием, вызванным аномалиями цепей α3, α4 или α5 в коллагене типа IV. Эти генетические дефекты приводят к поломке структуры и функции базальных мембран клубочков почек, улитки внутреннего уха, хрусталиков глаз и других органов. Заболевание протекает в виде прогрессирующего нефрита с микро-, макрогематурией, протеинурией, нарушением функции почек, нередко в сочетании с нейросенсорной тугоухостью и поражением глаз (31).

Данная наследственная патология характерна для мальчиков, у девочек встречается крайне редко. Частота регистрации в мире — 1 на 50000 новорожденных. В Российской Федерации частота СА в детской популяции составляет 17:100000. СА имеет 3 генетические формы: Х-сцепленный СА, аутосомно-рецессивный СА и аутосомно-доминантный. Х-сцепленный вариант является наиболее распространенным типом СА, составляет 80% случаев и вызван дефектными α5- цепями в коллагене IV. Аутосомно-рецессивный путь наследования составляет примерно 15% случаев и характеризуется мутациями аллеля COL4A3 и/или COL4A4. Аутосомно-доминантный СА встречается редко (около 5% случаев), причем

патологический фенотип обусловлен гетерозиготными мутациями в COL4A3 или COL4A4 (22,32).

Для наследственного нефрита характерны жалобы на гематурию, наличие в родословной случаев синдрома Альпорта или гематурии, нарушения слуха и зрения (часто лентиконус) (5).

При осмотре пациентов отмечается: бледность кожного покрова, снижение мышечного тонуса, нередко артериальная гипотония, а на поздних стадиях заболевания артериальная гипертензия; наличие внешних и соматических стигм дизэмбриогенеза (гипертелоризм глаз и сосков, высокое небо, микроаномалии пальцев верхних и нижних конечностей: искривление и укорочение мизинца, сандалевидная щель, синдактилия или тенденция к ней II и III пальцев стопы и др.).

Имеет место мочевой синдром, характеризующийся изменениями: гематурией, лейкоцитурией/лимфоцитурией абактериальной), протеинурией (пренефротического уровня), в стадии ХБП может развиться нефротический синдром, формироваться ХБП (5).

Для диагностики синдрома Альпорта необходимо наличие трех из пяти признаков:

1) гематурия или летальный исход от ХБП в семье;

2) гематурия и/или протеинурия в семье;

3) наличие специфических изменений базальной мембраны при морфологическом исследовании нефробиоптата методом электронной микроскопии: интерстициальные пенистые клетки, клубочки, похожие на эмбрионы, минимальные аномалии клубочков с менее интенсивным окрашиванием базальных мембран; умеренное неравномерное мезангиальное расширение; очаговое утолщение капсулы Боумена, очаги дилатации канальцев, канальцевая эктазия и атрофия, слепки эритроцитарных канальцев;

4) снижение слуха по данным аудиометрического исследования;

5) врожденная патология зрения (32).

Специфического лечения синдрома Альпорта нет. Терапия данного заболевания направлена на снижение уровня протеинурии. Это в свою очередь позволяет профилактировать повреждение эпителиальных структур почечных канальцев и их атрофию и тормозит прогрессирование ХБП, т.е. носят нефропротективный характер. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей (Длин В.В. и соавт.,2015 год), первой линией антипротеинурической терапии СА являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Используют рамиприл в дозе 1-2 мг/м2/24ч, эналаприл в дозировке вдвое выше (2-4 мг/м2/24ч), лизиноприл, фозиноприл, квинаприл в дозировке вчетверо выше (4-8 мг/м2/24ч) (НГ). Второй линией антипротеинурической терапии СА являются блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Используют лозартан в дозе 12,5 мг/м2/24ч, удваивая дозу каждые 3 месяца до достижения максимальной дозы (при отсутствии побочных эффектов) 50 мг/м2/24ч., ирбисартан – тройная доза лозартана (37,5мг/м2/24ч), вальсартан – 1,5 доза лозартана (18,75 мг/м2/24ч) (НГ). Лечение проводится под регулярным контролем уровня калия. В терминальной стадии ХБП выполняют гемодиализ и/или трансплантацию почки.

Примерно у 5% больных, перенесших трансплантацию почки, развивается нефрит,обусловленный антителами к базальной мембране клубочков, главным образом, у лиц мужского пола с Х-сцепленным синдромом, у которых ХБП достигает терминальной стадии до 30-летнего возраста. (5).

Болезнь тонких базальных мембран (БТБМ, «доброкачественная семейная гематурия», нефропатия с тонкой базальной мембраной, BFH, TBMN, TMN) — редкое наследственное заболевание, характеризующихся изолированной гематурией, является генетически гетерогенным заболеванием, которое чаще наследуется по аутосомно- доминантному типу.

В ряде случаев (40%) БТБМ связана с мутациями COL4A4 и COL4A3 генов, что позволяет включить ее в группу заболеваний коллагена типа IV. При этом, в отличие от НН в базальных мембранах гломерулярных капилляров, несмотря на их утончение, иммуногистохимически выявляется наличие всех присутствующих там обычно альфа-цепей коллагена типа IV, в том числе, альфа-3 и альфа-5 (20).

Клиническая картина БТБМ характеризуется изолированной микрогематурий, которая может вывяляться в разном возрасте - от младенческого до старческого. Изредка могут наблюдаться эпизоды макрогематурии, чаще связанные с респираторными инфекциями или физическим перенапряжением. Протеинурия или отсутствует или минимальна (<0,5 г/сут), причем, она чаще встречается у взрослых пациентов, чем у детей (20). У 30-35% пациентов с данной патологией выявляется артериальная гипертензия. Течение заболевания, как правило, благоприятное, хотя, иногда может наблюдаться медленное снижение функции почек.

БТБМ — фон для формирования приобретенной патологии почек у детей, в том числе, мембранозного, мембрано-пролиферативногогломерулонефрита (Mazini, 2006).

В настоящее время продолжаются поиски ответа на вопрос, почему мутации того же гена, например COL4A3, в одних случаях приводят к развитию картины БТБМ, в других — аутосомных вариантов НН. Продолжаются поиски связи между конкретным типом мутации соответствующего гена и фенотипом (20).

Синдром дисплазии соединительной ткани является одной из причин развития аномалий органов мочевой системы (АОМС), таких как аномалии расположения и формы почек,аномалии количества почек. АОМС определяют как состояние, часто ассоциированное с системной дезорганизацией соединительной ткани по типу ее дисплазии. Прослеживается связь между степенью выраженности дисплазии соединительной ткани и степенью тяжести заболевания. При этом, для тяжелых пороков развития ОМС характерны симптомы выраженной дисплазии, а для пороков легкой степени – легкие и умеренные проявления синдрома ДСТ. При морфологическом исследовании мочеточников с использованием иммуногистохимического анализа у больных с тяжелой степенью ПМР и гидронефроза на фоне выраженных проявлений ДСТ были обнаружены достоверные изменения строения волокон соединительной ткани. Вследствие значительной фрагментации и хаотичного расположения волокон коллагенов I и IV типов.

Аномалии почек (аномалии формы, аномалии количества, аномалии положения) и мочевыводящих путей (CAKUT) составляют от 9,3 до 24% всех пренатально диагностированных пороков развития, являясь причиной формирования хронической болезни почек в 40-50% случаев во всем мире (18). У детей младшего возраста врожденные аномалии мочевой системы – ведущая причина ХБП, приводящая к необходимости диализной терапии и последующей трансплантации почек (4).

По данным отечественных авторов, доля врожденных пороков развития мочевой системы в структуре ХБП у детей достигает 65% (15,16). В CAKUT входят широкий спектр почечной патологии: агенезия/гипоплазия почек, кистозная и некистозная дисплазия почек, подковообразная почка, полное и неполное удвоение собирательной системы почек, обструктивные уропатии, врожденный гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, клапаны уретры.

При врожденных пороках органов мочевой системы отмечаются множественные фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани. Установлено (17,23), что все дети с пороками развития органов мочевой системы имеют недифференцированный вариант дисплазии соединительной ткани, которая является основой их формирования. Гидронефротическая трансформация почек и другие формы дисэмбриогенеза органов мочевой системы также ассоциируются с тяжелой степенью дисплазии соединительной ткани. Установле-

но, что при врожденном гидронефрозе у детей имеет место дисплазия почечной паренхимы различной степени тяжести – умеренная и выраженная (24).

ДСТ способствует развитию разнообразных уродинамически значимых аномалий органов мочевой системы, способствуя более раннему дебюту ренальной инфекции.

Тубулярные нарушения в виде никтурии и снижения осмолярности мочи достоверно чаще наблюдаются у детей с дисплазии соединительной ткани.

Фильтрационная функция почек при легкой и средней степени дисплазии соединительной ткани остается сохранной, в то время как при тяжелой степени дисплазии наблюдается ее снижение, т.е. формирование ХБП. Высокая степень пузырно-мочеточникового рефлюкса чаще выявляется у детей с тяжелой степенью дисплазии соединительной ткани (54%) (18).

В настоящее время выявлены антенатальные факторы риска формирования врожденных пороков развития ОМС на фоне ДСТ в виде высокой частоты поражения того же органа (почек) у матери и наличия пороков развития ОМС в семье, указывающие на роль наследственной предрасположениости. Склонность к хроническому течению инфекций, аллергическим и аутоиммунным заболеваниям матерей детей с врожденным пороком развития (ВПР) органов мочевой системы свидетельствуют о исходном неблагоприятном иммуно-эндокринном статусе, способствующему реализации наследственной предрасположенности в порок развития ОМС (30).

Установлено неблагоприятное влияние средней/тяжелой степеней тяжести ДСТ на развитие нефросклероза, нарушение парциальных функций почек, частоту рецидивов вторичного пиелонефрита и артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками развития ОМС. Оценка степени тяжести ДСТ может иметь прогностическое значение.

Таким образом, синдром дисплазии соединительной ткани является основой для развития патологии органов мочевой системы у детей. В настоящее время нет данных по описанию связи между фенотипическими и висцеральными проявлениями характерных для поражения органов мочевой системы, не найдены ранние маркеры диагностики поражения почек при дисплазии соединительной ткани у детей. Поэтому наличие совокупности фенотипических проявлений ДСТ требует целенаправленного поиска критериев по выявления пациентов, входящих в группу риска по поражению почек.

3. Изучаемые явления. Клинико-патогенетические и функциональные показатели поражения почек при дисплазии соединительной ткани у детей. Объект, объем, методы исследования, используемые средства.

Планируется обследование 120 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет: дети с дисплазией соединительной ткани без поражения почек (1 группа, п=40); пациенты с врожденными порокам мочевыделительной системы (п=40): с приобретенными заболеваниями почек с тубулоинтерстициальным поражением почек (п=40) . Все группы будут сопоставимы по полу и возрасту (рисунок 1).

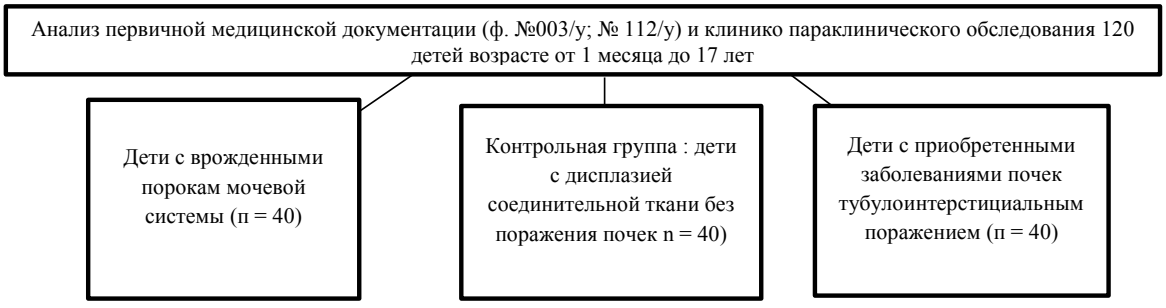


Рисунок 1 — Дизайн 1-го этапа исследования.

На втором этапе будет проведена оценка клинико-параклинических показателей почек, состояния внутрипочечной гемодинамики, показателей эндотелиальной функции, обмена коллагена и эластина, будут исследованы мутации генов, влияющих на формирование поражение почек при дисплазии соединительной ткани у детей (рисунок 2).

Для формирования групп наблюдения будет изучена медицинская документация за период 2020-2023 годов, включающая карты стационарного больного (форма №003/у), истории развития (форма № 112) детей, проживающих в городе Оренбург.

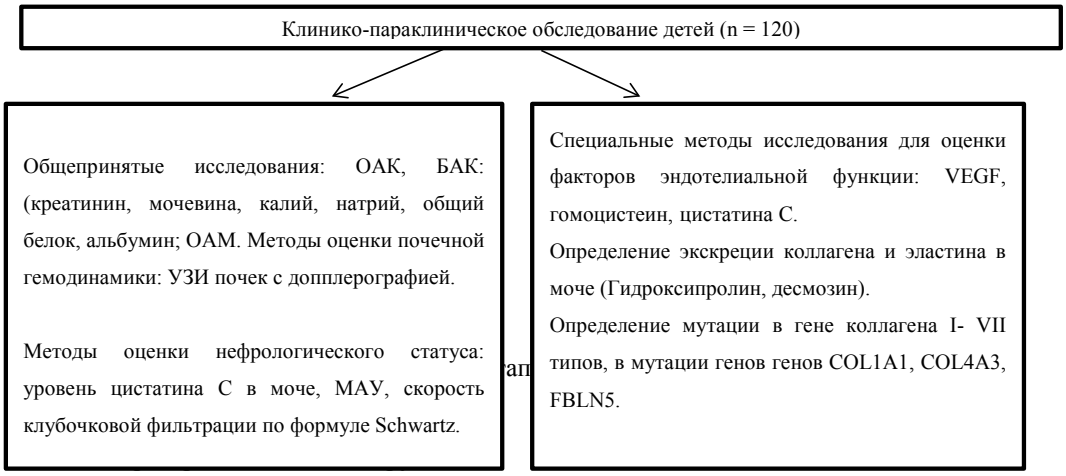


Рисунок 2 — Дизайн 2-го этапа исследования.

Критерии включения в группы:

- дети возрасте от 1 месяца до 17 лет с дисплазией соединительной ткани без поражения почек;
- пациенты с повреждением почек при врожденных пороках мочевыделительной системы, приобретенных заболеваниями почек с поражением тубулоинтерстициального аппарата почек у детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет при дисплазии соединительной ткани;
- пациенты с дисплазией соединительной ткани без признаков вторичного поражения почек;
- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения из групп:

- неполное обследование ребенка;
- отказ родителей от участия в клиническом исследовании.

Будет проведено анкетирование родителей и детей школьного возраста.

У всех детей будет изучен генеалогический, медико-биологический, аллергологический и социальный анамнезы. Всем детям будет проведена оценка физического развития с использованием таблиц процентильного распределения массы и длины тела с последующей оценкой соматометрических показателей физического развития в соответствии с нормативами, разработанными для детей с учетом их морфотипа, возраста и пола (И.М. Воронцов, А.В. Мазурин, 2009). Половое развитие будет оценено по комплексу критериев, разработанных И.М. Воронцовым, А.В. Мазуриным (1980,1986). Всем детям будут проведены:

1. Общепринятые исследования и специальные методы оценки нефрологического статуса, включающие: общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, калий, натрий, общий белок, альбумин, цистатин С), общеклинический ана-

лиз мочи; методы оценки почечной гемодинамики: ультразвуковое исследование почек на ультразвуковом сканере в режиме допплерографии и цветного доплеровского картирования.

2. Специальные методы для оценки функции почек: тубулярной функции по уровню цистатина С в моче (В.В. Вельков,2014; А.В. Смирнов, 2016) как маркера тубулярной функции; микроальбуминурии (Watanabe N., 1986); функции клубочкового аппарата — величины скорости клубочковой фильтрации по формулам Schwartz; В.В. Длин, 2005, А.В. Смирнов с соавт., 2012).

3. Специальные методы исследования для оценки патогенетических факторов эндотелиальной функции и обмена коллагена и эластина в моче методом ИФА: VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), гомоцистеина, гидроксипролин и десмозина методом масс-спектрометрии в моче;

4. Определение мутации в гене коллагена I-VII типов, исследование аллельных серий в мутации гена FBLN5, в мутации генов COL1A1, COL4A3.

Для верификации фенотипических признаков ДСТ будет применяться антропометрические методы: оценка физического развития центильным методом с использованием региональных таблиц; оценка росто-весовых соотношений (расчет индекса Кетле); соматоскопия с оценкой конституциональной принадлежности и наличия стигм дисэмбриогенеза; «тесты большого пальца»; «тест запястья». Мобильностьсуставов оценивалась по критериям. C.Carter –J. Wilkinson, в модификации P. Beighton (1973).

Будут описаны наиболее распространенные формы, для которых расшифрован генетический дефект:

I. Гипермобильный (Hypermobility) связан с геном COL3A1, collagen, type III, alpha 1;TNXB,tenascin XB, Fibronectin type III domain containing, обусловлен аутосомно- доминантным механизмом наследования. Возникает в результате мутации любого из двух генов, которые вызывают сосудистый тип с дефицитом тенасцина-Х.

II. Классический (Classical) вызван геном COL5A1, collagen, type V, alpha 1 и другими генами семейства Collagens, затрагивает коллаген типа V, также коллаген типа I.

III. Сосудистый (Vascular) вызван аутосомно доминантным дефектом гена COL3A1 в синтезе коллагена типа III.

IV. Ахондроплазиспластический(Arthrochalasis),характеризуется дефектом коллагена 1 типа за счет генов COL1A2 collagen, type I, alpha 2 и COL1A collagen, type I, alpha 1, при этом варианте ребенок может рождаться с врожденным вывихом бедра.

V. Дерматоспараксис (Dermatosparaxis) характеризуются дефектным геном ADAMTS2, ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 2.

Всем детям будут проведены специальные методы исследования; гомоцистеин, VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста).

Сбор мочи будет проводиться из средней части струи спонтанно выпущенной мочи; забор образцов, по 15 мл каждый, осуществляется из общего объема после измерения суточного диуреза. Образцы мочи буду хранится при t -20 °С до проведения анализа.

Определение концентрации указанных соединений в биологических жидкостях проводился на анализаторе ELisaMar 3000 (DRG, США).

Анализ ДНК пациентов будет проведен методом высокопроизводитльного полупроводникового параллельного секвестрированния ДНК с использованием прибора Ion Torrent S5 (LTechnologies,США). Для пробоподготоки будет использована стандартная методика изготовния амплификационных библиотек от компании Ion AmpliSeq (Termo Fisher) использованием набора реактивов Ion Ampli Seq Library Kit 2.0 и кастомной панели праймеров. Список генов в используемой пнели: генов COL1A1, COL4A3.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек выполнено на аппарате Acuson/Sequoia 512 (США) с использованием мультичастотных датчиков (конвексных — 2-5 и 4-8 МГц и линейного — 5-8 МГц) и включало исследование в В-режиме, дуплексное допплеровское сканирование (ДДС) и допплерографию (ДГ). Исследование почек будет проводиться из латеральной и дорзальной позиций. При первичном ультразвуковом осмотре в В-режиме будут оценены линейные размеры, толщина, эхогенность и равномерность паренхиматозного слоя, состояние чашечно-лоханочной системы, подвижность и структура почек. Изучение внугрипочечной гемодинамики методом ультразвукового исследования в режиме дуплексного допплеровского сканирования (ДДС) с цветным картированием и допплерографией почечных сосудов, последовательной локацией почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий. Количественный анализ кровотока осуществляется с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований. При ДДС будут оцениваться наличие очагового, диффузного или парциального обеднения интраренального сосудистого рисунка. При ДГ (на уровне магистральной почечной артерии и интраренальных артерий) оценены традиционные скоростные и резистивные характеристики.

Статистическая обработка результатов будет проведена с помощью прикладного комплекта программ MicrosoftOffice с использованием электронных таблиц Excel, программы STATISTICA 6.0 (StatSoftInc., США), включающая все основные виды системного анализа и позволяющая отбирать и анализировать требуемое количество переменных.

На третьем этапе исследования будет разработан и апробирован алгоритм диагностики вторичного поражения почек при дисплазии соединительной ткани у детей (рисунок 3).

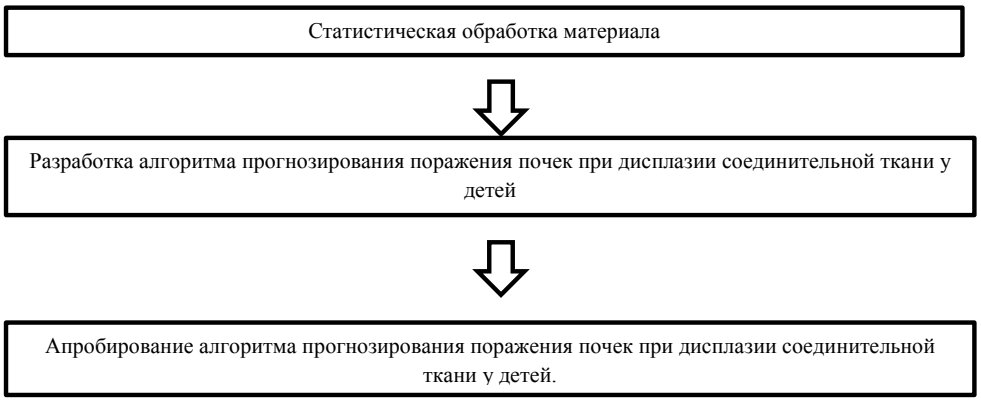


Рисунок 3 — Дизайн 3-го этапа исследования.

Анализ полученных данных будет произведен путем вычисления средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (s), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считается различие при $p < 0,05$. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах будет использован параметрический метод (Rosher B.A., 1982) и непараметрический ранговый метод (Siege I.S., 1956). Коэффициент корреляции между основными параметрами будет рассчитан по Spearman с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи будут оценены по величине коэффициента корреляции по системе Кэндэл (1978): $r < 0,1$ – связь отсутствует; $0,1 < r < 0,3$ – слабая степень связи; $0,3 < r < 0,7$ – умеренная степень связи; $0,7 < r < 1,0$ – сильная степень связи.

Для определения информативности будут применены принципы клинической эпидемиологии с оценкой чувствительности (Se), специфичности (Sp), точности (Ac), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР), прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2009).

Для выявления маркеров поражения почек будут использованы факторный и регрессионный анализы.

Научная новизна исследования:

Впервые будет представлена частота и структура поражения почек у детей с дисплазии соединительной ткани.

Впервые будет дана сравнительная характеристика генетического профиля у детей с поражением почек с дисплазии соединительной ткани.

На основании оценки генетических, клинико-патогенетических, функциональных параметров впервые будут оценены особенности механизмов поражения почек при дисплазии соединительной ткани у детей. Будут разработаны дополнительные патогенетические критерии диагностики поражения почек у детей с оценкой эндотелиальной функции, обмена коллагена и эластина при различных вариантах мутации в гене коллагена I-VII типов, исследование аллельных серий в мутации гена, в мутации гена FBLN5 на морфологические особенности соединительной ткани у детей с поражением почек. Выделены параметры развития почечной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволят разработать алгоритм ранней диагностики поражения почек у детей с дисплазией соединительной ткани. В результате работы, по материалам которой будут опубликованы статьи, написаны методические рекомендации, получение патента Российской Федерации по ранней диагностике поражения почек у детей с дисплазией соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Бен Салха М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха ,Н.Б. Репина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова... – «,№4», Т.4. – 2016. – С. 164-172
2. Большая медицинская энциклопедия, 3-е изд. под ред. Б. В. Петровского. Режим доступа: http: //бмэ.орг/index.php/дисплазия (дата обращения: 20.08.2022).
3. Гулов М.К. Качество жизни у пациентов, страдающих хронической болезнью почек. / М.К. Гулов., С.М. Абдуллоев., Х.К. Рофиев // Российский медикобиологический вестник им. академика И.П. Павлова.. – «Т.26, вып 4». – 2018. – С. 493-499.
4. Дерюгина Л.А. «Фатальные» пороки почек и мочевыделительной системы плода. Пренатальная диагностика – трудные решения / Л.А Дерюгина, А.А. Чураков, Е.И. Краснова // Современные проблемы науки и образования. – URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5927 (дата обращения: 18.05.2023).
5. Длин В.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей / В.В., Длин., М.С. Игнатова., Н.Е. Конько // Нефрология.. – «№3». – 2015. – С. 86-89.
6. Дубилей Г.С.Комплексный подход к вопросу восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани /Г.С. Дубилей, И.А. Борисенко, Д.А. Гусев,

Л.Э. Мазурова // Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума . Омск, 1 ноября 2002 г.. – Омск, 2002. – С. 160–162.
7. Земцовский Э. В. Соединительно-тканные дисплазии сердца. – СПб: «Политекст», 2000. – Изд.2-е испр. и доп. – 115 с.
8. Каюков И. Г. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: наследственный нефрит (синдром Альпорта), болезнь тонкой базальной мембран, олигомеганефрония. / И. Г. Каюков, А. М. Есаян, А. В. Смирнов, В. Г. Сиповский, А. Г. Кучер // Нефрология. – «№3.; Т. 12». – 2008. – С. 99-109. – УДК 616.61-002-02:612.6.05.
9. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 1,2(13): 137-210.3.
10. Кильдиярова Р.Р. К вопросу о распространенности диспластических заболеваний соединительной ткани у детей / Р.Р. Кильдиярова, Т.А. Крючкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Российский сборник научных трудов с международным участием. – вып 3. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург, 2013. – С. 29-35.
11. Клеменов А. В. Первичный пролапс митрального клапана. –М.: Интерика, 2006. – 56 с.пин, 2007. – 80 с.
12. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечнососудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. / Г.И. Нечаева , А.И. Мартынов // Москва: ООО «Медицинское информационное агентство».. – 2017. – С. 400.
13. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фе-нотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк // Врач. — 2006 — № 1 — С. 19-23.
14. Мазур Н. А. Внезапная смерть (стратификация риска и профилактика) // Сердце. – 2004. – Том 5, № 1. – С. 24–33.
15. Мамбетова А.М. Варианты диспластических синдромов при врожденной патологии органов мочевой системы у детей. / А.М., Мамбетова ., Р.А. Жетишев // «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». : VIII Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2009, 2009. – С. 381-382.
16. 16. Мамбетова А.М. Оценка фенотипических признаков и тяжести дисплазии соединительной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюк сом и рефлюкс-нефропатией / А.М., Мамбетова ., Р.А. Жетишев // «Человек и лекарство» : XVII Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2010. – С. 431.
17. Мамбетова А.М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на дисплазии соединительной ткани у детей: специальность 14.01.08 «Педиатрия» : Автореферат – диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / 29. Мамбетова Анета Мухамедовна ; Кабардино-Балкарский государственный универси – тет им. Х.М. Б^)бекова. – Санкт-Петербург, 2012. – 34 с.
18. Молчанова Е. А,. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. / Е.А. Молчанова, А.Л. Валов, М.М. Каабак // Нефрология и диализ.. – «»№1,Т.5»». – 2003. – С. 64-68.
19. Марушко Ю.В. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей (обзор литературы) / Ю.В. Марушко, И.Н. Гордиенко // Совр. педиатрия. — 2005 —№4. —С. 167-171.

20. Павленко И.В. Оптимизация лечебно-диагностического подхода к ведению детей с аномалиями мочевыделительной системы с разной выраженностью проявлений дисплазии соединительной ткани. Специальность 14.01.19 «Детская хирургия «: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Павленко Игорь Владимирович; Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Ростов-на-Дону, 2016. – 23 с.
21. Пашинская Н.Б. Структура и частота встречаемости различных синдромов соединительно-тканной дисплазии при соматической патологии у детей и подростков. / Пашинская Н.Б., А.Н. Демяненко, Г.П. Бычкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Российский сборник научных трудов с международным участием. – вып 3. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург, 2013. – С. 37-40.
22. Поселюгина О.Б. Клиническое наблюдение наследственной нефропатии (синдром Альпорта). / О.Б. Поселюгина ., Л.Н. Коричкина., П.М. Комарова., С.А. Тройникова // Современные проблемы науки и образования.. – «№6»; вап 1. – 2022. – С. 173.
23. Портнягина Э.В.,. Морфофунк – циональные изменения почек при врожденном гидронефрозе у детей. / Э.В.. Портнягина., В.А. Юрчук, С.В. Титова // CYBERLENINKA. – URL: https://goo.su/iUtj4 (дата обращения: 18.05.2023).
24. Сидорович О.В., Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение заболеваний органов мочевыделения у детей / О.В.Сидорович, В.И. Горемыкин, С.Ю. Елизарова, О.В. Нестеренко, А.В. Хижняк // Успехи современного естествознания. – «№1,Т.9». – 2015. – С. 84-86.
25. Стяжкина С.Н. Дисплазия соединительной ткани в хирургии. / С.Н. Стяжкина, Б.Б. Капустин1, А.Я. Мальчиков, Т.Е. Чернышова, Н.Ю. Кононова, А.В. Усачев, Е.В. Шистерова. // Пермский медицинский журнал. – «№3»; Т. .39. – 2022. – С. 124-125.
26. Тимофеева Е.П. Некоторые тенденции в состоянии здоровья подростков: роль дисплазии соединительной ткани в развитие хронической патологии./ Е.П. Тимофеева,., Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, Т.В. Карцева // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Российский сборник научных трудов с международным участием,. – вып.3. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург, 2013. – С. 49-56.
27. Тимофеева Е.П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы: Автореф. дис. канд. мед. наук. / Е.П. Тимофеева. – Новосибирск, 1996. – 20 с.
28. Шиляев Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии 2003. – Т 2, №5. – С.61
29. Ягода А. В., Гладких Н. Н. Малые аномалии сердца / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких; Ставроп. гос. мед. акад. – Ставрополь : [Ставроп. гос. мед. акад.], 2005 (ОАО ИПФ Ставрополье). – 246 с. : ил., табл.; 21 м.; ISBN 5-89822-108-5 (в пер.)
30. Яковлев В.М. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: Руководство для врачей. / В.М. Яковлев ,Г.И.Нечаева,А.И.Мартынов, И.А. Викторова // М.: КСТ Интерфорум.. – 2. – 2016. – С. 520.
31. Яковлев В.М. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова // Дис-

плазия соединительной ткани: материалы симпоз. / под ред. Г.И. Нечаевой. – Омск: Издательство ОГМА, 2002. – С. 3–10.
32. Clifford E. Kashtan. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment / Clifford E. Kashtan // PubMed. – URL: https://goo.su/r4k3Noc (дата обращения: 18.05.2023).
33. Savige J,. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome / J. Savige , F. Ariani , F. Mari, M. Bruttini, A. Renieri, O. Gross et al. // Pediatric Nephrology. – 34(7):. – 2019. – С. 1175-1189.
34. Tryggvason K. Thin basement membrane nephropathy / K. Tryggvason, J. Patrakka // Journal of the American Society of Nephrology. – 17. – 2006. – С. 813-822.

ЦЕНТР БЕЗОПАСНОЙ ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Организация: Центр безопасной хирургии щитовидной железы

Проектная команда: Кантария Г.В.[1], Макарьин В.А.[2]

1. Аспирант кафедры факультетской хирургии;
2. Кандидат медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

В мире медицине существует множество областей, каждая из которых играет свою важную роль в поддержании здоровья и качества жизни пациентов. Одной из таких ключевых областей является хирургия щитовидной железы. Щитовидная железа –небольшой орган, расположенный в области шеи, имеет огромное влияние на общее здоровье человека, регулируя метаболизм и гормональный статус.

В этом контексте «Центр безопасной хирургии щитовидной железы» представляет собой место средоточия передовых методик, высокой специализации и внимания к безопасности пациентов. Этот центр не только проводит хирургические вмешательства, но и посвящает себя разработке и внедрению передовых методов в лечении заболеваний щитовидной железы.

Эссе, представленное ниже, предназначено для глубокого рассмотрения «Центра безопасной хирургии щитовидной железы», его истории, методик и важной роли в медицинском сообществе. Мы проследим за развитием этого центра, рассмотрим ключевые методы и подходы, которые сделали его мировым лидером в сфере хирургии щитовидной железы, и узнаем, как он влияет на качество жизни пациентов и развитие медицины.

История «Центра безопасной хирургии щитовидной железы» — это история преданности качеству и безопасности в медицине. Основанный на стремлении обеспечивать пациентам наилучшее лечение, центр начал свой путь как клиника в самом сердце Санкт-Петербурга. Время и упорство привели его к выдающемуся медицинскому учреждению, которое сегодня является гордостью не только Петербурга, но и всей России.

Миссия центра заключается в предоставлении безопасных и эффективных хирургических вмешательств для пациентов, страдающих заболеваниями щитовидной железы. Центр стремится устранить ключевые моменты и неопределенности, связанные с хирургией, и заменить их четкими и надежными методиками, подкрепленными исследованиями и медицинскими инновациями.

Ключевым фактором успеха центра является его постоянное стремление к развитию и совершенствованию методов. Под руководством выдающихся специалистов, этот центр стал местом, где передовые исследования преображаются в практику. Пациенты, обращающиеся с заболеваниями щитовидной железы, могут быть уверены в том, что их лечение основано на самых актуальных научных достижениях.

Один из ключевых столпов Центра – это применение методики медиального доступа (TFT), которая представляет собой инновационный подход к хирургическим вмешательствам на щитовидной железе. Эта методика была разработана с учетом максимальной безопасности для пациентов и минимизации рисков повреждения возвратных гортанных нервов. Медиальный доступ позволяет хирургам иметь более точный и надежный контроль над процедурой, что является решающим фактором в успешном лечении заболеваний щи-

товидной железы. Это важное достижение помогло значительно снизить осложнения после операций и сделать процесс восстановления для пациентов более комфортным.

В дополнение к методике медиального доступа, Центр активно применяет нейромониторинг во время операций на щитовидной железе. Нейромониторинг – это технология, позволяющая в режиме реального времени отслеживать функцию гортанных нервов во время операции. Это является решающим фактором для предотвращения повреждения гортанных нервов, что может вызвать нарушение голоса и качества жизни пациента. Эта технология снижает риски и делает операции на щитовидной железе более безопасными и эффективными.

Следует также отметить внимание, уделяемое сохранности паращитовидных желез в «Центре безопасной хирургии щитовидной железы». Эти железы играют важную роль в регуляции уровня кальция в организме. Подход, который активно применяется в центре, включает методы и приемы для минимизации рисков повреждения и сохранения паращитовидных желез во время операций. Это имеет критическое значение для обеспечения оптимальных результатов лечения и сохранения здоровья пациентов.

«Центр безопасной хирургии щитовидной железы» уже имеет положительный опыт и расширяет свое влияние и экспертизу. Важной частью его стратегии является открытие дополнительных центров в других регионах России, дабы сделать передовые методики и высокий стандарт медицинской помощи доступными для большего числа пациентов.

Два успешных проекта уже были реализованы в городах Сочи и Самара. Эти центры, базирующиеся на опыте и экспертизе, быстро стали символами качественной хирургии и инноваций в своих регионах. Они предоставляют медицинскую помощь, соответствующую самым высоким стандартам, что обеспечивает больше пациентов возможностью получать качественное лечение без необходимости путешествия на длительные расстояния.

Планы Центра безопасной хирургии щитовидной железы на будущее включают дальнейшее расширение и открытие новых центров по всей стране. Этот шаг не только обеспечит большему числу пациентов доступ к передовой медицинской помощи, но также будет способствовать обмену знаний и передовых методов между разными регионами, что будет способствовать повышению уровня медицинской практики в России.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Слепцов И.В. Диагностическая ценность тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы / Н.И. Тимофеева, Р.А. Черников, И.В. Слепцов, И.К. Чинчук, А.С. Шестериков // Вестник СанктПетербургского университета – серия 11. – раздел медицина. – Вып. 2. – 2006. – С. 79-85.
2. Слепцов И.В. Радиочастотная абляция автономно функционирующих узлов щитовидной железы – первые результаты клинического применения / И.В. Слепцов, Р.А. Черников, И.К. Чинчук, А.А. Семенов, Н.И. Тимофеева, В.В. Дмитриченко, Ю.Н. Федотов, А.Н. Бубнов // Вестник Санкт-Петербургского университета – Серия 11. – Медицина. – Вып. 1. – 2007. – С. 72-80. 41
3. Слепцов И.В. Организация диагностики и лечебной помощи пациентам с заболеваниями щитовидной железы в регионе / Ю.Н. Федотов, А.Н. Бубнов, Р.А. Черников, В.Ф. Русаков, И.В. Слепцов, И.К. Чинчук, Е.В. Быченкова, А.А. Семенов, Н.И. Тимофеева, А.А. Успенская // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т.5, №1. – С. 8-12.
4. Слепцов И.В. Фотодинамическая визуализация околощитовидных железы – результаты клинического применения / И.В. Слепцов, А.Н. Бубнов, Р.А. Черников, Ю.Н.

Федотов, А.А. Семенов, И.К. Чинчук, В.А. Макарьин, А.А. Успенская, Ю.В. Карелина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т.5, №1. – С. 35-40.
5. Слепцов И.В. Диагностика злокачественных опухолей щитовидной железы / Ю.Н. Федотов, Н.И. Тимофеева, Р.А. Черников, И.В. Слепцов, А.А. Семенов, А.А. Успенская, А.А. Абдулхаликов, А.Н. Бубнов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Серия 11. – Медицина. – Вып. 3. – 2009. – С. 211-215.
6. Слепцов И.В. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы. Корреляция между заключением цитолога и гистолога, технические аспекты / Ю.Н. Федотов, С.Л. Воробьев, Р.А. Черников, Н.И. Тимофеева, А.А. Семенов, И.В. Слепцов, А.А. Успенская, А.А. Абдулхаликов, А.Н. Бубнов, И.К. Чинчук // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т.5, №4. – С. 28-33.
7. Слепцов И.В. Организация тиреоидологической службы в СевероЗападном Федеральном округе / Ю.Н. Федотов, И.В. Слепцов, А.А. Семенов, А.А. Успенская, А.А. Абдулхаликов, А.Н. Бубнов, И.К. Чинчук, Р.А. Черников, Е.В. Быченкова, Ю.В. Карелина, А.А. Семенов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Серия 11. – Медицина. – Вып. 4. – 2009. – С. 293-296.
8. Слепцов И.В. Внутритканевая деструкция узлов щитовидной железы (сравнительная характеристика) / И.В. Слепцов, Ю.Н. Федотов, 42 В.В. Дмитриченко, А.А. Успенская, А.А. Абдулхаликов, А.Н. Бубнов, А.А. Семенов, И.К. Чинчук, Р.А. Черников, Е.В. Быченкова // Вестник Санкт-Петербургского университета – Серия 11. – Медицина. – Вып. 4. – 2009. – С. 201-206.
9. Слепцов И.В. Опыт применения видеоассистированных вмешательств при лечении пациентов с узловым нетоксическим зобом / И.В. Слепцов, А.Н. Бубнов, Р.А. Черников, И.К. Чинчук, А.А. Семенов, А.А. Успенская, Ю.В. Карелина, В.А. Макарьин // Российская научно-практическая конференция, посвященная 110-летию со дня рождения академика Н.С. Молчанова «Актуальные вопросы пульмонологии, кардиологии и эндокринологии». Сборник материалов конференции. – Санкт-Петербург. – 2009. – С. 97.
10. Слепцов И.В. Видеоассистированные вмешательства в лечении пациентов с объемными образованиями щитовидной железы / И.В. Слепцов, А.Н. Бубнов, Р.А. Черников, Ю.Н. Федотов, И.К. Чинчук, А.А. Семенов, В.А. Макарьин, А.А. Успенская, Ю.В. Карелина, Е.В. Быченкова // Современные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов. – Москва, 2009. – С.334-335.

ШКОЛА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проектная команда: Магомедова У.А.[1]

1. Руководитель проекта: старший преподаватель кафедры общей гигиены и экологии человека

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проекта определяется поиском путей решения важнейших задач государства, которыми являются охрана здоровья граждан, снижение уровня заболеваемости, инвалидности, смертности, в том числе материнской и детской, повышение рождаемости. С учетом негативных тенденций демографических процессов последних десятилетий в России вырисовываются проблемы сохранения воспроизводственного потенциала населения. В этом контексте актуальность проекта проявляется в необходимости организации новых организационных форм медицинской помощи женщинам с проблемами в области репродуктивного здоровья.

Цель проекта – разработка научно-обоснованного проекта «Школа репродуктивного здоровья» и его практическое внедрение в здравоохранении в Республике Дагестан.

Ключевые направления деятельности, предлагаемой проектом «Школы репродуктивного здоровья»:

1. Информирование специалистов разных областей деятельности, работников органов власти и управления и широких слоев населения о значимости охраны репродуктивного здоровья подростков.

2. Обучение безопасному гендерно-ролевому поведению подростков и указание важности ряда навыков.

3. Формирование ответственного отношения и нравственной оценки своей половой жизни женщин и мужчин.

4. Обсуждение ценностей семьи, ответственного подхода при воспитании детей среди разных целевых аудиторий.

Задачи проекта:

1. Разработка проекта «Школы репродуктивного здоровья», основанного на использовании передовых информационных технологий.

2. Разработка структурно-функциональной и организационной модели «Школы репродуктивного здоровья».

3. Предложение инструментов современных информационных и телемедицинских технологий, автоматизации для внедрения в Школе.

Финансовые ресурсы проекта – государственные и частные инвестиции.

Ожидаемые результаты по завершению реализации проекта, выраженные в качественных и количественных параметрах:

1. Повышение информированности в области сохранения и укрепления репродуктивного здоровья подростков и взрослых, повышение уровня общего нравственного развития.

2. Формирование ответственного отношения и нравственной оценки своей половой жизни.

3. Формирование семейных ценностей и ответственного отношения к воспитанию детей.

4. Снижение уровня нежелательной беременности, особенно в группе женщин социального риска.

5. Расширение знаний населения о зависимости состояния репродуктивного здоровья от сексуального поведения.

Социальный эффект от реализации проекта «Центр женского здоровья» в целом выражается в снижении материнской и младенческой смертности и заболеваемости, а также количества абортов.

Миссия проекта – изменение репродуктивного поведения женщин и мужчин, с повышением их мотивации на деторождение и семейные ценности и усилением заботы о своем репродуктивном здоровье.

Отдаленные результаты проекта:

1. Улучшение демографических процессов в Республике Дагестан, а при последующем тиражировании проекта – в России в целом, что будет подтверждаться повышением рождаемости и снижением смертности.

2. Улучшение репродуктивного здоровья в Республике Дагестан.

Предлагаемый проект «Школа репродуктивного здоровья» структурирует пути решения проблем, касающихся повышения уровня знаний населения Республики Дагестан в сфере репродуктивного поведения и репродуктивного здоровья. Для реализации инновационного образовательного проекта проводятся беседы и используются различные методы психолого-педагогического воздействия: арт-терапия, визуализация, психогимнастика, телесно-ориентированные техники, методы игры, моделирования и анализа ситуаций.

«Школа репродуктивного здоровья» – это проект нового формата, сочетающий классические образовательные и психологические методики вкупе с современными интеллектуальными системами и технологиями. Проект предполагает долгосрочную многоуровневую работу с населением.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРОЕКТА

Внедрение проекта «Школа репродуктивного здоровья» в Республике Дагестан, согласно прогнозным показателям, должно способствовать в ближайшем будущем значительному снижению младенческой смертности, увеличению охвата беременных женщин средствами диагностики, что приведет к предотвращению заболеваний гинекологического и инфекционного профиля и большей заботе о здоровье будущего ребенка. В то же время планируется постепенное увеличение количества детей, охваченных медицинской реабилитацией.

Проект направлен на повышение грамотности молодежи и взрослого населения в области репродуктивного здоровья. В рамках проекта запланированы семинары и городские мероприятия по охране репродуктивного здоровья, ведение интернет-блога. Целевая группа – супружеские пары и студенты. Посредством таких мероприятий важно донести до людей, что такое репродуктивное здоровье, и почему оно так важно.

В функционировании предлагаемой в проекте школы можно выделить несколько уровней, представленных на рис. 1:



Рисунок 1 — Основные направления деятельности «Школы репродуктивного здоровья».

Как видно из рисунка 1, выделяется два направления деятельности «Школы репродуктивного здоровья», одно из которых касается работы с подростками, а второе – со взрослым населением, в частности, с семейными парами, у которых уже есть проблемы с репродуктивным здоровьем. Одно из направлений работы школы связано с большими группами людей и выражается в форме семинаров, ведения богов и каналов в социальных сетях, открытых уроков, тренингов и т.д. Другим направлением является индивидуальная работа с населением, а также работа в малых группах.

Работа Школы реализуется не только благодаря медицинским сотрудникам, но и благодаря работе социальных работников и психологов.

Внедрение проекта «Школа репродуктивного здоровья» для подростков связано с использованием методов сбережения здоровья граждан, что позволяет повысить уровень мотивации подростков в плане сохранения репродуктивного здоровья при помощи получения информации о работе специалистов-медиков.

«Школа репродуктивного здоровья» включает проведение семинаров, открытых мероприятий, увеличение количества исследований подростков, детей, женщин и мужчин на предмет сохранения репродуктивного здоровья. Также предполагает разработку и реализацию программы обучения подростков – юношей и девушек по 8 блокам (таблица 1).

Таблица 1. Учебная программа «Школа репродуктивного здоровья» для школьников Дагестана с указанием основных целей занятий[1]

№ занятия	Тема	Цели и учебные задачи
1	Период полового созревания	1. Общее знакомство. 2. Определение структуры проекта, его целей и задач. 3. Анализ понятия «половое созревание», изучение проблем, что с ними связано. 4. Усвоение навыков расслабления при обсуждении этой темы.
2	Изучение мужской и женской репродуктивной системы	1. Определение особенностей женской и мужской анатомии. 2. Определение функций органов мужской и женской репродуктивной системы. 3. Определение особенностей гигиены половых органов.
3	Определение влияния образа жизни на репродуктивное здоровье	1. Указание риска потерь для здоровья, важности здорового образа жизни и влияния социума. 2. Выработка собственного качественного отношения к здоровью, а также к различным факторам, оказывающим на него влияние. 3. Ознакомление взаимосвязи между понятиями привычек и вредных болезней. 4. Определение вредного влияния различных аспектов (алкоголизм, курение) на репродуктивное здоровье, определение факторов, которые приносят пользу. 5. Указание важности посещений андролога и ювенолога для сохранения репродуктивного здоровья.
4	Исследование темы любви и секса	1. Определение биологических, культурных, социальных различий между мужчиной и женщиной. 2. Рассмотрение понятий сексуальности и сексуального развития. 3. Анализ способов проявления любви. 4. Изучение проблемы биологической, психологической, социальной готовности к сексуальным отношениям.
5	Анализ методов контрацепции	1. Определение термина и видов контрацепции. 2. Ознакомление с различными методами контрацепции. 3. Изучение достоинств и недостатков контрацепции. 4. Обсуждение того, какой способ контрацепции лучше всего выбирать в каждом конкретном случае.
6	ИПП	1. Изучение основных видов ИПП. 2. Рассмотрение особенностей ВИЧ инфекции. 3. Изучение путей передачи ВИЧ инфекции. 4. Указание на важность толерантного отношения к больным ВИЧ инфекцией.
7	Беременность и аборт	1. Указание на важность для родителей заботы о физическом и психическом развитии собственного ребенка. 2. Анализ особенностей внутриутробного развития ребенка. 3. Рассмотрение понятия «аборт». 4. Изучение влияния аборта на здоровье женщины. 5. Исследование психологических особенностей прерывания беременности.

[1] Инновационный проект «Школа репродуктивного здоровья» для подростков: эффективность реализации и гендерные особенности/ Журнал: Профилактическая медицина. 2020;23(1): 43-50 – URL: https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2020/1/1230549482020011043 (дата обращения: 01.07.2022)

Указанные выше данные в полной мере соответствуют существующим в российском обществе культурным, этическим, социальным и иного рода нормам. Программа нацелена на поддержание традиционных ценностей, пропаганду здорового образа жизни и мотива в отношении поддержания репродуктивного здоровья на высоком уровне.

Программа создана на основании обоснованного наукой подхода к половому воспитанию детей. Не меньшее значение имеет решение вопросов о том, каким должно быть правильное репродуктивное поведение в контексте образовательного процесса.

В дальнейшем планируется провести ряд занятий в нескольких школьных учреждениях Республики Дагестан на базе «Школы репродуктивного здоровья». Они должны проходить в рамках классного часа, занятий по БЖД и профориентации. Указанная профилактическая работа должна быть проведена такими специалистами, как психолог, андролог, ювенолог и другие. У них есть понимание того, как осуществляется развитие физиологическое, психологическое, иное развитие подростков в настоящее время, они располагают всеми необходимыми документами в данной связи, хорошо знают основы законодательства, знают, какие медицинские потребности у представителей указанной социальной группы, как именно с ними следует работать. В результате они получают наиболее достоверную информацию о том, как происходит развитие детей в том или ином возрасте.

Занятия необходимо проводить с учетом специфики, характерной для Республики Дагестан – девушек и юношей следует разделить на две группы по половому признаку. Только так можно создать все необходимые условия для доверительной и качественной беседы со школьниками по вопросам, связанным с сохранением репродуктивного здоровья. При проведении указанных занятий важно добиться полной их посещаемости со стороны учеников.

Для «Школы репродуктивного здоровья» характерен формат тренингов, когда следует отказаться от проведения лекций, благодаря чему можно достичь наиболее откровенного разговора с подростками. Чтобы этого добиться, в рамках данного инновационного проекта следует применять качественно новый формат бесед, а также такие методы психологического диалога, как игровые и телесно-ориентированные методы, визуализация и арт-терапия.

Подбор участников для проведения тренингов – школьники в возрасте 14-18 лет. Иного рода социальные аспекты следует определять уже в ходе подготовки к реализации проекта. На основании мониторинга происходит выработка определенных способов работы со школьниками.

Исследование эффективности работы «Школы репродуктивного здоровья» осуществляется путем анкетирования школьников перед проведением занятий и после их окончания, на основании чего можно определить уровень знаний школьников в сфере сохранения репродуктивного здоровья, а также наличие у них мотивации к такого рода работе.

Анкетирование ставит несколько важных целей:

Определение уровня внимания со стороны школьников в отношении проблемы охраны репродуктивного здоровья.

Определение уровня знаний школьников по части физиологии мужского и женского организма.

Определение интереса со стороны школьников к теме с тем, чтобы выяснить, какую именно форму следует выбрать для работы.

Определение мотивации у школьников в отношении сохранения репродуктивного здоровья.

При измерении результатов анкетирования применяется балльная система оценки, что позволяет сберечь репродуктивное здоровье. Анализ можно применять для разных групп респондентов с тем, чтобы понять, какова эффективность производимой работы.

Для «Школы репродуктивного здоровья» как самостоятельной цельной системы обязательными являются такие компоненты как: применение информационно-коммуникационных технологий и автоматизации медицинско-просветительской деятельности; создание образова-

тельных платформ с различными направлениями деятельности; внедрение в управленческие процессы специальных приложений и IT-сервисов. Внедрение подобного проекта позволит создать оригинальную, эффективную инфраструктуру, являющуюся косвенным помощником медицинских учреждений в решении медико-социальных проблем.

Данный проект составлен и ориентирован для реализации в Республике Дагестан. Региональные органы власти уполномочены заключить соглашение о государственно-частном партнерстве по обеспечивающей модели. Последняя обеспечивает сбалансированное распределение рисков между партнерами. Публичный партнер предоставляет частному партнеру капитальный грант на строительство объекта. После ввода в эксплуатацию объекта публичный партнер посредством платежей из бюджета компенсирует частному партнеру затраты, связанные с привлечением инвестиций и технической эксплуатацией объекта. При несоблюдении обязательств по договору государственно-частного партнерства и условий реализации проекта возможно применение административных рычагов воздействия. В соглашении о ГЧП-проекте должен быть пункт об обязательном постоянном обучении персонала за счет коммерческих средств. На госзакупки оборудования можно применять договор лизинга (ФЗ № 44). Участниками проекта являются: публичный партнер – региональный орган власти, частный партнер – на конкурсной основе. Надзор за исполнением условий договора осуществляют органы государственной власти.

Организационная структура «Школы репродуктивного здоровья» представлена на рисунке 2. Организационная структура медицинского центра представлена отдельными подразделениями, имеющими разного уровня задачи, при этом они едины благодаря современным информационным системам и телемедицинским технологиям. Такая организационная структура сегодня представляется оптимальной, сбалансированной и конкурентоспособной в реальных условиях.



Рисунок 2 — Организационная структура «Школы репродуктивного здоровья».

При моделировании «Школы репродуктивного здоровья» использован концепт «Умного центра здоровья», который основан на том, что его модель должна представлять собой систему,

состоящую из взаимосвязанных подсистем: интегрированную автоматизацию образовательных процессов; умные приложения и IT сервисы; управление потоками групп населения, нуждающихся в помощи; открытая система взаимодействия с населением через сеть Интернет. Информационно-коммуникационные технологии и автоматизация управления психолого-педагогическими и медицинскими процессами должны стать инструментом, который поможет вести учет и планировать деятельность Школы в условиях постоянно растущего потока информации.

Главное в структуре «Школы репродуктивного здоровья» – интерактивное взаимодействие всех подразделений на всех этапах. По сути, это крупный современный образовательный центр. Принципиальным функциональным отличием от других центров является применение в процессе деятельности центра современных цифровых и телемедицинских технологий. «Школа репродуктивного здоровья» является одновременно медицинским и образовательным проектом, который способен благодаря психолого-педагогическим и IT-технологиям решить важнейшие проблемы здравоохранения. Все подразделения работают на единый результат, все процессы ориентированы на комфорт для клиентов.

В структуре мультимедиа центра запланированы конференц-зал на 50 человек и аудитория образовательного характера. Для разных групп граждан можно планировать отдельные конференц-залы, разделенные по тематике или задачам. В конференц-залах можно одновременно проводить различные мероприятия. Например, проводить мероприятия по целевым группам: для сотрудников, приглашенных врачей, обучающихся врачей, пациентов, семейных групп, родственников. В аудитории образовательного характера можно проводить медицинские образовательные программы для врачей и просветительские программы для пациентов, родственников и иных заинтересованных лиц. Медицинские образовательные программы могут носит характер сертификационных циклов, лекций с получением баллов непрерывного медицинского образования. На мероприятия можно приглашать врачей центра и иных медицинских учреждений. Мультимедиа центр может мотивировать граждан и вовлекать в здоровый образ жизни и активное долголетие в игровой и образовательной форме. Это место для проведения конференций (в том числе международных), дней открытых дверей, интерактивных лекций для пациентов и родственников. Получение достоверной информации от медицинских работников (а не из интернета), социальная реклама, призыв к донорству и многое другое.

Для обеспечения эффективности проекта предусмотрена финансовая схема, нацеленная на обеспечение финансовой успешности Школы (рисунок 3).



Рисунок 3 — Схема финансовой структуры Школы репродуктивного здоровья

Этапы создания проекта «Школы репродуктивного здоровья».

Этап 1. Поиск частного партнера, согласование и формализация отношений с ним.

Этап 2. Определение финансово-экономических основ.

Этап 3. Коррекция модели инфраструктуры «Школы репродуктивного здоровья» и порядок ее формирования.

Этап 4. Разработка модели информационно-управленческой деятельности.

Этап 5. Определение портфеля услуг.

Этап 6. Составление финансовой схемы проекта.

Этап 7. Анализ возможных рисков для каждого из партнеров.

Этап 8. Разработка системы поиска и подготовки кадров.

Этап 9. Определение условий реализации и срока окупаемости проекта.

Этап 10. Разработка «дорожной карты» реализации проекта.

Для оценки эффективности проекта «Школы репродуктивного здоровья» разработаны критерии, представленные на рисунке 4.



Рисунок 4 — Критерии проекта «Школы репродуктивного здоровья»

Структура постоянных расходов «Школы репродуктивного здоровья» представлена на рисунке 5.



Рисунок 5 — Структура постоянных расходов

РИСКИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА И ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

В ходе реализации данного проекта предполагается наличие определенных рисков, что требует тщательного анализа перед началом реализации проекта.

Наиболее вероятными рисками проекта «Школы репродуктивного здоровья» являются: риск невостребованности данного проект среди населения, риск отсроченной реализации проекта в силу социально-экономических проблем, риск форс-мажорных обстоятельств, риск нерентабельности данного проекта.

Риск невостребованности услуг «Школы репродуктивного здоровья» может возникнуть в результате пробелов в управлении учреждением, неорганизованности рабочего процесса, низкой квалификации персонала, недостаточной эффективностью информирования населения о всех возможностях проекта.

Риск отсроченной реализации данного проекта может быть связан с финансовыми трудностями и трудностями в нахождении партнеров и инвесторов.

Для предотвращения или минимизации возникновения рисков необходимо разработать стратегию управления рисками и заложить на это определенные ресурсы.

Управление рисками проекта заключается в направленности на достижение конкретных целей проекта, интегрированности в организационные процессы и связи с другими процессами управления, систематическом, структурированном и регулярном характере управления, прозрачности и взаимодействии со всеми субъектами процесса, постоянном развитии.

В основе процессов управления рисками проекта находятся планирование управления рисками и средств реагирования, идентификация, качественный и количественный анализ и постоянный мониторинг рисков.

Таким образом, риски могут возникнуть на каждом этапе реализации проекта «Школы репродуктивного здоровья». Для минимизации вероятности их возникновения необходимы следующие меры: качественное маркетинговое исследование, обширная рекламная кампания, новизна продукции.

Выводы. Внедрение в практику проекта «Школа репродуктивного здоровья» в Республике Дагестан должно способствовать улучшению ситуации с поддержанием репродуктивного здоровья местных жителей. Проект предполагает и проведение семинаров, анкетирование и проведение профилактических осмотров населения с применением новейшего оборудования. Все эти меры должны показать жителям Республики Дагестан важность работы для повышения репродуктивного здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе рассмотрены различные определения репродуктивного здоровья, в том числе изложенные в международных документах. Проанализированы государственные программы в сфере охраны репродуктивного здоровья граждан, нормативная документация. Проанализирован опыт отдельных стран и российских регионов в части изучения в рамках ВКР. Акцентировано внимание на опыт России, США, европейских и азиатских государств по поддержке материнства и детства, борьбе с ИППП2 и другими заболеваниями, уменьшению количества абортов и недопущению массового бесплодия населения.

В Российской Федерации при проведении реформ в здравоохранении были утрачены прежние профилактические направления работы, которые проводились в медицинских учреждениях, включая охрану здоровья школьников, студентов, охрану материнства, работы по сохранению репродуктивного здоровья мужчин и женщин. Анализ особенностей нормативно-правового регулирования позволил выявить упущения и предложить поправки в действующие нормативные акты.

Автором разработан проект «Школа репродуктивного здоровья» для использования на территории Республики Дагестан. Цели проекта – информировать специалистов и население по вопросам сохранения собственного репродуктивного здоровья, необходимости снижения количества абортов, снижения заболеваемости жителей республики, имея в виду гинекологические, андрологические, инфекционные заболевания. Разработана специальная анкета и на ее основе порядок анкетирования учеников в школах Дагестана с целью большей информированности по поводу половых отношений и сохранения репродуктивного здоровья. Предложен механизм внедрения проекта на территории региона.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

Книги

1. Аборт (медико-социальные и клинические аспекты). – М., 2003.
2. Айгунов Ш. Самая лучшая операция – это несделанная операция. URL: http://dagpravda.ru/zdorove/po-zavetam-nikolaya-pirogova/ (дата обращения: 01.07.2022)
3. Васильева Т.П., Посисеева Л. В., Куценко Г.И., и др. Охрана здоровья беременных на территориальном уровне / Иваново. – 2000.- 153с.
4. Калабеков И.Г. Российские реформы в цифрах и фактах. (Издание второе, переработанное и дополненное). М.: РУСАКИ, 2010. 847 с.
5. Маршалл, А. Основы экономической науки / А. Маршалл. – М.: ЭКСМО, 2007.
6. Служба охраны здоровья матери и ребенка в 2002 г. -М., 2003.
7. Смертность населения Российской Федерации в 2002 г. -М., 2003.

[2] ИППП – инфекционные заболевания, передающиеся половым путем

Нормативные правовые акты

8. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6ФКЗ, от 30.12.2008 № 7ФКЗ, от 05.02.2014 № 2ФКЗ, от 21.07.2014 № 11ФКЗ) // Собр. законодательства РФ 04.08.2014. № 31. Ст. 4398.
9. Федеральный закон от 30.03.1995 № 38ФЗ «О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ инфекции)» – URL: https://base.garant.ru/70290694// (Дата обращения: 01.07.2022).
10. Федеральный закон от 30 марта 1999 г. № 52ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/ (Дата обращения: 01.07.2022).
11. Федеральный закон от 02.05.2006 № 59-ФЗ О порядке рассмотрения обращений граждан РФ.
12. Федеральный закон №273-ФЗ от 25.12.2008 «О противодействии коррупции» Федеральный закон №273-ФЗ от 25.12.2008 «О противодействии коррупции».
13. Федеральный закон от 27.07.2010 № 210-ФЗ Об организации предоставления государственных и муниципальных услуг (ред. от 02.07.2021).
14. Федеральный закон от 29.11.2010 № 326—ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (с изменениями на 24 апреля 2020 года).
15. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323ФЗ (последняя редакция). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (Дата обращения: 01.07.2022).
16. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
17. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323ФЗ (последняя редакция) – URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (Дата обращения: 01.07.2022). Федеральный закон от 29.12.2012 № 273ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» –
18. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174 (Дата обращения: 01.07.2022).
19. Федеральный закон N 180ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».
20. Федеральный закон от 23.02.2013 №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака».
21. Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья.
22. Федеральный закон от 29.07.2017 № 221-ФЗ О внесении изменений в статьи 1 и 42 Федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».
23. Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. N 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» (с изменениями и дополнениями). URL: https://base.garant.ru/191961/ (дата обращения: 01.07.2022).
24. Указ Президента РФ от 09.10.2007 № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» // Собрание законодательства Российской Федерации от 15.10.2007. – № 42, ст. 5009.
25. Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. N 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» (с изменениями и дополнениями) // URL: http://base.garant.ru/191961/.

26. Указ Президента РФ от 07.05.2012 № 598 О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения.
27. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».
28. Постановление Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2010 года № 189 «Об утверждении СанПиН 2.4.2.282110 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям и организации обучения в общеобразовательных учреждениях» – URL: https://base.garant.ru/12183577/ (Дата обращения: 01.07.2022).
29. Постановление Правительства РФ от 21.11.2011 № 957 Об организации лицензирования отдельных видов деятельности (ред. от 14.09.2021) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2022).
30. Постановление Правительства РФ от 04.10.2012 № 1006 Об утверждении правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг.
31. Постановление Правительства РФ от 04.10.2012 № 1006.docx «Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями гражданам платных медицинских услуг».
32. Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 № 294 Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».
33. Постановление Правительства РФ от 01.06.2021 № 852 О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения.
34. Распоряжение Правительства РФ от 30 декабря 2009 г. N 2128-р О Концепции реализации государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения РФ на период до 2020 г. // URL: http://base.garant.ru/12172220/.
35. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 № 2599-р Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения» (ред. от 18.05.2016).
36. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 516н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская урология-андрология» – URL: https://base.garant.ru/70290694/ (Дата обращения: 01.07.2022).
37. Приказ Минздрава № 572н от 01.01.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) – URL: https://www.rosminzdrav.ru/documents/9154prikaz/ (Дата обращения: 01.07.2022).
38. Приказ Минздрава № 572н от 01.01.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). https://www.rosminzdrav.ru/documents/9154prikaz/ (Дата обращения: 01.07.2022).
39. Приказ Минздрава России от 30.12.2014 № 956н Об информации, необходимой для проведения независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями, и требованиях к содержанию и форме предоставления информации о деятельности медицинских организаций, размещаемой на официальных сайтах Министерства здравоохранения Российской Федерации, органов государственной власти субъектов

Российской Федерации, органов местного самоуправления и медицинских организаций в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».
40. Приказ Минздрава России от 27.02.2016 № 132н О Требованиях к размещению медицинских организаций государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения исходя из потребностей населения.
41. Приказ Минздрава № 514н от 10.08.2017 «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». https://base.garant.ru/71748018/ (Дата обращения: 01.07.2022).
42. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 марта 2018 г. № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям». URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/ doc /71825984 (Дата обращения: 01.07.2022).
43. Приказ Росздравнадзора от 28.10.2020 № 9936 Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по предоставлению государственной услуги по лицензированию медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково») (Зарегистрировано в Минюсте России 22.12.2020 № 61696).
44. Приказ Росздравнадзора от 29.03.2021 № 2536 О внесении изменений в ведомственную целевую программу «Контроль, экспертиза, мониторинг и предоставление государственных услуг в сфере охраны здоровья», утвержденную приказом Росздравнадзора.
45. Решение коллегии Минздрава РФ «Совершенствование охраны здоровья детей подросткового возраста» (протокол от 06.09.2002 № 14). https://base.garant.ru/4178632/ (Дата обращения: 01.07.2022).
46. Закон Республики Дагестан от 14 июня 2012 года N 34 Об охране здоровья граждан в Республике Дагестан.

Авторефераты диссертаций

47. Ковалева А.А. Социологический анализ здоровья молодежи (на примере молодежи Мурманской области): Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата социологических наук. – Санкт-Петербург, 2010.

Электронные ресурсы

48. Газета «Нур» Вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин обсудили в столице Дагестана. URL: http://nur-05.ru/rubriki/news/zdrav/item/8495-voprosy-okhrany-reproduktivnogo-zdorovya-zhenshchin-obsudili-v-stolitse-dagestana (дата обращения: 01.07.2022).
49. Итоги Выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/ZDOR/Sdp2013.Bfs.Publisher/index.html.
50. Маркес, П. Государственные расходы на здравоохранение в Российской Федерации: проблемы и пути их решения [Электронный ресурс] / П. Маркес // Всемирный банк -URL: http://siteresources. worldbank.org/INTRUSSIANFEDERATION/Resources/Public_Spending_report_ru.pdf (дата обращения: 01.07.2022).
51. Минздрав рассказал о болезнях россиян [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://medportal.ru/mednovosti/news/2013/09/25/051sick.

Статьи

52. Берг К. Политика Великобритании в области охраны здоровья матери и ребенка: предмет для обсуждения. / Охрана материнства и детства в России и Великобритании. Междисциплинарный подход. М.: Медицина, 2002. – С.92-112.
53. Боярова Б. ЭКО в Дагестане: условия, статистика, предрассудки. URL: https://midag.ru/2018/05/18/eko_v_dagestane__usloviya__statistika__predrassudki/ (дата обращения:01.07.2022).
54. Бушмелева Н. Н., Вахрушева Ю. Н. Этиопатогенетический аспект ранних репродуктивных потерь при совершенствовании организации медицинской помощи женщинам (аналитический обзор) // Социальные аспекты здоровья населения. 2020. Т. 66. № 5. С. 6.
55. Гасангаджиева А. Г., Габибова П. И., Нахибашева Г. М., Меджидова Э. М., Абдуллаева З. Э., Нахибашев С. М., Меджидова М. М. Медико-социальные аспекты искусственного прерывания беременности в Республике Дагестан // Юг России: экология, развитие. 2018. № 2. С. 217-224.
56. Гутова, М. Н. и др. Демографический кризис в РФ / М.Н. Гутова, Л.В. Реунова // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Общественное здоровье как стратегический приоритет развития региона». – Краснодар: ЭДВИ, 2009.
57. Данишевский К.Д. Репродуктивное здоровье: Глобальные Цели Развития и экономический потенциал России. //Медицина. Научный интернет-журнал. 2013. N 2. С. 13-28. URL: http://www.fsmj.ru/015112.html.
58. Демографический ежегодник России, 2014г. Росстат. // URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B14_16/Main.htm.
59. Джамалова Э. К., Сейфулаев З.И., Исаева Л. М. Ретроспективный анализ и тенденции развития семейно-брачных отношений в Дагестане // Закон и право. 2022. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/retrospektivnyy-analiz-i-tendentsii-razvitiya-semeyno-brachnyh-otnosheniy-v-dagestane (дата обращения: 01.07.2022).
60. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 г. -М., 2003.
61. Доклад о состоянии и тенденциях демографического развития Российской Федерации. -2003 г.
62. Инновационный проект «Школа репродуктивного здоровья» для подростков: эффективность реализации и гендерные особенности/ Журнал: Профилактическая медицина. 2020;23(1): 43-50 – URL: https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2020/1/1230549482020011043 (дата обращения: 01.07.2022).
63. Исмаилова О. С., Гаджиева У. А. О реализации региональных проектов Республики Дагестан в рамках национального проекта «Здравоохранение» // Региональные проблемы преобразования экономики. 2019. № 7 (105). С. 5-11.
64. Казаченко А.В., Шадеркин И.А., Красняк С.С., Касатонова Е.В. Дистанционное образование в андрологии: история, реальность, перспективы. // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. N 2. С. 93-101.
65. Калашников, К.Н. Организационно-экономические факторы управления региональной системой здравоохранения [Текст]: монография / К.Н. Калашников, А.А. Шабунова, М.Д. Дуганов. – Вологда: ИСЭРТ РАН, 2012. – 153 с.
66. Калининская А. А., Абдурашидова П. Б., Терентьева Д. С. Оценка качества медицинской помощи жителям села в Республике Дагестан // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2017. № 2. С. 18-21. URL: https://cyberleninka.ru/

article/n/otsenka-kachestva-meditsinskoy-pomoschi-zhitelyam-sela-v-respublike-dagestan (дата обращения: 01.07.2022).
67. Ковалева А.А. Самосохранительное поведение населения: социологический анализ // Материалы докладов XV международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» / Отв. Ред. И.А. Алешковский, П.Н. Костылев, А.И. Андреев. – М.: МГУ, 2008.
68. Козловский В. В., Панкратова Л. С., Ткачук Д. В. Репродуктивное здоровье населения России: ресурсы государственного регулирования // Женщина в российском обществе. 2021. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/reproduktivnoe-zdorovie-naseleniya-rossii-resursy-gosudarstvennogo-regulirovaniya (дата обращения:01.07.2022.
69. Концепция охраны и укрепления здоровья URL: http://zodorov.ru/ministerstvo-zdravoohraneniya-chelyabinskoj-oblasti-v2.html?page=2 (дата обращения: 01.07.2022).
70. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351 // СЗ РФ. 2007. № 42. Ст. 5009.
71. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России // Журн. Акушерства и гинекологии. – 2002 – No2.- С.4-7.
72. Мигачев, В.В. Актуальные проблемы реализации репродуктивной функции семьи / В.В. Мигачев // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Общественное здоровье как стратегический приоритет развития региона». – Краснодар: ЭДВИ, 2009.
73. Мингазова Э.Н. Репродуктивный потенциал девушек подростков г. Казани // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86. – № 4. – С. 302–305.
74. Министерство труда и социального развития Республики Дагестан. Минтруда Дагестана информирует граждан о ходе реализации национального проекта «Демография». URL: http://www.mintrudrd.ru/news/item/8106 (дата обращения: 01.07.2022).
75. Мирсаидова Х.М. Роль врачей общей практики при выявлении факторов, влияющих на репродуктивное здоровье. //Молодой ученый. – 2014. – No 3. – С. 211 – 213.
76. Образование в Российской Федерации: 2014: Статистический сборник. – М.: НИУ «Высшая школа экономики», 2014. – 464 с.
77. Памятка для граждан о гарантиях бесплатного оказания медицинской помощи.
78. Петрова Я.Д., Миров И.М. Исходы беременности и родов у юных женщин: профилактика осложнений // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. С. 159-160.
79. Пути решения кадровой проблемы в здравоохранении. Доклад Н. Н. Володина/Сайт «Национальной медицинской палаты» – URL: https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=7676 (дата обращения: 01.07.2022).
80. Реализация концепции демографического развития Российской Федерации до 2015 г.
81. РИА ДЕРБЕНТ. В Дагестане уровень бесплодия в два раза выше общероссийского показателя. URL: https: // riaderbent.ru/v-dagestane-uroven-besplodiya-v-dva-raza-vyshe-obshherossijskogo-pokazatelya.html (дата обращения: 01.07.2022).
82. Соловьев А. Население стран мира. URL: https: //visasam.ru/emigration/vigor/naselenie-stran-mira.html (дата обращения: 01.07.2022).
83. Соломонов А.Д., Попов О.Д. Роль преждевременной и предотвратимой смертности в сокращении численности населения // Здравоохранение Российской Федерации. – 2003.- No 2.- С.35-37.
84. Стародубов В.И., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Факторы, влияющие на показатели и оценку состояния общественного здоровья и здравоохранения // Менеджер здравоохранения: научно-практический журнал. 2005. – No 10. – С. 38-44.

85. Суханова Л.П., Цыбульская И.С., Самойлова А.В. Медико- демографические аспекты репродуктивных потерь в России // Проблемы территориального здравоохранения. – 2003.- вып.5.- С. 162-169.
86. Суханова Л.П. Репродуктивный процесс в демографическом развитии России. Социальные аспекты здоровья населения эл. Журнал. 21. 12.2009. http://vestnik.mednet.ru.
87. Татарчук Е. А., Эфендиева С. К., Яманова Г. А., Антонова А. А., Багазиева Э. Б., Койсултанов М. У., Исаева Л. А. Анализ динамики рождаемости, преждевременных родов и перинатальных исходов в Кизлярском районе // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 7(109). С. 114-117. URL: https://research-journal.org/medical/analiz-dinamiki-rozhdaemosti-prezhdevremennyx-rodov-i-perinatalnyx-isxodov-v-kizlyarskom-rajone (дата обращения: 01.07.2022).
88. Тищук Е.А. Медико-демографические процессы в РФ в контексте общемировых закономерностей // Вопросы статистики. – 2005. – №8. – С. 45-51.
89. Топилин М.А. О проблемах демографической политики. // Стенограмма селекторного совещания «О ходе реализации Концепции демографической политики». М. Дом Правительства, 10 июня 2015 г.
90. Уварова Е.В. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков и профилактические мероприятия, обеспечивающие его сохранение// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002. – No4. – С.11.
91. Улумбекова, Г.Э. Бюджет-2015 – это 500 000 смертей // Pravda.ru. -URL: http://www.pravda.ru/video/society/15488.html (дата обращения:01.07.2022).
92. Фролова О. Г. Состояние репродуктивного здоровья населения на современном этапе социально-экономического развития //Вестник российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2004. – №. 2. – С. 25-34.
93. Хабриев Р.У., Линденбратен А.Л., Комаров Ю.М. Стратегия охраны здоровья населения как основа социальной политики // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 22. – № 3. – С. 3–2.
94. Чичерин Л.П., Щепин В.О., Никитин М.В. Правовое обеспечение государственных гарантий безопасности подрастающего поколения России // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2020. – № 1. – С. 10.
95. Шабунова А.А. Здоровье студенческой молодежи: ценностные установки и поведенческие практики // Народонаселение. – 2012. – № 4. – С. 92-99.
96. Шохина Е. Демографическая яма расширяется URL: https: // www.vedomosti.ru/economics/articles/2020/09/03/838783-demograficheskaya-yama (дата обращения: 23.05.2022).
97. Ямалетдинова Г.А. Самоуправление учебно-познавательной деятельностью студентов в сфере физической культуры – Екатеринбург: Гуманитарный университет, 2008. – 136 с.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Малюгин Б.Э.[1], Колесник А.И.[2], Югай Н. М.

1. Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН;
2. Кандидат медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Современное состояние решаемой научной проблемы. Идиопатическая (первичная) эпиретинальная мембрана (иЭРМ) является заболеванием, представляющим значимую медико-социальную проблему, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Распространенность данного заболевания в некоторых этнических группах составляет, по данным литературы, до 39%. Это приобретенная патология, возникающая в результате фиброглиальной пролиферации на поверхности сетчатки, приводящей к структурному повреждению ретинальной ткани, снижению зрения, появлению метаморфопсий [1].

Поскольку в настоящее время отсутствуют консервативные методы лечения данного заболевания, стандартом лечения является эндовитреальное вмешательство: витрэктомия с удалением эпиретинальной мембраны. Однако даже при достижении адекватного анатомического результата (полного удаления мембраны с поверхности сетчатки) прогнозирование функционального результата операции нередко затруднено. Ряд пациентов может отмечать зрительный дискомфорт в послеоперационном периоде даже при высокой остроте зрения, что может быть связано с выраженными остаточными анатомическими изменениями ткани сетчатки [2].

В зарубежной литературе описаны исследования, в которых авторы стремились определить и проанализировать структурные факторы состояния сетчатки (биомаркеры) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) и с их помощью спрогнозировать функциональный результат после хирургического удаления эпиретинальной мембраны. К таким фактором относятся: толщина центральной зоны сетчатки [3], состояние эллипсоидной зоны [4], длина наружных сегментов колбочек [5], толщина внутренних слоев сетчатки [6], эктопия внутренних слоев сетчатки [7], индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки [8] и другие. Результаты исследований, а также значительное количество прогностических критериев говорит о том, что вопрос функционального послеоперационного результата в настоящее время остается нерешенным [8]. Более того, комплексный анализ всех критериев в каждом клиническим случае представляется крайне трудоемкой задачей.

В последние годы значительную популярность в офтальмологии приобрело направление, связанное с использованием нейронных сетей на базе искусственного интеллекта (ИИ) и deep learning (DL, «глубокое познание») [8]. Объектом анализа данной технологии могут выступать фотографии глазного дна, результаты проверки полей зрения, снимки оптической когерентной томографии (макулярной зоны, ДЗН). Алгоритмы с использованием ИИ уже при-

меняются в диагностике таких заболеваний, как диабетическая ретинопатия [9, 10], возрастная макулярная дегенерация [11], глаукома [12], ретинопатия недошенных [13]. Актуальным является использование современных технологий ИИ в диагностике идиопатического эпиретинального фиброза. Однако существующие алгоритмы не учитывают современных критериев прогрессирования данного заболевания и не способны персонифицировать подход в его диагностике и лечении.

В настоящее время существуют зарубежные работы, целью которых является прогнозирование послеоперационных функциональных результатов на основе дооперационных данных с использованием технологий ИИ [14,15]. Несмотря на достаточно высокую чувствительность и специфичность, а также точность предполагаемого результата, данные исследования направлены на прогнозирование исключительно центральной остроты зрения и не рассматривают такие параметры качества зрения, как центральная светочувствительность сетчатки, количественное определение метаморфопсий.

Актуальность. Идиопатическая ЭРМ (иЭРМ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний макулярной зоны. Значимыми факторами риска развития данной патологии являются возраст и наличие задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ), которая диагностируется примерно в 90% случаев с клиническими проявлениями заболевания [16, 17]. Иногда ЭРМ возможно обнаружить у детей и молодых лиц, однако в наибольшей степени этому заболеванию подвержена старшая возрастная группа, начиная с 50 лет [16, 18, 19].

Распространенность иЭРМ не имеет значительных различий в мужской и женской группах. Двусторонняя иЭРМ встречается в 20-30% случаев. При этом различия обнаруживаются при рассмотрении расовых и этнических аспектов. Эпидемиологические исследования разных этнических групп показали, что ЭРМ чаще встречается в США и Австралии (от 1,02 до 28,9%). Напротив, в азиатских странах, таких как Китай, Япония, Сингапур, распространенность ниже. Данные результаты свидетельствуют о возможных генетических аспектах заболевания, а также о влиянии образа жизни как возможном предрасполагающем факторе [20].

В исследованиях, где для диагностики иЭРМ использовались как цветная фотография глазного дна, так и оптическая когерентная томография, распространенность, как правило, выше, чем в исследованиях, в которых использовался только один метод обследования. Например, в исследовании Beaver Dam Eye Study применялись оба метода обследования, и распространенность иЭРМ составила 34% [21]. В исследовании Blue Mountains Eye Study, напротив, использовались только цветные фотографии глазного дна. Распространенность составила от 7,2% до 11,6% в зависимости от возрастной группы. Также данное исследование установило, что вероятность появления иЭРМ на парном глазу составляет 13,5% [22]. Мета-анализ 13 популяционных исследований оценил среднюю распространенность иЭРМ в 9,1% [23].

Влияние на зрительные функции. Наличие ЭРМ на поверхности сетчатки в макулярной зоне может приводить к снижению остроты зрения, нарушению контрастной чувствительности, снижению скорости чтения, нарушению бинокулярного зрения, а также появлению метаморфопсий и анизейконии (разница в размере воспринимаемых изображений), что значительно снижает качество жизни пациентов [2,24]. Объективные и субъективные клинические обследования зачастую дополняются оценкой восприятия собственных зрительных функций и качеством жизни (многие исследования включают специальный опросник/анкетирование пациентов).

Среди пациентов с иЭРМ около 60% имеют остроту зрения 20/30 или выше, тогда как у 85% она составляет 20/70 или выше [25, 26].

Снижение остроты зрения считается основным оцениваемым параметром, когда встает вопрос о целесообразности хирургического лечения. Наиболее часто встречаемым показанием к операции является снижение остроты зрения до промежутка от 20/40 до 20/60 [27].

К предположительным причинам снижения остроты зрения относят следующие факторы: фильтрация мембраной светового потока и изменение его рассеяния, деформация наружных сегментов фоторецепторов и нарушение связи с РПЭ в результате тракционного воздействия мембраны на сетчатку, интраретинальный отек, нарушение аксоплазматического тока в нервных волокнах сетчатки.

Одним из наиболее часто встречающихся симптомов при иЭРМ является появление метаморфопсий. Это субъективный симптом, проявляющийся в появлении искажений при взгляде на объекты. Появление метаморфопсий связывают со смещением фоторецепторов в результате тракционного воздействия мембраны, а также с реорганизацией участков зрительной коры в ответ на нарушение сенсорной обработки импульсов, поступающих из сетчатки [28-30]. Выраженность метаморфопсий оценивается количественно с помощью M-CHARTS (Inami C0., Tokyo). Для здоровых глаз результатом будет 0 как в горизонтальном, так и вертикальном направлениях. В целом, снижение качества жизни отмечается, когда результат равен или больше 0,5.

Острота зрения не всегда коррелирует с выраженностью и даже наличием метаморфопсий и анизейконии [31]. Достаточно часто можно встретить пациентов с высокой остротой зрения, страдающих, например, от разных размеров изображения или искривления прямых линий.

Эффект от хирургического лечения во многом зависит от дооперационных значений остроты зрения и выраженности искажений [32]. В то время, как хирургическое лечение приводит к повышению остроты зрения при низких ее значениях, в случаях с исходно высокими показателями существует «потолок» (верхний предел), который исключает существенное увеличение остроты зрения.

К другим функциям, восстанавливающимся после хирургического лечения иЭРМ, относятся бинокулярное зрение (стереопсис), контрастная чувствительность и скорость чтения [32-34]. Стоит отметить, что восстановление перечисленных способностей возможно и без сопутствующего повышения остроты зрения.

Итак, учитывая распространенность заболевания, его влияние на зрительные функции и на качество жизни пациентов, можно с уверенностью утверждать: иЭРМ является социально значимым заболеванием, заслуживающем повышенного внимания как специалистов, так и самих пациентов.

Научная новизна проекта:

Будет проведен всесторонний анализ наиболее информативных прогностических критериев оптической когерентной томографии при идиопатическом эпиретинальном фиброзе, определяющих функциональный исход хирургического лечения данной патологии.

Будет определена корреляционная зависимость между изменениями морфометрических ОКТ-параметров сетчатки при II и III стадиях идиопатической эпиретинальной мембраны по классификации Govetto A. [35] до и после проведения хирургического лечения и послеоперационными функциональными результатами.

Будет разработан алгоритм анализа на основе ИИ и машинного обучения, способный прогнозировать функциональные результаты хирургического лечения идиопатической эпиретинальнй мембраны в зависимости от исходных морфометрических параметров сетчатки.

Работа направлена на прогнозирование не только остроты зрения после операции, но и других зрительных функций, оказывающих значительное влияние на качество жизни пациентов (центральная светочувствительность сетчатки, количественное измерение метаморфопсий).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идиопатическая эпиретинальная мембрана, представляющая из себя полупрозрачную пленку на поверхности сетчатки, приводит к снижению остроты зрения, нарушению контрастной чувствительности и бинокулярного зрения, появлению метаморфопсий и анизейконии. Все перечисленные нарушения функции зрения приводят к значительному снижению качества жизни пациентов.

Распространенность заболевания в некоторых этнических группах, по данным литературы, составляет до 39%, что делает иЭРМ значимой медико-социальной проблемой.

Единственным эффективным методом лечения данной патологии является хирургическое вмешательство с удалением мембраны с поверхности сетчатки. Однако даже при достижении адекватного анатомического результата острота зрения и его качество в некоторых случаях могут не соответствовать ожиданиям как пациента, так и врача.

Сложность прогнозирования послеоперационного функционального результата связана с отсутствием общепринятого представления о микроструктурных изменениях в ткани сетчатки на фоне тракционного действия иЭРМ. Появление в офтальмологической практике метода ОКТ облегчило и повысило точность и скорость диагностики. Более того, данный метод позволяет визуализировать микроструктуру исследуемой ткани в высоком разрешении. Так появился целый ряд биомаркеров, состояние которых потенциально влияет на послеоперационный функциональный результат.

Для выявления и количественной оценки микроструктурных изменений сетчатки, а также послеоперационного прогноза все более активно применяются технологии машинного обучения. За рубежом некоторые программы уже внедрены в офтальмологическую практику и добавлены в клинические рекомендации для диагностики и скрининга ряда заболеваний.

В настоящее время существуют работы, описывающие программы, демонстрирующие достаточно высокую точность при прогнозировании послеоперационной остроты зрения после удаление иЭРМ. Однако данные исследования не изучали такие показатели функции зрения, как центральная светочувствительность сетчатки, количественное изменение метаморфопсий. Наряду с остротой зрения, данные параметры играют важное значение при оценке качества зрения.

Итак, главными целями данного проекта является определение наиболее значимых прогностических критериев (биомаркеров) по данным ОКТ и создание программы, которая будет прогнозировать послеоперационный функциональный результат хирургического лечения иЭРМ по данным дооперационной диагностики.

Направления использования результатов. Результаты, полученные при реализации данного проекта, позволят подтвердить взаимосвязь между морфологическими изменениями в ткани сетчатки при иЭРМ и послеоперационными функциональными результатами. При успешной реализации, возможно добавление новых биомаркеров, в том числе качественных (субретинальная жидкость, симптом «ватного» очага), для повышения прогностической точности алгоритма.

Разработанная программа станет общедоступной и может быть использована в повседневной работе в качестве компонента системы поддержки принятия клинических решений врачом-офтальмологом. Результаты проекта будут представлены на научно-практических конференциях, а также представлены в виде статей в ведущих отечественных и зарубежных научно-исследовательских журналах.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Fung A.T., Galvin J., Tran T. Epiretinal membrane: A review // Clinical and Experimental Ophthalmology. John Wiley and Sons Inc, 2021. Vol. 49, № 3. P. 289–308.
2. Mao J. et al. Changes in Metamorphopsia, Visual Acuity, and Central Macular Thickness after Epiretinal Membrane Surgery in Four Preoperative Stages Classified with OCT B-Scan Images // J Ophthalmol. 2019. Vol. 2019.
3. Suh M.H. et al. Associations Between Macular Findings by Optical Coherence Tomography and Visual Outcomes After Epiretinal Membrane Removal // Am J Ophthalmol. 2009. Vol. 147, № 3.
4. Michalewski J. et al. Morphologically functional correlations of macular pathology connected with epiretinal membrane formation in spectral optical coherence tomography (SOCT) // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2007. Vol. 245, № 11.
5. Shimozono M. et al. The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery // Am J Ophthalmol. 2012. Vol. 153, № 4.
6. Joe S.G. et al. Inner retinal layer thickness is the major determinant of visual acuity in patients with idiopathic epiretinal membrane // Acta Ophthalmologica. 2013. Vol. 91, № 3.
7. Govetto A. et al. FUNCTIONAL AND ANATOMICAL SIGNIFICANCE OF THE ECTOPIC INNER FOVEAL LAYERS IN EYES WITH IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANES Surgical Results at 12 Months // RETINA. 2017. Vol. 0. 1–11 p.
8. Cho K.H. et al. Inner-Retinal Irregularity Index Predicts Postoperative Visual Prognosis in Idiopathic Epiretinal Membrane // Am J Ophthalmol. Elsevier Inc., 2016. Vol. 168. P. 139–149.
9. Ting D.S.W. et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes // JAMA - Journal of the American Medical Association. 2017. Vol. 318, № 22.
10. Abràmoff M.D. et al. Improved automated detection of diabetic retinopathy on a publicly available dataset through integration of deep learning // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016. Vol. 57, № 13.
11. Grassmann F. et al. A Deep Learning Algorithm for Prediction of Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration from Color Fundus Photography // Ophthalmology. Elsevier Inc., 2018. Vol. 125, № 9. P. 1410–1420.
12. Li Z. et al. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs // Ophthalmology. 2018. Vol. 125, № 8.
13. Brown J.M. et al. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks // JAMA Ophthalmology. 2018. Vol. 136, № 7.
14. Crincoli E. et al. NEW ARTIFICIAL INTELLIGENCE ANALYSIS FOR PREDICTION OF LONG-TERM VISUAL IMPROVEMENT AFTER EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY // RETINA. 2023. Vol. 43. 173–181 p.
15. Yeh T.-C. et al. PREDICTING VISUAL OUTCOME AFTER SURGERY IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANE USING A NOVEL CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORK.
16. Kawasaki R. et al. Racial difference in the prevalence of epiretinal membrane between Caucasians and Asians // British Journal of Ophthalmology. 2008. Vol. 92, № 10.
17. Koh V. et al. Prevalence and risk factors of epiretinal membrane in Asian Indians // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012. Vol. 53, № 2.

18. Stevenson W. et al. Epiretinal membrane: Optical coherence tomography-based diagnosis and classification // Clinical Ophthalmology. 2016. Vol. 10.
19. Aung K.Z. et al. The prevalence and risk factors of epiretinal membranes: The Melbourne collaborative cohort study // Retina. 2013. Vol. 33, № 5.
20. Bu S.C. et al. Immunohistochemical evaluation of idiopathic epiretinal membranes and in vitro studies on the effect of TGF-β on müller cells // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015. Vol. 56, № 11.
21. Meuer S.M. et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: The Beaver Dam Eye study // Ophthalmology. 2015. Vol. 122, № 4.
22. Mitchell P. et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes: The blue mountains eye study, Australia // Ophthalmology. 1997. Vol. 104, № 6.
23. Xiao W. et al. Prevalence and risk factors of epiretinal membranes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies // BMJ Open. 2017. Vol. 7, № 9.
24. DÍAZ-VALVERDE A., WU L. To peel or not to peel the internal limiting membrane in idiopathic epiretinal membranes // Retina. 2018. Vol. 38.
25. Hirokawa H. et al. Role of the vitreous in idiopathic preretinal macular fibrosis // Am J Ophthalmol. 1986. Vol. 101, № 2.
26. Wise G.N. Preretinal macular fibrosis. (An analysis of 90 cases). // Trans Ophthalmol Soc U K. 1972. Vol. 92.
27. Chen X. et al. Progression to surgery for patients with idiopathic epiretinal membranes and good vision // Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina. 2018. Vol. 49, № 10.
28. Bex P.J. (In) Sensitivity to spatial distortion in natural scenes // J Vis. 2010. Vol. 10, № 2.
29. Mansouri B., Hansen B.C., Hess R.F. Disrupted retinotopic maps in Amblyopia // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009. Vol. 50, № 7.
30. Bouwens M.D., Meurs J.C. Sine Amsler Charts: A new method for the follow-up of metamorphopsia in patients undergoing macular pucker surgery // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2003. Vol. 241, № 2.
31. Tanikawa A., Shimada Y., Horiguchi M. Comparison of visual acuity, metamorphopsia, and aniseikonia in patients with an idiopathic epiretinal membrane // Jpn J Ophthalmol. 2018. Vol. 62, № 3.
32. Okamoto F. et al. Effect of Vitrectomy for Epiretinal Membrane on Visual Function and Vision-Related Quality of Life // Am J Ophthalmol. 2009. Vol. 147, № 5.
33. Mieno H. et al. Evaluation of pre- And post-surgery reading ability in patients with epiretinal membrane: A prospective observational study // BMC Ophthalmol. 2020. Vol. 20, № 1.
34. Nakashizuka H. et al. Prospective study of vitrectomy for epiretinal membranes in patients with good best-corrected visual acuity // BMC Ophthalmology. 2019. Vol. 19, № 1.
35. Govetto A. et al. Insights Into Epiretinal Membranes: Presence of Ectopic Inner Foveal Layers and a New Optical Coherence Tomography Staging Scheme // Am J Ophthalmol. Elsevier Inc., 2017. Vol. 175. P. 99–113.
36. McCarty D.J. et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes in the visual impairment project // Am J Ophthalmol. 2005. Vol. 140, № 2.
37. Oberstein S.Y.L. et al. Cell proliferation in human epiretinal membranes: Characterization of cell types and correlation with disease condition and duration // Mol Vis. 2011. Vol. 17.
38. George B. et al. Extracellular matrix proteins in epiretinal membranes and in diabetic retinopathy // Curr Eye Res. 2009. Vol. 34, № 2.
39. Pollreisz A. et al. Quantitative proteomics of aqueous and vitreous fluid from patients with idiopathic epiretinal membranes // Exp Eye Res. 2013. Vol. 108.

40. Schumann R.G. et al. Clinicopathological correlations at the vitreoretinal interface // Ophthalmologe. 2015. Vol. 112, № 1.
41. Iannetti L. et al. Role of the intravitreal growth factors in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011. Vol. 52, № 8.
42. Sebag J. Vitreous: In health and disease // Vitreous: In Health and Disease. 2014.
43. Wiznia R.A. Posterior vitreous detachment and idiopathic preretinal macular gliosis // Am J Ophthalmol. 1986. Vol. 102, № 2.
44. Nicoletti V.G. et al. Diabetic patients and retinal proliferation: An evaluation of the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) // Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2003. Vol. 111, № 4.
45. Everett M. et al. Optical coherence tomography: From technology to applications in ophthalmology // Transl Biophotonics. 2021. Vol. 3, № 1.
46. Kermany D.S. et al. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning // Cell. 2018. Vol. 172, № 5.
47. de Moura J. et al. Joint Diabetic Macular Edema Segmentation and Characterization in OCT Images // J Digit Imaging. 2020. Vol. 33, № 5.
48. Mohammadzadeh V. et al. Macular imaging with optical coherence tomography in glaucoma // Survey of Ophthalmology. 2020. Vol. 65, № 6.
49. Goldberg R.A., Waheed N.K., Duker J.S. Optical coherence tomography in the preoperative and postoperative management of macular hole and epiretinal membrane // British Journal of Ophthalmology. 2014. Vol. 98, № SUPPL. 2.
50. Chua P.Y., Sandinha M.T., Steel D.H. Idiopathic epiretinal membrane: progression and timing of surgery // Eye (Basingstoke). Springer Nature, 2022. Vol. 36, № 3. P. 495–503.
51. Matoba R., Morizane Y. Surgical Treatment of Epiretinal Membrane // Acta Med Okayama. 2021. Vol. 75, № 4.
52. Kadonosono K. et al. Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery // Archives of Ophthalmology. 2000. Vol. 118, № 8.
53. Feron E.J. et al. Trypan blue staining of epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy // Archives of Ophthalmology. 2002. Vol. 120, № 2.
54. Haritoglou C. et al. Functional outcome after trypan blue-assisted vitrectomy for macular pucker: A prospective, randomized, comparative trial // Am J Ophthalmol. 2004. Vol. 138, № 1.
55. Roh M., Eliott D. Internal Limiting Membrane Peeling during Idiopathic Epiretinal Membrane Removal: Literature Review // International Ophthalmology Clinics. 2015. Vol. 55, № 4.
56. De Bustros S. et al. Vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker // British Journal of Ophthalmology. 1988. Vol. 72, № 9.
57. Sandali O. et al. Epiretinal membrane recurrence: Incidence, characteristics, evolution, and preventive and risk factors // Retina. 2013. Vol. 33, № 10.
58. Lim J.W., Cho J.H., Kim H.K. Assessment of macular function by multifocal electroretinography following epiretinal membrane surgery with internal limiting membrane peeling // Clinical Ophthalmology. 2010. Vol. 4, № 1.
59. Spaide R.F. “Dissociated optic nerve fiber layer appearance” after internal limiting membrane removal is inner retinal dimpling // Retina. 2012. Vol. 32, № 9.
60. Hess S., Ozoux M.-L., Gerl M. Biomarker Definition and Validation During Drug Development // Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology. 2011.
61. Karasavvidou E.M. et al. Optical coherence tomography biomarkers for visual acuity in patients with idiopathic epiretinal membrane // Eur J Ophthalmol. SAGE Publications Ltd, 2021. Vol. 31, № 6. P. 3203–3213.

62. Ichikawa Y., Imamura Y., Ishida M. Inner Nuclear Layer Thickness, a Biomarker of Metamorphopsia in Epiretinal Membrane, Correlates With Tangential Retinal Displacement // Am J Ophthalmol. Elsevier Inc., 2018. Vol. 193. P. 20–27.
63. Zur D. et al. Disorganization of Retinal Inner Layers as a Biomarker for Idiopathic Epiretinal Membrane After Macular Surgery—The DREAM Study // Am J Ophthalmol. Elsevier Inc., 2018. Vol. 196. P. 129–135.
64. Triolo G., Rabiolo A. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in glaucoma: diagnosis, progression, and correlation with functional tests // Therapeutic Advances in Ophthalmology. 2020. Vol. 12.
65. Dysli M., Rückert R., Munk M.R. Differentiation of Underlying Pathologies of Macular Edema Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) // Ocular Immunology and Inflammation. 2019. Vol. 27, № 3.
66. Esteva A. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks // Nature. 2017. Vol. 542, № 7639.
67. Gudigar A. et al. Role of artificial intelligence in COVID-19 detection // Sensors. 2021. Vol. 21, № 23.
68. Faes L. et al. A clinician's guide to artificial intelligence: How to critically appraise machine learning studies // Transl Vis Sci Technol. Association for Research in Vision and Ophthalmology Inc., 2020. Vol. 9, № 2.
69. Katalevskaya E.A. et al. Future of artificial intelligence for the diagnosis and treatment of retinal diseases // Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2022. Vol. 22, № 1.
70. Kim J., Hong J., Park H. Prospects of deep learning for medical imaging // Precision and Future Medicine. 2018. Vol. 2, № 2.
71. Shen D., Wu G., Suk H. Il. Deep Learning in Medical Image Analysis // Annu Rev Biomed Eng. 2017. Vol. 19.
72. Liu X. et al. A review of deep-learning-based medical image segmentation methods // Sustainability (Switzerland). 2021. Vol. 13, № 3.
73. Morano J. et al. Simultaneous segmentation and classification of the retinal arteries and veins from color fundus images // Artif Intell Med. 2021. Vol. 118.
74. Lee J.H. et al. A performance comparison between automated deep learning and dental professionals in classification of dental implant systems from dental imaging: A multi-center study // Diagnostics. 2020. Vol. 10, № 11.
75. Lik Au S.C. Artificial Intelligence Systems for Diabetic Retinopathy Screening: Appraisal on the 3rd US FDA Approved Algorithms- AEYE-DS // Journal of Ophthalmology and Advance Research. 2023.
76. Abràmoff M.D. et al. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices // NPJ Digit Med. 2018. Vol. 1, № 1.

ОЦЕНКА НЕЙРОКОГНИТИВНОГО СТАРЕНИЯ НА ФОНЕ СТРЕССА У ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Проектная команда: Маркелова Е.В.[1], Кузнецов А.С.[2], Чепурнова Н.С.[3], Кныш С.В.[3]

1. Руководитель НИР, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии;
2. Аспирант, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии;
3. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии.

ВВЕДЕНИЕ

Ритм и условия жизни человека в настоящее время предрасполагают к воздействию стрессовых факторов, таких как психоэмоциональные, социальные, биологические, химические, физические, которые изменяют уровень кортизола, нейроспецифических белков, нейротрофических факторов, цитокинов в сторону повышения или понижения, что может негативно сказываться на когнитивных функциях мозга – памяти, речи, внимания и других. Известно, что феномен старения является результатом сложного взаимодействия многочисленных факторов. При этом важнейшую роль играет состояние эндокринной и иммунной системы организма. В частности, средние уровни кортизола постепенно увеличиваются с возрастом. Кроме того, характерное для лиц молодого и среднего возраста снижение уровня кортизола в течение дня исчезает при старении. В то же время отсутствует единое мнение о стрессовых уровнях кортизола у людей среднего и пожилого возраста, по сравнению с молодым возрастом. Показано, что с возрастом клетки иммунной системы превращают неактивный кортизон в кортизол, и эта способность у людей старше 45 лет нарушена. Уменьшение продукции кортизола отражается на состоянии иммунной системы, способствуя развитию воспалительной реакции. Воспалительные реакции, в свою очередь, приводят состоянию «инфламейджинг» и прогрессированию возрастных изменений. Кортизол влияет на ключевые когнитивные процессы и структуры мозга, связанные с этими процессами. Это позволяет предположить, что данный гормон может играть важную роль в развитии некоторых когнитивных и социально-эмоциональных изменений, регистрируемых при старении. Это становится особенно вероятным, если учесть возрастные изменения уровня и ритма секреции кортизола. Так, исследования, оценивающие изменение исходного уровня кортизола с возрастом у отдельных лиц, могут дать достоверный прогноз риска развития когнитивных нарушений.

Были рассмотрены и обобщены результаты современных исследований, данные научных статей, в которых изучались вышеперечисленные показатели: описываются их функции в норме, изменение концентрации в стресс-индуцированных условиях, связь с познавательной деятельностью. Было выявлено, что стресс вызывает усиленное производство кортизола, нейротрофического фактора мозга, интерлейкина-1 бета, а сниженное – фактора роста нервов. Уменьшение концентрации интерлейкина-10 связано с более сильным стрессом, а его высокие уровни могут быть связаны с низким уровнем стресса. В нормальных условиях уровень нейронспецифической энолазы в плазме чрезвычайно низок, но, когда нейроны повреждены, ее концентрация в крови повышается. Существует прямая зависимость в модификации обучения и памяти с кальций-связывающим белком В. С точки зрения патофизиологии, стресс

– это неспецифическая генерализованная реакция организма, возникающая под действием различных факторов необычных для данного индивида по характеру, силе и/или длительности. Стресс-реакция является обязательным звеном механизма срочной адаптации организма к воздействию любого чрезвычайного фактора, но, в большом числе случаев, она может развиваться и как самостоятельная реакция [1]. Выделяют краткосрочный, или же острый, стресс и долгосрочный, или же хронический. Острый и хронический стресс влияют на серотонинергическую систему мозга, в частности, на выброс, обратный захват и уровень внеклеточного серотонина, а также на количество пре- и постсинаптических серотониновых рецепторов в областях мозга, ответственных за формирование страха и тревоги [2]. В момент стрессорного воздействия также происходит выброс катехоламинов, которые активируют иммунную систему, в кровоток выходят моноциты, нейтрофилы, лимфоциты [1, 2]. В дальнейшем адреналин и кортизол стимулируют миграцию моноцитов и лимфоцитов в органы и ткани, где эти клетки могут пригодиться. В то же время нейтрофилы остаются в циркуляции, и при повторяющемся стрессе их число продолжает нарастать [2]. Краткосрочный стресс сопровождается усилением иммунных реакций, а долгосрочный, напротив, снижением их эффективности. При остром стрессе отмечается увеличение числа циркулирующих цитотоксических Т-лимфоцитов, но хронические стресс-факторы снижают их число [3]. Таким образом, под влиянием стресс-сигналов или внутренних переживаний активируется механизм межклеточных взаимодействий, охватывающих нервную, эндокринную и иммунную системы, которые тесно связаны между собой [4]. Если действующий чрезвычайный фактор характеризуется высокой интенсивностью и/или чрезмерной длительностью, то развитие процесса адаптации может сочетаться с нарушением жизнедеятельности организма, возникновением различных болезней или даже смертью его [1]. Например, острые стрессовые ситуации могут стать решающими моментами в формировании патологии органов пищеварительной системы, приводя к развитию воспаления разной степени активности, повышению проницаемости и нарушению кровоснабжения слизистой оболочки. Хронический стресс ведет к повышению риска кислотозависимой патологии желудочно-кишечного тракта [5]. Впервые проведена оценка динамики показателей уровня стресса, физического здоровья и кардиореспираторного индекса в условиях стрессовых ситуаций у практически здоровых лиц молодого возраста. Изучение показателей физиологических особенностей в условиях стресса позволит разработать рекомендации для адаптации труда у практически здоровых людей. Цель проекта: охарактеризовать особенности нейроиммунного взаимодействия в патогенезе когнитивного диссонанса в условиях стресса у практически здоровых людей разного возраста.

Кортизол, или же «гормон стресса», является стероидным гормоном, высвобождаемым осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники (HPA), и представляется эффектором реакции биологического стресса [6, 7]. Гормон принимает участие в физиологических, метаболических, иммунологических и психологических процессах. Рецепторы кортизола находятся в гиппокампе, гипоталамусе, миндалине, в префронтальной коре и передней поясной извилине [6]. Кортизол усиливает образование и повышает уровень глюкозы в крови, снижает эффективность её утилизации тканями, замедляя действие инсулина. Так же кортизол увеличивает липолиз и протеолиз, повышая свободный пул аминокислот и жирных кислот, и не дает иммунным клеткам реагировать на раздражители, ослабляя воспалительную реакцию [7]. Повышение уровня кортизола в ответ на стресс, в основе которого лежит нейроэндокринная регуляция, считается признаком хорошего функционирования оси HPA, но в то же время сочетается с нейродегенеративными изменениями в гиппокампе, инсулинорезистентностью и гипергликемией, что негативно сказывается на познавательных функциях. Таким образом, увеличение концентрации гормона является адаптивным ответом на стрессовые ситуации, и вместе с тем влияет на когнитивную деятельность [6, 7]. Д.С. Минасян с соавт. (2022) описали эксперимент

проекции острого стресса на крысах, которым внутрибрюшинно вводили кортизол, что приводило к росту электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ). Результаты показали, что понижение уровня ЭФПЭ сочеталось с активацией перекисного окисления липидов, тогда как повышение уровня ЭФПЭ проявлялось уменьшением концентрации малонового диальдегида. Подводя итоги, можно говорить о том, что кортизол оказывает антиоксидантный эффект в условиях острого стресса [7]. При хроническом стрессе длительная высокая концентрация кортизола вызывает неблагоприятные реакции для всего организма в целом. Под влиянием гормона происходят значительные метаболические перестройки в различных тканях [7]. Хронический высокий уровень кортизола приводит к повреждению структур головного мозга, что проявляется ускорением физиологических процессов старения. Подтверждаются эти данные тем, что возрастное повышение эндогенного кортизола связано с нарушением производительности памяти и исполнительных функций, атрофией гиппокампа и когнитивными дисфункциями. Негативное воздействие гормона на головной мозг, различные органы и системы пожилых людей происходит в результате постоянной активации системы биологического стресса. Эта модель аллостерической нагрузки представляется особенно полезной для объяснения возрастного снижения познавательных функций [6]. Д.С. Минасян с соавт. (2022) описали эксперимент на грызунах, подвергшихся стрессу в течении 21 дня, который показал, что ветвление дендритов уменьшилось, снизилась их плотность в медиальной префронтальной коре, а также снизилось количество синапсов пирамидных клеток. Таким образом, отмечалось избирательное ухудшение внимания, но способность обучаться, познавательная функция были сохранены [7]. А.А. Максимова (2020) в эксперименте доказала, что повышение уровня кортизола проявляется высокой тревожностью, склонностью к повторяющимся, устойчивым и навязчивым мыслям. Низкий же уровень кортизола предрасполагает к развитию депрессии, негативному поведению, высокой тревожности и пониженному артериальному давлению. У детей низкий уровень кортизола проявлялся значительными изменениями когнитивных функций, навыков общения, что объясняется вышеперечисленными изменениями в организме [8]. При стрессе в тканях головного мозга повышается образование провоспалительных цитокинов – TNFα, ИЛ-1β, которое стимулируется серотонином [2, 9]. В ответ на стресс активируются и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), некоторые из них, к примеру, ИФН-γ в норме регулируются кортизолом, ген которого находится на двенадцатой хромосоме [2, 10]. ИФН-γ первично продуцируется Т- и NK-клетками, а макрофаги секретируют его лишь в определенных условиях [11]. A.J. Esgalhado et al. (2020) в исследовании показали, что активированные CD4+ Т-клетки от добровольцев с когнитивными нарушениями продуцируют более высокие уровни ИФН-γ [12]. J.B. Larsen et al. (2021) обнаружили, что большая концентрация ИФН-γ оказывает существенное негативное влияние на психомоторную скорость (оцениваемую с помощью Trail-Making Test-A и символьного кодирования) у пациентов со спектром психотических расстройств [13]. Тогда как Y.H. Jung et al. (2019) в недавнем эксперименте заметили, что ИФН-γ оказывал благотворное влияние на уровни стресса и многочисленные аспекты эмоционального и когнитивного интеллекта у здоровых людей [10]. Интерлейкин-1 бета (ИЛ-1β) играет ключевую роль в процессе воспаления и считается значимым медиатором и модулятором множества связанных с ним биологических функций, поэтому синтез и высвобождение цитокина серьезно регулируются [9]. Нейровоспалительная реакция является необходимым компонентом нормального когнитивного процесса [2]. Известно, что при развитии провоспалительного ответа микроглия активируется и экспрессирует цитокин ИЛ-1β, который можно использовать в качестве маркера нейровоспаления [14]. Стресс повышает выработку ИЛ-1β в областях мозга, включая префронтальную кору, которая важна для регуляции эмоций и участвует в адаптации к экстремальным факторам [9]. Это объясняется тем, что при стрессе в тканях головного мозга стимулируется секреция норадрена-

лина, который, действуя через β-адренорецепторы, стимулирует выброс ИЛ-1β, снижающего стресс-индуцированные изменения соотношения окислительных и антиоксидантных процессов в мозге и органах, а также метаболические нарушения [2]. Низкий физиологический уровень ИЛ-1β в гиппокампе важен для обучения и памяти, а его подъем приводит к негативным последствиям [15]. S.M. Muscat et al. (2021) сообщают, что в мозге пожилых людей отмечается повышение уровня ИЛ-1β, оказывающее глубокое влияние на синаптическую пластичность, а значит на когнитивные процессы, в последнем указывая на связь со старением [16]. А.Л. Бурмистрова и соавт. (2021) при обследовании восьмидесяти людей старческого возраста выявили, что отличием группы «Здоровая старость» (сорок человек без выраженных клинических проявлений когнитивных дисфункций) стали более высокие уровни ИЛ-1β (6,83 нг/мл) [15]. Однако, в исследовании M.A. Beydoun et al. (2019) отметили прямую связь повышенных уровней ИЛ-1β со скоростью снижения в тесте исполнительных функций среди пожилых людей, что подтверждает неблагоприятное влияние его высокой концентрации на когнитивные изменения [17], что предопределяет необходимость в дополнительных исследованиях. Мнение, что повышение экспрессии интерлейкина-10 (ИЛ-10) при патологии центральной нервной системы необходимо для защиты нейроцитов от повреждений, подтверждается тем, что этот противовоспалительный цитокин снижает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, пролиферацию активированной микроглии или макрофагов, активность Т-хелперов I типа [18]. Его защитную функцию доказывают Y.H. Jung et al. (2019) в своем исследовании, в котором высокие уровни ИЛ-10 были связаны с низким уровнем стресса [10]. S. Piantella et al. (2022) при изучении одновременной взаимосвязи между стрессом на рабочем месте, симптомами депрессии, воспалением и когнитивными способностями в двух временных точках в выборке профессиональных жокеев показали, что снижение концентрации ИЛ-10 связано с более высоким стрессом на рабочем месте, а также в ходе исследования было обнаружено, что повышенное соотношение TNFα: ИЛ-10 связано с ухудшением внимания и памяти, а также с принятием решений [19].

Цитокины способствуют модуляции экспрессии нейротрофического фактора в головном мозге. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) синтезируется в коре и гиппокампе, а именно в нейронах, также в тромбоцитах, астроцитах, печени, микроглии, эндотелии, мышечной ткани и плаценте [20, 21, 22]. Фактор обладает нейропротекторными эффектами, подавляя аутолиз, угнетая активные формы кислорода и аутофагию [23]. Влияния BDNF обусловлены его связью с серотонинергической системой (5-НТ) мозга и участием в регуляции сна и бодрствования, настроения, агрессии, устойчивости к стрессу, нейроэндокринной регуляции [20, 24]. Экспрессия BDNF чувствительна к внешним и внутренним факторам: стрессу, травмам, гипогликемии, ишемии и повреждению мозга. Под специфическим контролем глюкортикоидных гормонов стресс оказывает значительное влияние на экспрессию BDNF, снижая уровень мРНК и самого белка в гиппокампе и ПФК [23]. Хронический стресс негативно сказывается на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГНС), снижает количество нейротрофического фактора мозга в гиппокампе, негативно воздействует на центральную нервную систему. Низкий уровень ИЛ-2 в стрессовых ситуациях приводит к снижению выработки BDNF, после чего снижается его концентрация в сыворотке крови [25]. Нейротрофический фактор мозга участвует в обучении и памяти, имеет основную роль в восстановлении, росте и дифференцировке нейронов, оказывает выраженное влияние на нейропластичность и нейрогенез [20, 21, 22, 24]. При хроническом стрессе потребление насыщенной, с высоким содержанием жиров пищи, приводит к нарушениям синаптической пластичности гиппокампа и когнитивных способностей, а именно обучение и память через BDNF мозга [21, 23]. Пониженный уровень BDNF под воздействием стресса может привести к дисрегуляции нейронного развития и нейропластичности. Таким образом, у людей, генетически предрасположенным

к стрессовым ситуациям, может развиваться депрессивное расстройство, а низкая концентрация BDNF в мозге тесно связана с тревожным поведением [23, 26]. А.А. Пальцын (2019) отмечал, что в гене BDNF человека часто обнаруживается однонуклеотидный полиморфизм, заключающийся в замене аминокислот: валина на метионин. Исследование, описанное им, показало, что при стрессе у мышей с полиморфизмом BDNF повышалась тревожность, которая не купировалась медикаментозно (флуоксетином преимущественно). Это означает то, что мутация в гене BDNF может приводить к депрессивным расстройствам. Также при повышении метионина в BDNF отмечалось ухудшение памяти [24]. Физические упражнения повышают уровень BDNF. При повышении уровня лактата, образующегося в мышцах после физической нагрузки, так же повышается уровень BDNF в сыворотке крови, что положительно сказывается на когнитивных функциях. Постоянное занятие спортом способствует увеличению циркулирующего BDNF, который хорошо влияет на объем рабочей памяти. При изменении уровня BDNF улучшается также течение болезни Альцгеймера, усиливаются когнитивные функции [21]. Несмотря на то, что в центральной нервной системе преобладающим нейротрофином является BDNF, на 30 лет раньше был обнаружен NGF (фактор роста нервов). Разные нейротрофины действуют на разные рецепторы в мозге, однако NGF и BDNF вызывают профункциональные ответы, используя одни и те же сигнальные пути [27].

NGF впервые был открыт в 1950-х годах, является доминирующим нейротрофическим фактором, действующим на симпатические и сенсорные нейроны и обеспечивающим трофическую поддержку нейронов базального переднего мозга, участвует в регуляции клеточной пролиферации, роста, выживания и апоптоза как в центральной, так и в периферической нервной системах [27, 28]. Установлено его участие в Ca2+-зависимой стимуляции выхода ацетилхолина [29]. Доказано, что с возрастом происходит увеличение содержания NGF в мозге [30]. Б.И. Кузник с соавт. (2019) освятили роль NGF в осуществлении когнитивных функций: фактор роста нервов, воздействуя на гиппокамп, значительно облегчает процессы обучения, улучшает кратковременную и долговременную память, а при болезнях Альцгеймера и Паркинсона его концентрация значительно снижается [31]. А.Л. Ясенявская с соавт. (2022) доказали, что социальный стресс сопровождается снижением уровня NGF, что связано с изменением нейропластичности с последующим угнетением нейрогенеза [32]. J.M. Hall et al. (2018) провели исследование, которое выявило связь между улучшением пространственной памяти и физической нагрузкой. Было отмечено, что вызванное физическими упражнениями повышение NGF в септогиппокампальном пути представляет собой основу для содействия нарушению функционирования септогиппокампа и, следовательно, обладает значительным потенциалом для восстановления памяти и познания при нескольких неврологических расстройствах [33].

Нейротрофическими, эндотелиопротективными, нейропротективными свойствами, необходимыми для предотвращения гибели клеток центральной нервной системы, обладает нейронспецифическая энолаза (NSE), представляющая собой изомер фермента энолазы, который играет важную роль для гликолиза [34, 35]. На сегодняшний день повышенный уровень NSE рассматривается как один из лабораторных признаков повреждения нейронов и используется для определения уровня дифференцировки центральной нервной системы. Также NSE является специфическим сывороточным маркером нейроэндокринных опухолей [35].

В нормальных условиях уровень нейронспецифической энолазы в плазме чрезвычайно низок, но, когда нейроны повреждены, ее концентрация в крови повышается, и такое увеличение может быть связано с послеоперационной когнитивной дисфункцией (ПОКД) [4]. Р.А. Левман, А.А. Зенина (2020) в ходе исследования показали, что у пациентов с ПОКД был обнаружен более высокий уровень NSE до, после и через 24 часа после операции аортокоронарного шунтировавия, что говорит о роли нейронспецифической энолазы в механизме развития

ранних послеоперационных когнитивных осложнений [4]. NSE – важный белок при процессах дегенерации и регенерации нервной системы. С возрастом уменьшается его концентрация, с чем связан тот факт, что пожилые пациенты более предрасположены к хроническим воспалительным процессам, протекающим в нервной ткани, а их компенсаторные ресурсы намного слабее при повреждениях мозга, по сравнению с молодыми людьми [34]. Это гликолитический фермент, обнаруженный в нейрональных и нейроэндокринных тканях, который может играть двойную роль в развитии как нейровоспаления, так и нейропротекции.

Предполагается, что повреждение нейроцитов и глии способствует высвобождению основного белка миелина MBP с дальнейшим формированием аутоантител [36]. Основной белок миелина (Myelin Basic Protein – MBP) является вышестоящим продуктом генного комплекса Golli-MBP [37], составляет около 30% от массы сухого белка в миелине центральной нервной системы, а в периферической на его долю приходится лишь 5-18% от общего количества белка миелина [38]. Функции MBP разнообразны: взаимодействие с другими белками, участие в передаче внеклеточного сигнала к цитоскелету и плотным соединениям; ввиду его важной роли в формировании компактной миелиновой оболочки был назван «исполнительной» молекулой миелиновой мембраны [38]. MBP является ключевым белком для уплотнения и функционирования миелина [37]. K.L.P. Long et al. (2021) в эксперименте подвергали крыс воздействию острого стресс-фактора, а результаты оценивали с помощью поведенческих и молекулярных показателей. Опираясь на корреляционную матрицу, было выявлено, что совокупные показатели у крыс, подвергшихся стрессу, заметно коррелировали с MBP в слое гранулярных клеток и полиморфном слое, предполагая, что большая интенсивность MBP в зубчатой извилине соответствует различиям на групповом уровне в поведении, схожим с тревогой, а также служит корреляционным биомаркером индивидуальной изменчивости после стресса [39].

Кальций-связывающий белок B, или белок S100B, сосредоточен в астроцитах, хондроцитах, эпидермальных клетках Лангерганса, а также в клетках меланомы. Он обнаруживается в биологических жидкостях: спинномозговой жидкости, периферической и пуповинной крови, моче, слюне, амниотической жидкости [40, 41, 42]. S100B вовлечен в патогенез большого числа патологических состояний, что снижает его специфичность в качестве маркера повреждения головного мозга [4]. Н.В. Жукова с соавт. (2015) описали исследование, в котором высокий уровень S100B определялся в крови и моче врачей, находящихся на дежурстве, что соответствовало ментальному напряжению, физической нагрузке, общему стрессовому состоянию организма [43]. А.Х. Винарская (2020) в обзоре показала, что в ходе многих исследований была выявлена прямая зависимость в модификации обучения и памяти с белком S100B. Как внутриклеточный регулятор, S100B влияет на фосфорилирование белков, метаболизм и динамику цитоскелета, кальциевый гомеостаз, пролиферацию и дифференцировку клетки. S100B при низких физиологических концентрациях является протектором нейронов от апоптоза, повышает рост нейритов и дифференцировку астроцитов, отрицательно регулирует ответную реакцию астроцитов и микроглии на нейротоксические вещества. В то же время при высоких дозах S100B вызывает гибель нейронов и обладает свойствами белка, связанного с мозговыми нарушениями, вследствие чего его можно использовать как биомаркер повреждения клетки, когда остальные показатели выявлены в пределах нормы [40]. Считается, что при повышенных концентрациях этот нейропептид активно проявляет провоспалительные эффекты. Есть мнение, что по действию он схож с DAMP (Damage-associated molecular patterns), поскольку он имеет с ними много общих характеристик, таких как способность высвобождаться в эндогенной микросфере, вызывать тканевую реакцию в ответ на повреждение, взаимодействовать с RAGE (рецептор конечных продуктов гликозилирования) и стимулировать миграцию микроглии.

Таким образом, под влиянием стресс-сигналов или внутренних переживаний активируется механизм межклеточных взаимодействий, охватывающих нервную, эндокринную и иммунную системы, которые тесно связаны между собой [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потенциальные перспективы применения результатов исследования:

1) Профилактика когнитивных нарушений: Результаты исследования могут быть использованы для разработки эффективных программ по профилактике и управлению когнитивными нарушениями у лиц молодого и среднего возраста. Это может включать в себя рекомендации по управлению стрессом, поддержанию здорового образа жизни и регулярному скринингу когнитивных функций.

2) Стресс-менеджмент: Понимание влияния стресса на нейрокогнитивное старение может способствовать разработке более эффективных стратегий по управлению стрессом как на индивидуальном, так и на общественном уровне. Это может включать в себя программы психологической поддержки, методики релаксации и тренинги по стресс-менеджменту.

3) Ранняя диагностика и лечение: Результаты исследования могут помочь разработать ранние методы диагностики когнитивных нарушений, особенно у лиц с повышенными уровнями кортизола и другими биохимическими маркерами. Это может позволить начать лечение раньше и улучшить прогноз для пациентов.

4) Улучшение качества жизни: Исследование может привести к разработке рекомендаций по улучшению качества жизни путем снижения стресса и поддержания когнитивных функций. Это может повлиять на здоровье и благополучие индивидов, а также на уровень продуктивности в обществе.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология: учебник. М.: Практическая медицина, 2015.
2. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019; (3). – С. 194-204. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469
3. Колесникова Л.Р. Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – 17(4). – С. 30-36.
4. Левман Р.А., Зенина А.А. Нейропептиды в патогенезе когнитивных расстройств после аортокоронарного шунтирования. Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2020. – 1(80). – С. 25-29. DOI: 10.5281/zenodo.3976838
5. Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. Стресс и стресс-индуцированные расстройства. Медицинский совет. – 2022. – 16(2). – С. 127-133. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133
6. Булгакова С.В., Романчук Н.П. Участие гормонов в процессах когнитивного и социально-эмоционального старения. Бюллетень науки и практики. – 2020. – 6(8). – С. 97-129. DOI: 10.33619/2414-2948/57/09
7. Минасян Д.С., Резникова М.А., Скалозуб Д.В. Влияние кортизола на когнитивные функции. Международный журнал гуманитарных и естественных наук. –2022. – 12-2 (75). – С. 46-50. DOI: 10.24412/2500-1000-2022-12-2-46-50

8. Максимова А.А. Влияние дисфункции щитовидной железы и дисбаланса кортизола на когнитивное и психическое развитие детей с расстройством аутичного спектра. Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – 11-2 (101). – С. 30-38. DOI: 10.23670/IRJ.2020.101.11.038
9. Ким Е.А. Влияние цитокинов на мозг человека. Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург. – 2022. – С. 336-339.
10. Jung Y.H., Shin N.Y., Jang J.H., Lee W.J., Lee D., Choi Y., Choi S.H., Kang D.H. Relationships among stress, emotional intelligence, cognitive intelligence, and cytokines. Medicine (Baltimore). – 2019. – 98(18). – P. e15345. DOI: 10.1097/MD.0000000000015345
11. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. – 2018. – 63(1). – С. 10-18. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18
12. Esgalhado A.J., Reste-Ferreira D., Albino S.E., Sousa A., Amaral A.P., Martinho A., Oliveira I.T., Verde I., Lourenço O., Fonseca A.M., Cardoso E.M., Arosa F.A. CD45RA, CD8β, and IFNγ Are Potential Immune Biomarkers of Human Cognitive Function. Front Immunol. – 2020. – 11. – P.592656. DOI: 10.3389/fimmu.2020.592656
13. Larsen J.B., Reitan S.K., Løberg E.M., Rettenbacher M., Bruserud Ø., Larsen T.K., Anda L., Bartz-Johannessen C., Johnsen E., Kroken R.A. The association between cytokines and psychomotor speed in a spectrum of psychotic disorders: A longitudinal study. Brain Behav Immun Health. – 2021. – 18. – P.100392. DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100392
14. Баженов А. Ю., Баженова С.К. Изучение влияния стресса в раннем онтогенезе на изменение экспрессии генов, ассоциированных с реакцией на стресс и с нейровоспалением. Сборник тезисов XXVI научной школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Москва. – 2022. – С. 16-19. DOI 10.24412/cl-36993-2022-1-16-19
15. Бурмистрова А.Л., Казо М.Е., Алексеева А.С., Филиппова Ю.Ю. Молекулярные месседжи периферии - цитокины и гормоны стресса в контексте фенотипов когнитивного старения: здоровая старость/депрессия/деменция. Российский иммунологический журнал. – 2021. – 24(4). – С. 461-468. DOI: 10.46235/10.46235/1028-7221-1061-PMM
16. Muscat S.M., Barrientos R.M. The Perfect Cytokine Storm: How Peripheral Immune Challeng-es Impact Brain Plasticity & Memory Function in Aging. Brain Plast. – 2021. – 7(1). – P. 47-60. DOI: 10.3233/BPL-210127
17. Beydoun M.A., Weiss J., Obhi H.K., Beydoun H.A., Dore G.A., Liang H., Evans M.K., Zonderman A.B. Cytokines are associated with longitudinal changes in cognitive performance among urban adults. Brain Behav Immun. – 2019. – 80 – P. 474-487. DOI: 10.1016 /j.bbi.2019.04.027
18. Лабунец И.Ф., Родниченко А.Е., Утко Н.А., Похоленко Я.А. Влияние интерлей-кина-10 на факторы иммунной системы и антиоксидантной защиты головного мозга, функцию тимуса и поведение мышей с купризоновой моделью демиелинизации. Международный неврологический журнал. – 2019. – 5 (107). – С. 26-31. DOI: 10.22141/2224-0713.5.107.2019.176703
19. Piantella S., O'Brien W.T., Hale M.W., Maruff P., McDonald S.J., Wright B.J. Within subject rise in serum TNFα to IL-10 ratio is associated with poorer attention, decision-making and working memory in jockeys. Compr Psychoneuroendocrinol. – 2022. – 10. – P. 100131. DOI: 10.1016/j.cpnec.2022.100131

20. Доян Ю.И., Сидорова Ю.К., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Биохимический и клинический взгляд на нейротрофический фактор мозга (BDNF). Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – 19(1(93)). – С. 165-169.
21. Сутормина Н.В. Роль нейротрофического фактора мозга (BDNF) в физической активности (обзор). Комплексные исследования детства. – 2022. – 4(2). – С. 124-133. DOI: 10.33910/2687-0223-2022-4-2-124-133
22. Ostrova I.V., Golubeva N.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M. Prognostic Value and Therapeutic Potential of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Brain Injuries (Review). General Reanimatology. – 2019. – 15(1). – P. 70-86. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86
23. Дубовая А.В., Ярошенко С.Я., Прилуцкая О.А. Хронический стресс и нейротрофический фактор головного мозга. Практическая медицина. – 2021. – 19(2). – С. 19-27. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-2-19-27
24. Пальцын А.А. Нейротрофический фактор мозга – BDNF. Патогенез. – 2019. – 17(3). – С. 83-88. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.83-88
25. Буровенко И. Ю., Борщев Ю. Ю., Галагудза М. М. Нейро и кардиотропные эффекты мозгового нейротрофического фактора. Университетский терапевтический вестник. – 2021. – 3(4). – С. 83-102.
26. Шепелева И.И., Чехонин И.В., Чернышева А.А., Кардашова К.Ш., Возняковская Е.В., Гурина О.И. Роль мозгового нейротрофического фактора в патогенезе депрессивных расстройств. Молекулярная медицина. – 2021. – 19(3). – С. 8-16. DOI: 10.29296/24999490-2021-03-02
27. Каширская Е.И., Логинов П.В., Мавлютова Е.Б. Нейротрофические факторы в регуляции и диагностике нейродегенеративных расстройств. Астраханский медицинский журнал. – 2020. – 15(1). – С. 48-57. DOI: 10.17021/2020.15.1.48.57
28. Ding X.W., Li R., Geetha T., Tao Y.X., Babu J.R. Nerve growth factor in metabolic complications and Alzheimer's disease: Physiology and therapeutic potential. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. – 2020. – 1866(10). – P. 165858. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165858
29. Пыжова Н.С., Никандров В.Н. Энзиматические свойства фактора роста нервов (NGF) и его субъединиц. Вестник Полесского государственного университета. Серия природоведческих наук. – 2022. – (2). – С. 40-56.
30. Степаничев М.Ю., Онуфриев М.В., Лазарева Н.А., Аниол В.А., Моисеева Ю.В., Недогреева О.А., Гуляева Н.В. Стареющий мозг, нейродегенерация и нейротрофины: успехи и противоречия. Нейротехнологии будущего: тезисы участников конференции «Нейрокампус 2022: старт!» (04–07 сентября 2022 г.). – 2022. – С. 60-64.
31. Кузник Б. И., Давыдов С.О., Ланда И.В. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии. Успехи физиологических наук. – 2019. – 50(4). – С. 64-80. DOI: 10.1134/S0301179819040052
32. Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Андреева Л.А. Мясоедов Н.Ф., Башкина О.А., Самотруева М.А. Влияние глипролиновых нейропептидов на уровень интерлейкинов и нейротрофических факторов в условиях стрессогенного воздействия. Иммунология. – 2022. – 43(2). – С 166-173. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-166-173
33. Hall J.M., Gomez-Pinilla F., Savage L.M. Nerve Growth Factor Is Responsible for Exercise-Induced Recovery of Septohippocampal Cholinergic Structure and Function. Front Neurosci. – 2018. – 12. – P. 773. DOI: 10.3389/fnins.2018.00773
34. Баландин А.А., Баландин В.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Морфологические проявления нейродегенеративных изменений в коре головного мозга и мозжечка человека в старческом возрасте с использованием глиального кислого фибриллярного

белка и нейронспецифической енолазы // Астраханский медицинский журнал. – 2021. – 16(3). – С. 14-22. DOI: 10.17021/2021.16.3.14.22
35. Алиев М.А., Тилавкулов М.С., Холмуродова Х.Х., Худайбердиева Д.А., Туропов М.К. Значение биомаркеров при поражении центральной нервной системы // Science and innovation. International scientific journal. – 2022. – (4). – С. 83-94. DOI: 10.5281/zenodo.6902980
36. Кныш С.В., Маркелова Е.В., Симакова А.И., Караулов А.В. Показатели системы нейропептидов в острый период опоясывающего герпеса // Инфекция и иммунитет. – 2020. – 10(2). – С. 329-337. DOI: 10.15789/2220-7619-TFO-1256
37. Shenfeld A., Galkin A. Role of the MBP protein in myelin formation and degradation in the brain // Biological Communications. – 2022. – 67(2). – P. 127-138. DOI: 10.21638/spbu03.2022.206
38. Kister A., Kister I. Overview of myelin, major myelin lipids, and myelin-associated proteins // Front Chem. – 2023. – 10. – P. 1041961. DOI: 10.3389/fchem.2022.1041961
39. Long K.L.P., Chao L.L., Kazama Y., An A., Hu K.Y., Peretz L., Muller D.C.Y., Roan V.D., Misra R., Toth C.E., Breton J.M., Casazza W., Mostafavi S., Huber B.R., Woodward S.H., Neylan T.C., Kaufer D. Regional gray matter oligodendrocyte- and myelin-related measures are associated with differential susceptibility to stress-induced behavior in rats and humans // Transl Psychiatry. – 2021. – 11(1). – P. 631. DOI: 10.1038/s41398-021-01745-5
40. Винарская А.Х., Богодвид Т.Х., Андрианов В.В. Кальций-связывающий белок S100B и некоторые проблемы неврологии. Евразийское Научное Объединение. – 2020. – 4-3(62). – С. 146-150. DOI: 10.5281/zenodo.3818514
41. Ценципер Л.М., Дрягина Н.В., Румянцева М.В., Айбазова М.И., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю. Белок S100β, мозговой натрийуретический пептид и интерлейкины как биомаркеры прогноза исходов при черепно-мозговой травме. Анестезиология и реаниматология. – 2019. – (4). – С. 50-54. DOI: 10.17116/anaesthesiology201904150
42. Michetti F., D'Ambrosi N., Toesca A., Puglisi M.A., Serrano A., Marchese E., Corvino V., Geloso M.C. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury // J Neurochem. – 2019. – 148(2). – P. 168-187. DOI: 10.1111/jnc.14574
43. Жукова Н. В., Маврутенков В.В., Ушакова Г.А. Нейроспецифический белок S100b - универсальный биохимический маркер повреждения. Часть II. Возможности и перспективы клинической лабораторной диагностики. Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – 1(12). – С. 35-49.
44. Пирогова, Е.А. Влияние физических нагрузок на работоспособность и здоровье человека / Е.А. Пирогова, Л.Я. Иващенко, Н.П. Страпко. – Киев : Здоровье, 1986. – 151 с.

УСТРОЙСТВО, ФИКСИРУЮЩЕЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ, ДЛЯ ОТРАБОТКИ ХИРУРГИЧЕСКИХ НАВЫКОВ

Организация: Сибирский государственный медицинский университет

Проектная команда: Мартусевич А.Г.[1], Сметанина Е.А.[2], Диркс И.И.[2], Осокина М.П.[2], Акулова А.В.[2], Кузнецов Д.А.[2], Мункуев И.О.[2]

1. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии;
2. Студент.

ВВЕДЕНИЕ

В хирургии практика занимает важное место в процессе обучения. При отработке хирургических навыков необходима фиксация анатомических структур (кишечник, сосуды и т.д.). Предлагаемое устройство позволяет это сделать. Оно изготовлено на 3Д-принтере из ABS, PLA пластика, состоит из платформы с параллельно расположенными прорезями для вхождения игл под углом 45 градусов. Картридж состоит и корпуса, в котором располагается отсек для установки игл, благодаря чему их можно заменять при необходимости. Это позволяет использовать данное устройство многократно. Помимо этого, есть возможность использования игл различными по диаметру (от 5 до 15 мм) и длине (от 20 до 50 мм). Благодаря всему вышеперечисленному можно работать с анатомическими структурами различных характеристик по длине, плотности, толщине.

Ключевые слова: фиксация, отработка, анатомические структуры.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Актуальность. Для врача-хирурга важно не только получить навыки формирования различных хирургических швов, но и стараться их совершенствовать. Для этих целей можно использовать различные специализированные тренажеры. Хотя их ассортимент в настоящее время довольно широк, большинство из них предоставляют возможность работы лишь с ограниченным количеством анатомических структур [1-3].

Цель. Создать универсальное устройство, которое сможет фиксировать различные анатомические структуры для отработки хирургических навыков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Созданное фиксирующее устройство позволяет работать с анатомическими структурами различными по длине, толщине, плотности благодаря вхождению игл, длину и толщину которых можно изменять, в основу под углом 45 градусов, что является преимуществом данной модели по сравнению с другими фиксаторами. Возможность смены игл позволяет использовать данную модель многократно.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Набор для отработки навыков наложения швов [Электронный ресурс]// Интернет-магазин ГЕОТАР. – Режим доступа: https://www.geotar-med.ru/catalog/trenazheryi-i-fantomyi/nabor-materialov-dlya-otrabotki-navyikov-nalozheniya-shvov.html (Дата обращения 07.09.2023).
2. Обучающая модель для кишечных швов, модель для кишечных швов, зажим, Лапароскопическая хирургия, учебные пособия [Электронный ресурс]// Интернет-магазин AliExpress. – Режим доступа: https://aliexpress.ru/item/1005002867608823.html?_evo_buckets=165609%2C165598%2C188871%2C194275%2C299288&_t=gps-id%3ApcDetailBottomMoreOtherSeller%2Cscm-url%3A1007.34525.288670.0%2Cpvid%3Ad4b31dd4-3f4d-4060-9041-a9e9ba3817b8%2Ctpp_buckets%3A24525%230%23288670%230_21387%230%23233228%235_21387%239507%23434556%231&gps-id=pcDetailBottomMoreOtherSeller&pvid=d4b31dd4-3f4d-4060-9041-a9e9ba3817b8&ru_algo_pv_id=d4b31dd4-3f4d-4060-9041-a9e9ba3817b8&scenario=pcDetailBottomMoreOtherSeller&scm=1007.34525.288670.0&scm-url=1007.34525.288670.0&scm_id=1007.34525.288670.0&sku_id=12000022532298710&tpp_rcmd_bucket_id=288670&traffic_source=recommendation&af=1954_10546_19&cn=2urus0pn26vie0nnyrrvs9dd87p19i2c&cv=2&dp=2urus0pn26vie0nnyrrvs9dd87p19i2c&sub=42s0pn25t1tsswvzy81ei6vyfmf7co4b&utm_campaign=1954_10546_19&utm_content=2&utm_medium=cpa&utm_source=aerkol&aff_fcid=05f06cf7768a4628b4a20f4d7a07b3a5-1694249215174-05632-_DdJOmyr&aff_fsk=_DdJOmyr&aff_platform=api-new-link-generate&sk=_DdJOmyr&aff_trace_key=05f06cf7768a4628b4a20f4d7a07b3a5-1694249215174-05632-_DdJOmyr&terminal_id=08783984f842417fbf5b740c712922e5 (Дата обращения: 07.09.2023).
3. Микрохирургия, анастомоз кровеносных сосудов и для практики наложения швов аналоговая трубка, сквозной обучающий инструмент для анастомоза [Электронный ресурс]// Интернет-магазин AliExpress. – Режим доступа: https://aliexpress.ru/item/1005003033149490.html?spm=a2g2w.detail.pers_rcmd.23.23fb6c01Qxmdao&_evo_buckets=165609%2C165598%2C194275&sku_id=12000023346500803&gps-id=pcDetailBottomMoreOtherSeller&scm=1007.34525.288670.0&scm_id=1007.34525.288670.0&scm-url=1007.34525.288670.0&pvid=be7ad4de-07b2-40a4-98a1-52c4d6dc9865&_t=gps-id:pcDetailBottomMoreOtherSeller%2Cscm-url:1007.34525.288670.0%2Cpvid:be7ad4de-07b2-40a4-98a1-52c4d6dc9865%2Ctpp_buckets:24525%230%23288670%230_21387%230%23330480%231_21387%239507%23434562%237_21387%2314793%23456925%231&ru_algo_pv_id=be7ad4de-07b2-40a4-98a1-52c4d6dc9865&scenario=pcDetailBottomMoreOtherSeller&tpp_rcmd_bucket_id=288670&traffic_source=recommendation&from_content=wall_0_0&isdl=y&aff_short_key=bkkZKvWB&gaid=65cce355-328a-49fb-9f17-0580cc950f95&adfa=3a1d41eb-bc2f-40c7-be99-a1e9877c80a5 (Дата обращения 07.09.2023).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ СИТУАЦИОННЫХ И ЦИКЛИЧЕСКИХ СПОРТИВНЫХ НАГРУЗКАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Организация: ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр травматология и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России

Проектная команда: Матвеева Е.Л.[1], Чехлова Л.Ю.[2], Гасанова А.Г.

1. Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела доклинических и лабораторных исследований;
2. Аспирант.

ВВЕДЕНИЕ

Спорт высших достижений обеспечивает раскрытие потенциальных возможностей человека, мобилизацию всех функциональных систем организма спортсмена, нацелен на достижение рекордов и увеличение внутренних резервов организма, адаптацию к внешним факторам при интенсивных и сверхпороговых нагрузках. Одной из главных составляющих в спорте является физическая нагрузка, которая положительно влияет на все физиологические функции организма. Опираясь на литературные данные, можно сказать, что предельные и около-предельные физические нагрузки могут как положительно, так и отрицательно сказываться на костном ремоделировании, и приводить. к дезинтеграции костной ткани, травмам и стрессовым переломам. При увеличении двигательной активности с повышенной нагрузкой, требующей высокого уровня выносливости, силы и скорости, возрастает нагрузка на опорно-двигательный аппарат [1], что приводит к травматизму и остеопоротическим изменениям, особенно у квалифицированных спортсменов, особенно в видах спорта с высокой гравитационной нагрузкой на скелет. [2].

Цель работы – выявить причинно-следственную связь между физическими нагрузками разного типа и особенностями костного ремоделирования спортсменов циклических и ситуационных видов спорта.

Материалы и методы. Проведен всесторонний патентно-информационный поиск, демонстрирующий анатомо-морфологические, физиологические и нейрофизиологические особенности спортсменов циклических и ситуационных видов спорта. Для получения соответствующих сведений были использованы базы данных e-library, база данных электронной библиотеки Kiberleninka, база данных ФИПС и searchplatform.rospatent, а также база данных Scopus. Ключевые слова включали «циклические виды спорта» «ситуационные виды спорта» «циклические нагрузки», «физиология», «физиологические системы», «остеогенез», «костеобразование». Кроме того, вручную выполнялся поиск в списке литературы каждого соответствующего исследования для получения других актуальных работ.

Результаты и обсуждение.

Публикации, приведенные в этом исследование были извлечены из базы данных с помощью ключевых слов для поиска. При поиске по ключевым словам «классификации спорта» с горизонтом анализа за последние 15 лет база данных Pabmed выдает 11852 источник. При поиске по ключевым словам «классификации спорта» с горизонтом анализа за последние 15 лет база данных e-library в разделе медицинские и биологические науки выдает 11403 резуль-

тата. Найденные литературные источники были проанализированы с дополнительным поиском в списках литературы наиболее актуальных работ.

На сегодняшний день известно порядка 200 различных видов спорта, каждый из которых имеет свои отличительные признаки. Неоднократные попытки классифицировать их

полагались на различные принципы - от характера двигательных действий до способностей и качеств самого спортсмена. Существует классификация Международного Олимпийского комитета, согласно которой ряд видов спорта объединяются в группу по принадлежности одной международной спортивной федерации. В качестве примера можно привести ФИФА — международную федерацию футбольных ассоциаций, включающую в себя футбол, пляжный футбол и мини-футбол [3,4].

Таблица 1 — Российские и международные классификации видов спорта [5,6,7,8].

Авторство	Вид классификации	Принципы классификации	Спортивные дисциплины
Зарубежные классификации			
Брайент ДЖ. Кретти США, 1974 год	Индивидуально-психологические особенности.	1. Виды спорта, требующие эстетической выразительности. 2. Виды спорта, требующие физического контакта.	1. Вольные упражнения, танцы и др. 2. Футбол. Борьба
Г. Бергер США, 1978 год	Физиологическая характеристика, контактный спорт или бесконтактный, физическая травмоопасность в спорте.	1. Быстрота реакции, где большую часть действий контролирует сам спортсмен. 1.2. Спортсмены непосредственно не контактируют с противниками 2. Вероятность получения физической травмы в конкретном виде спорта. - с выраженной опасностью получения травмы - с минимальной опасностью получения травмы 3. Тип соревнований: косвенный или непосредственный контакт.	1. Парный теннис, борьба. 1.2. Плавание, бег, барьерный бег. 2.1. Борьба. 2.2. Теннис. 3. Упражнения на гимнастических снарядах.
Дж.Х. Митчел США, 2005 год	По характеру воздействия на ОДА	1. Динамическая работа. 2. Статическая работа.	1. Тенис, лыжные гонки, хоккей, футбол. 2. Боулинг, стрельба, мотоспорт, плавание.

Авторство	Вид классификации	Принципы классификации	Спортивные дисциплины
Ли Э.К., Фрагала М.С., Кавурас С.А., Куин Р.М., Прайор Дж.Л., Каса Д.Дж. США, 2017 год	Степень психической нагрузки при мах проявление физических усилий	1. Простое целостное усилие требующее преимущественного проявления силы. 2. Простое целостное усилие, требующее преимущественно проявления выносливости. 3. Отдельные умеренно сложные усилия, требующие проявления силы, мах скорости и мощности. 4. Сложнокоординированные движения и навыки, где к минимуму сводится мощность, скорость, выносливость. 5.Максимальная точность и силовая выносливость.	1. Толкание ядра, броски на дальность, удары в боксе, броски в борьбе. 2. Плавание 1500 м, бег 5000 м и более, марафон. 3. Метание диска, молота, тяжелоатлетическое многоборье, захваты и броски в борьбе. 4. Ритмическая гимнастика, теннис, бадминтон 5. Американский футбол, регби, баскетбол.
Отечественные классификации			
В.С. Фарфель СССР, 1975 год А.Г. Дембо СССР, 1980 год	Характер данных упражнений, разделенных на позы и движения.	1. Скоростно-силовые. 2. Циклические. 3. Со сложной координацией. 4. Спортивные игры. 5. Единоборства.	1. Легкоатлетические виды спорта, спринт, метание снаряда. 2. Плавание, лыжи, гребля, велоспорт. 3. Худ. гимнастика, фигурное катание. 4. Футбол, баскетбол. 5. Все виды борьбы и бокса.
Д.Н. Давиденко Россия, 2002 год	Физиологическая характеристика	1. По биомеханической структуре движений. 2. По проявлению физических качеств. 3. По особенностям локомоций. 4. По мощности выполняемой работы. 5. По преобладающему источнику энергии. 6. По уровню энерготрат. 7. По характеру регламентации нагрузки. 8. По объему активной мышечной массы. 9. По характеру мышечной работы.	1. Гребля, плавание, борьба, бокс. 2. Бег, ходьба. 3. Тяж. атлетика. 4. Стрельба, шахматы. 5. Командные виды спорта. 6. Метание, прыжки. 7.Триатлон, пятиборье. 8. Фехтование, бокс, борьба. 9. Спортивная и худ. Гимнастика.

Авторство	Вид классификации	Принципы классификации	Спортивные дисциплины
П.В. Родичкин Россия, 2002 год	Характер регламентации нагрузки	1. По объему активной мышечной массы. Локальные. 2. По типу мышечных сокращений. 3. По силе и мощности сокращений.	1. Локальные, стрельба. Региональные, тяж. атлетика. Глобальные, бег с препятствиями. 2. Статические (стойка на руках). Динамические (спортивная ходьба). 3. Силовые, тяж. атлетика. Скоростно-силовые, велоспорт, биатлон. Выносливость, марафон.
Я.М.Коц Россия 2014г.	Общая кинематическая характеристика	1.Циклические 2.Ациклические. 3. Аэробные. 4. Анаэробные.	1.Плавание, лыжные гонки. 2. Командные виды спорта. 3. Хотьба, бег. 4. бодибилдинг , спринт.

Существует достаточно большое количество физиологических классификаций физических упражнений. Одна из ранних спортивных классификаций, предложенная в В.С. Фафелем в 1975 году считается довольно удачной и в своей основе делит все виды спортивных по движениям и позам. Основные виды спорта, по классификации предложенной российским физиологом Александром Григорьевичем Дембо (1980 год) распределены по критериям преимущественной мощности работы и преимущественному развитию тех или иных двигательных качеств [10]. Согласно представлениям Д.Н. Давиденко (2002 год) физические упражнения могут быть разделены по следующим критериям: по биомеханической структуре движений; по проявлению физических качеств; по особенностям локомоций; по мощности выполняемой работы; по преобладающему источнику энергии; по уровню энерготрат; по характеру регламентации нагрузки; по объему активной мышечной массы; по характеру мышечной работы [9].

В методическом подходе и теории физического воспитания используется также классификация Митчела и соавт. (2005 год). Она основана на разделении базовых спортивных дисциплин на преимущество либо статической, либо динамической работы, а все виды спорта роиндексированы в зависимости от интенсивности нагрузки (высокий., средний, низкий). Данная классификация и определение интенсивности основаны на зависимости от уровня потребления тканями кислорода. Кроме того, в ней учитывается риск травматизма от возможного удара соперника, столкновения со спортивным снарядом, вплоть до возникновения обморочного состояния в период занятия спортом [7].

Согласно взглядом одного из основоположников отечественной спортивной медицины Я.М. Коца (2014 год) виды спорта подразделяются на циклические и ациклические в соответствии с общей кинематической характеристикой [10].

В 2019 году А.Б. Гендельсман и И.М. Смирнова даны краткие характеристики семи видов спорта, значение в которых акцентировалось на цели тренировочного процесса, однотипно-

сти физиологических процессов и овладения спортсменами специальными навыками, необходимых для достижения спортивных побед [11].

Следует сказать, что в настоящее время не существует единого универсального разделения видов спорта на группы по единым принципам. Такие классификационные признаки, как особенности и напряженность переработки информации, связаны с тем, что спортивные упражнения становятся все многообразнее и сложнее. Но исходя из общепринятых взглядов на физиологию спорта и современные требования к спортивной подготовке, на наш взгляд общезначимым является разделение спортивных упражнений на циклические и ситуационные.

Физиология разных видов спорта.

По классификации, разработанной В.С. Фарфелем, циклические виды спорта – это виды спорта с преимущественным проявлением выносливости (легкая атлетика, плавание, лыжные гонки, конькобежный спорт, все виды гребли, велосипедный спорт и другие), отличаются повторяемостью фаз движений, лежащих в основе каждого цикла, и тесной связанностью каждого цикла с последующим и предыдущим. В основе циклических упражнений лежит ритмический двигательный рефлекс, проявляющийся автоматически. Цикличное повторение движений для перемещения собственного тела в пространстве - суть циклических видов спорта [4].

Ситуационные упражнения характеризуются ациклической или смешанной структурой движений, преобладанием динамической скоростно-силовой работы, высокой эмоциональностью. В отношении ЦНС предъявляются высокие требования к «творческой» функции мозга из-за отсутствия стандартных программ двигательной деятельности. Особое значение имеют процессы восприятия и переработки информации в крайне ограниченные интервалы времени, что требует повышенного уровня пропускной способности мозга. В зависимости от изменений условий выполнения каких-либо ситуаций в игре, поединке требуется высокая возбудимость и лабильность нервных центров, силы и подвижности нервных процессов [12].

Исследования спортсменов высокой квалификации показали, что изменения биохимических маркеров метаболизма находятся в тесной связи с направленностью процессов адаптации нейроэндокринной системы спортсменов к тренировочным нагрузкам.

Синусовая дыхательная аритмия является физиологической аритмией у подростков и детей, проявляющаяся, когда ребенок начинает глубоко дышать, при интенсивном дыхании сердечные сокращения учащаются, на выдохе становятся реже. Брадикардию можно расценить как адаптацию сердца к частым физическим нагрузкам путем экономии энергетических ресурсов. Постоянные и интенсивные нагрузки на сердце способствуют развитию морфофункциональных изменений, развитию ремоделирования сердца [14].

Физиологические изменения в опорно-двигательном аппарате при разных видах спортивных нагрузок.

В исследовании M. B. Schaffler, D. B. Burr проводилось сравнение образцов бедренных костей нескольких групп приматов (включая человека), различающихся по способу передвижения; были обнаружены достоверные различия в относительном количестве остеонов, что указывает на определяющую роль функциональной нагрузки в развитии остеогенного слоя длинных костей нижних конечностей [14].

Наиболее ранней реакцией кости является изменение ее микроархитектоники и минерализации. Наряду с морфологической перестройкой ткани, происходят изменения в гормональной регуляции функционального состояния костной ткани. Эндокринная регуляция минеральной и белковой фракции кости осуществляется в основном кальцием регулирующим и анаболическими гормонами [14].

Согласно систематическому обзору литературы, наиболее, полезными для увеличения костной массы, являются силовые упражнения, они оказывают положительное влияние на минеральную плотность кости.

У занимающихся бегом, ездой на велосипеде и плаванием, наблюдалась более низкая минеральная плотность кости, как и у спортсменов, занимающихся йогой, прыжковыми упражнениями, ходьбой, приседаниями и вибрационными нагрузками. Регулярные физические нагрузки стимулируют костеобразование, уровень минеральной плотности кости зависит от вида избранного спортсменом упражнения [15,16].

Точный механизм влияния физических нагрузок на костный метаболизм до конца неясен, однако существует ряд гипотез [15,18]. Основными механическими силами, действующими на кость, являются сокращения прилегающих мышц и сила тяжести тела. Механическое воздействие на кости и суставные ткани является стимулом для формирования и повышения активности остеобластов [17,21]. В плавании, велоспорте и гребных видах спорта частота встречаемости различных категорий состояния МППК в еще большей мере определяется видовой спецификой при практическом отсутствии категории «остеопороз» у спортсменов обоего пола. Напротив, такие специализации, как футбол, бокс и легкая атлетика, отличаются минимальной частотой случаев со снижением МППК ниже нормы

В кости механические стимулы воспринимают остеоциты, составляющие до 90% костных клеток [18,19]. Активированные остеоциты производят сигнальные молекулы, стимулирующие дифференцировку остеобластов [19,20]. Физическая активность регулирует метаболизм эстрогенов и ГКС [20,21]. При физических нагрузках снижается выработка воспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α, что предотвращает резорбцию кости [23,27]. В исследовании 2015 года показано, что механический стресс стимулирует экспрессию микроРНК, которые участвуют в регуляции дифференцировки остеобластов [28]. Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* показали, что механическая нагрузка снижает уровень экспрессии гена, кодирующего микроРНК-103a, и активность самой микроРНК-103a, что способствует увеличению транскрипции белка Runx2 — главного фактора транскрипции остеогенеза [25,28,29]. Таким образом, препараты на основе микроРНК могут быть рассмотрены в качестве терапевтических средств для профилактики и лечения остеопороза [29,30].

Регулярные физические нагрузки стимулируют костеобразование и являются неотъемлемой частью рекомендаций по профилактике остеопороза [22,26].

Нормальность остеогенеза у спортсменов зависит от адекватности физических нагрузок [16]. Следствием форсированных тренировочных и соревновательных нагрузок является хроническая микротравматизация костной ткани. Сначала, даже при развитии рабочей гипертрофии кортикального слоя кости, морфологические характеристики не отличаются от нормы. Однако при срыве процессов адаптации реакция переходит из приспособительной в патологическую и на стадии периосоза изменения надкостницы имеют картину наслоения остеоидной ткани на корковое вещество диафизов с определенной клинико-рентгенологической картиной [1,24,33].

Помимо самого факта упражнений уровень МПК зависит от их вида. Так, у подростков и взрослых, занимающихся бегом, ездой на велосипеде и плаванием, часто наблюдалась более низкая МПК по сравнению со спортсменами, занимающимися силовыми видами спорта [33,36]. Согласно систематическому обзору 98 Профилактическая медицина, 2022, т. 25, № 6 Обзоры Reviews 2012 года., наиболее полезными для увеличения костной массы также являлись силовые упражнения [2,12]. В более позднем обзоре, в котором освещалось влияние ежедневных прыжковых упражнений, йоги, ходьбы, силовых упражнений, приседаний и вибрационных нагрузок, отмечено, что силовые нагрузки оказывали наибольшее положительное влияние на МПК [36,38].

В свете изложенных данных нам представляется актуальным выполнение научно- исследовательского проекта, в ходе которого будет дана комплексная оценка факторов спортивной деятельности, определяющих особенности костного метаболизма спортсменов циклических (легкая атлетика) и ситуационных(волейбол) видов спорта, в зависимости от пола, возраста, спортивной классификации и интенсивности нагрузок.

Целью исследования является анализ особенностей остеогенеза у спортсменов циклических и ситуационных видов спорта с учетом росто-половых особенностей, функциональных параметров, биохимических показателей сыворотки крови.

В ходе выполняемой работы планируется

- Изучить показатели костного метаболизма у спортсменов обоего пола в зависимости от цикличности спортивных нагрузок.

- Выявить взаимосвязь биохимических показателей сыворотки крови с цикличностью спортивных нагрузок.

Сравнить показатели костного метаболизма у спортсменов различной цикличности нагрузок в зависимости от пола.

Изучить динамику костного метаболизма на различных этапах спортивной подготовки.

Определить специфические факторы спортивной деятельности, влияющий на костный метаболизм у спортсменов.

В качестве изучаемых явлений планируется исследовать биохимические маркеры общего и костного метаболизма, костной резорбции, результаты тотальных размеров тела, уровня мышечной и жировой массы, морфологические показатели, костный метаболизм, остеогенез, цикличность физических нагрузок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из проведенного анализа литературы очевидно, частая проблема возникновения стрессовых переломов, травм, является большой проблемой в современном спорте, они значительно снижают работоспособность спортсмена и ухудшают его результативность. Длительность реабилитации может составлять 19 недель, что являются критическим пропуском для важных игровых матчей, либо квалифицированных соревнований с присвоением разряда. При этом возможно не достигнуть прежней спортивной формы [38].

Показатели костного ремоделирования позволяют дать оценку скорости и баланса резорбции кости и ее синтеза [39,40], прогноз скорости потери костной массы, а совместно с показателями фосфорно-кальциевого обмена определить направленность процессов адаптации к тренировочной нагрузке [41.42.43], что актуализирует изучение данных показателей для оптимизации программ медицинского наблюдения за состоянием здоровья спортсменов. Таким образом, на данный момент изучение особенностей костного метаболизма спортсменов циклических и ситуационных видов спорта в динамике изменений состояния костной системы является актуальной проблемой для современного спорта высших достижений и программ медицинской реабилитации пациентов с патологией опорно-двигательного аппарат [44].

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Иорданская, Ф.А., Цепкова, Н.К. Фосфор крови: диагностическое и прогностическое значение в мониторинге функционального состояния спортсменов // Вестник спортивной науки. – 2011. – № 4. – С. 30–33.
2. Абрамова, Т.Ф. Лабильные компоненты массы тела – критерии общей физической подготовленности и контроля текущей и долговременной адаптации к тренировоч-

ным нагрузкам. Методические рекомендации /Т.Ф. Абрамова, Т.М. Никитина, Н.И. Кочеткова. – М.:ООО «Скайпринт», 2013. – 132 с.
3. Щекин А.Ф., Журавлева Ю.И., Ярошенко Е.В. Классификация видов спорта. В: Технологии, образование, наука: стратегия прорыва // Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, 6 марта 2020 г. Белгород // ООО Агентство перспективных научных исследований (АПНИ). 2020. С. 50–53.
4. Shchekin A.F., Zhuravleva Yu.I., Yaroshenko E.V. Classification of sports. In: Technologies, education, science: a breakthrough strategy // Collection of scientific papers based on the materials of the International Scientific and Practical Conference, March 6, 2020 Belgorod // LLC Agency for Advanced Scientific Research (APNI). 2020. P. 50-53.
5. Серова Л.К. Психологическая классификация видов спорта // Ученые записки Университета им. П.Ф. Лесгафта. 2018. Т. 1. С. 302–306.
6. Serova L.K. Psychological classification of sports // Scientific notes of the P.F. Lesgaft University. 2018. Vol. 1. P. 302-306
7. Родичкин П.В. Физиологическая характеристика классификаций физических упражнений // Психофармакол. и биол. наркол. 2004. Т. 4. № 1. С. 623–625. Р
8. Rodichkin P.V. Physiological characteristics of classifications of physical exercises // Psychopharmakol. and biol. narcologist 2004. T. 4. № 1. P. 623–625. R
9. Белоцерковский А. Система классификации образовательных программ (опыт США) // Высшее образование в России.– 2007. – № 5. – С. 113-119.
10. Митчелл Дж.Х., Хаскелл В., Снелл П. Классификация видов спорта // Варенье. Колл. Кардиол. 2005. Т. 45. № 8. С.1364–1367. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.015.
11. Mitchell J.H., Haskell V., Snell P. Classification of sports // Jam. Coll. Cardiol. 2005. T. 45. № 8. P.1364–1367.
12. Серопегин И.М., И.М. Серопегин В.М. Волков М.М. Синайский.– М. Физиология человека: Физкультура и спорт, 1979. – 287 с.
13. Давиденко Д.Н. Спортивная физиология // СПб. 1999. С. 89.
14. Davidenko D.N. Sports physiology // St. Petersburg. 1999. P. 89.
15. Матвеева Л.П. Теория и методика физической культуры(введение теорию физической культуры; общая теория и методика физического воспитания). 4-е издание. Москва: Спорт. 2021.
16. Гендельсман А.Б. Физиологические основы методики спортивной тренировки: учебное пособие. Москва: Физкультура и спорт. 1970.
17. Смоленский А.В., Михайлова А.В., Борисова Ю.А., Белоцерковский З.Б., Любина Б.Г., Татаринова А.Ю. Особенности физиологического ремоделирования спортивного сердца // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2015. Т. 6. С. 9-14.
18. Smolensky A.V., Mikhailova A.V., Borisova Yu.A., Belotserkovsky Z.B., Lyubina B.G., Tatarinova A.Yu. Features of physiological remodeling of the sports heart // Therapeutic physical culture and sports medicine. 2015. Vol. 6. P. 9-14.
19. Смоленский А.В., Михайловна А.В. Основные направления развития спортивной кардиологии //Спортивная медицина. Наука и спорт: современные тенденции. №1.2013 г.
20. Шаффлер М.Б., Берр Д.Б. Жесткость компактной кости: влияние пористости и плотности // J. Biomech. 1988. Том. 21. С. 13-16.
21. Schaffler M.B., Burr D.B. Stiffness of compact bone: effects of porosity and density // J. Biomech. 1988. Vol. 21. P. 13-16.

22. Скофилд К.Л., Хехт С. Здоровье костей у спортсменов, занимающихся выносливостью: бегунов, велосипедистов и пловцы// Текущие отчеты спортивной медицины. 2012.Т. 11. № 6. С. 328-334. https:// doi.org/10.1249/JSR.0b013e3182779193
23. Scofield KL., Hecht S. Bone health in endurance athletes: runners, cyclists and swimmers // Current Sports Medicine Reports. 2012.Т. 11. №. 6. P. 328-334.
24. Кляйн-Нуленд Дж., Бакабак Р., Баккер А. Механическая нагрузка и ее влияние костные клетки: роль цитоскелета остеоцитов в поддержании опорно-двигательного аппарата// Европейские клетки и материалы. 2012. Т. 24. С. 278-291. https://doi.org/10.22203/ecm.v024a20
25. Klein-Nulend J., Bakaback R., Bakker A. Mechanical load and its influence bone cells: the role of the osteocyte cytoskeleton in maintaining skeleton // European cells and materials. 2012. Т. 24. P. 278-291.
26. Захарченко, И.В. Адаптация костной ткани спортсменок высокой квалификации к физическим нагрузкам: автореф. дис. ... канд. наук по физическому воспитанию и спорту: 24.00.01 / Захарченко Ирина Васильевна, 2011. С. 24.
27. Судзиловский Ф.В., Корнев М.А. Показатели динамики минерализации скелета как один из средств, врачебного контроля, за состоянием костной системы юных спортсменов // Средства и методы повышения специальной работоспособности и технического мастерства юных и взрослых спортсменов. Рожденный. науч. Тр, ГК.
28. Sudzilovsky F.V., Kornev M.A. Indicators of the dynamics of skeletal mineralization as one of the means of medical monitoring of the state of the skeletal system of young athletes // Means and methods for increasing the special performance and technical skills of young and adult athletes. Born. scientific Tr, GK.
29. Агуадо Э., Паскаретти-Гризон Ф., Гойенвалле Э., Одран М., Чаппард Д. Костная масса и качество костей изменяются из-за гипоактивности курицы. ПЛОС ОДИН. 2015. Т. 10. № 1. e0116763.
30. Aguado E., Pascaretti-Grison F., Goyenvalle E., Audran M., Chappard D. Bone mass and bone quality are altered by hypoactive chicken. PLOS ONE. 2015. Т. 10. №. 1. e0116763.
31. Агуадо Э., Мабийо Дж., Гойенвалле Э., Чаппард Д. Изменение гиподинамии. Качество кости и трабекулярная микроархитектура// Кальцифицированная ткань International. 2017. Т. 100. № 4. С. 332-340.
32. Aguado E. Mabillot J.. Goyenwalle E. Chappard D. Change in physical inactivity. Bone quality and trabecular microarchitecture // Calcified tissue International. 2017. Т. 100. №. 4. P. 332-340.
33. Гомес-Кабельо А., Ара И., Гонсалес-Агуэро А,. Касахус ХА., Висенте-Родригес G. Влияние тренировок на костную массу у пожилых людей: систематический обзор// Спортивная медицина. 2012. Т. 42. № 4. С. 301-325. https://doi.org/10.2165/11597670-000000000-00000
34. Gomez-Cabello A., Ara I., Gonzalez-Aguero A., Casajus HA., Vicente-Rodriguez G. The effect of training on bone mass in older people: a systematic review // Sports Medicine. 2012. Т. 42. №. 4. P. 301-325.
35. Рахманов, Р.С., Сапожникова М.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Разгулин С.А., Берзин И.А. Оценка некоторых биохимических показателей системы энергообеспечения организма при значительных физических нагрузках // Медицинский альманах. 2015. № 1 Т. 36. С. 141–143.
36. Гальченко А.В. Влияние факторов образа жизни на метаболизм костной ткани и риск развития остеопороза//Журнал: Профилактическая медицина. 2022. Т. 25 № 6. С. 96-107 DOI: 10.17116/profmed20222506196

37. Galchenko A.V. The influence of lifestyle factors on bone metabolism and the risk of osteoporosis // Journal: Preventive Medicine. 2022. T.25(6). P. 96 107
38. Сегев Д., Хеллерштейн Д., Дански А. Физическая активность – действительно ли она увеличивается плотность костей у женщин в постменопаузе// Обзор опубликованных статей. Современная наука о старении. 2018. Т. 11. № 1. С. 4-9. https://doi.org /10.2174/1874609810666170918170744
39. Segev D., Hellerstein D., Dansky A., Physical activity - does it really increase bone density in postmenopausal women // Review of published articles. Modern science of aging. 2018. T. 11. №. 1. P. 4-9.
40. Ллойд С.А., Ланг Ч., Чжан Й., Пол Э.М., Лауфенберг Л.Дж., Льюис Г.С., Донахью Х.Дж. Взаимосвязь мышечной атрофии и потери костной массы, вызванной механическими воздействиями, разгрузка: Артрофия мышц и потери кости во время разгрузки// Журнал исследований костей и минералов. 2014.Т.29. № 5. С. 1118-1130. https://doi.org/10.1002/jbmr.2113
41. Lloyd SA, Lang CH, Zhang Y, Paul EM, Laufenberg LJ, Lewis GS, Donahue HJ. The relationship between muscle atrophy and bone loss caused by mechanical stress, unloading: Muscle atrophy and bone loss during unloading // Journal of Bone and Mineral Research. 2014.T.29. №. 5. P. 1118-1130.
42. Тонг Х., Чен Х., Чжан С., Хуан М., Шэнь Х., Сюй Дж., Цзоу Дж. Эффект упражнения по профилактике остеопороза и костного ангиогенеза // БиоМед Интернационал исследований. 2019. https://doi.org/10.1155/2019/8171897
43. Tong X., Chen X., Zhang S., Huang M., Shen X., Xu J., Zou J. The Effect of Exercise on the Prevention of Osteoporosis and Bone Angiogenesis// BioMed Research International. 2019.
44. Юань Ю., Чэнь Х., Чжан Л., У Цз., Го Дж., Цзоу Д., Чен Б., Сунь Цз., Шэнь С., Цзоу Дж. Роль физических упражнений в ремоделировании костей, а также в профилактике и лечении остеопороза// Прогресс биофизики и молекулярной биологии. 2016. Т. 122. № 2. С. 122-130. https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2015.11.005
45. Yuan Y., Chen H., Zhang L., Wu Z., Guo J., Zou D., Chen B., Sun Z., Shen S., Zou J. The role of physical exercise in bone remodeling, as well as in the prevention and treatment of osteoporosis // Progress of biophysics and molecular biology. 2016. T.122. №. 2. P. 122-130
46. Йехья Н., Йеррапурди А., Тобиас Дж., Маргулис СС. МикроРНК модулируют альвеолярные реакция эпителия на циклическое растяжение // БМК Геномика. 2012. Т. 13. С. 154. https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-154
47. Yehya N, Yerrapurdi A, Tobias J, Margulis SS. MicroRNAs modulate the alveolar response of the epithelium to cyclic stretch // BMK Genomics. 2012. T. 13. P. 154.
48. Го Й., Ван Й., Лю Й., Лю Й., Цзэн Ц., Чжао Й., Чжан Х., Чжан Х. МикроРНК-218, микроРНК-191*, микроРНК-3070a и микроРНК-33 реагируют на механическое напряжение, оказываемое на остеобластические клетки// Отчеты о молекулярной медицине.2015. Т. 12. № 2. С. 3033-3038. https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3705
49. Guo Y., Wang Y., Liu Y., Liu Y., Zeng Q., Zhao Y., Zhang H., Zhang H. MicroRNA-218, miR-191*, miR-3070a and miR-33 respond to mechanical stress exerted on osteoblastic cells // Reports on molecular medicine. 2015. T.12. № 2. P.3033-3038.
50. Цзо Б., Чжу Дж., Ли Дж., Ван С., Чжао Икс., Цай Г., Ли З., Пэн Дж., Ван П., Шэнь С., Хуан Ю., Сюй Дж., Чжан Х., Чен Х. МикроРНК-103a действует как механочувствительный элемент, микроРНК для ингибирования костеобразования посредством

нацеливания на Runx2 // Журнал исследований костей и минералов. 2015. Т. 30. №2. С. 330-345. https://doi.org/10.1002/jbmr.2352
51. Zuo B., Zhu J., Li J., Wang S., Zhao X., Cai G., Li Z., Peng J., Wang P., Shen S., Huang Y., Xu J., Zhang X., Chen X. MicroRNA-103a acts as a mechanoresponsive element, microRNA to inhibit bone formation by targeting Runx2 // Journal of Bone and Mineral Research. 2015. Т. 30. № 2. P. 330-345.
52. Сантос А., Баккер А.Д., Зандие-Дулаби Б., Семейнс С.М., Кляйн-Нуленд Дж. Пульсирующий поток жидкости модулирует экспрессию генов белков, участвующих в Wnt. сигнальные пути в остеоцитах// Журнал ортопедических исследований. 2009. Т. 27.№ 10. С. 1280-1287. https://doi.org/10.1002/jor.20888
53. Santos A., Bakker A.D., Zandieh-Dulabi B., Semins S.M., Klein-Nulend J. Pulsatile fluid flow modulates gene expression of proteins involved in Wnt. signaling pathways in osteocytes // Journal of Orthopedic Research. 2009. Т. 27.№ 10. P. 1280-1287.
54. Самойлов, А. С. Анализ физических, генетических и психологических методов профилактики травм опорно-двигательной системы у высоко квалифицированных спортсменов / А. С. Самойлов [и др.] // Спортивная медицина: наука и практика. 2020. Т. 10. № 1. С. 46-57. DOI:10.17238/ISSN2223-2524.2020.1.46.
55. Иорданская, Ф.А., Карполь, Н.В. Значение функциональной подготовки в процессе тренировки высококвалифицированных волейболисток // Теория и практика физической культуры. 1995. № 2. С. 16–21.
56. Ли Э.К., Фрагала М.С., Кавурас С.А., Куин Р.М., Прайор Дж.Л., Каса Д.Дж. Биомаркеры в спорте и физических упражнениях: отслеживание здоровья и производительности, и восстановление у спортсменов // J. Условие прочности. Рез. 2017. Т. 31. № 10. С. 2920–2937.https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002122
57. Lee EK, Fragala MS, Kavouras SA, Queen RM, Pryor JL, Casa DJ. Biomarkers in sport and exercise: Tracking health, performance, and recovery in athletes. J. Condition of Strength. Res. 2017. Т. 31. №. 10. P. 2920–2937.
58. Дембо А.Г. Заболевания и повреждения при занятиях спортом // Л.: Медицина, 1991. С. 336.
59. Dembo A.G. Diseases and injuries during sports // Leningrad: Medicine, 1991. P. 336.
60. Коц Я.М. Спортивная физиология // Л.: Медицина. 1986. С. 256.
61. Kots Ya.M. Sports physiology // L.: Medicine. 1986. P. 256.
62. Родичкин П.В., Голубев В.Н. Некоторые аспекты адаптации двигательной системы спортсменов высокого класса к мышечной деятельности различной направленности. // Вестник Балт. пед. академии. СПб. 2002. Вып. 47. Т. 2. С. 71–76.
63. Rodichkin P.V., Golubev V.N. Some aspects of adaptation of the motor system of high-class athletes to muscular activity of various types. // Vestnik Balt. ped. academy. St. Petersburg 2002. Issue. 47. Т. 2. P. 71–76.
64. Селезнева И.С. Биохимические изменения при занятиях физкультурой и спортом // Екатеринбург: Издательство Уральского университета. 2019.
65. Selezneva I.S. Biochemical changes during exercise physical education and sports // Ekaterinburg: Ural Publishing House university. 2019.
66. Оганов, В.С., Виноградова, О.Л., Дудов, Н.С., Баранова, В.С., Миненков, А.С., Бакулина, А.В., Новиков, В.Е., Кабицкая, С.Е., Москаленко, М.В., Глотов, А.С., Попов, Д.В. О возможной связи остеопатии с биохимическими и генетическими маркерами костного метаболизма у спортсменов после интенсивной физической нагрузки. // Остеопороз и остеопатия. 2008. № 2. С. 2–6.

67. Никулин, Б.А. Биохимические маркеры утомления и восстановления после физической нагрузки // АНО«ВЕРА», Б.А. Никулин. – http://www.vera-lab.ru/files/ File/info/050409_123893283849d89d6611e4c.pdf – 30 с.
68. Алексанянц Г. Д., Гричанова Т. Г., Чернова Т. С. Особенности функционального состояния девушек, занимающихся легкой атлетикой // Современные наукоемкие технологии. 2009. № 12. С. 46.
69. Солопов И. Н., Горбанева Е.П., Чемов В.В. Физиологические основы функциональной подготовки спортсменов // Волгоград: ВГАФК, 2010. С. 346.
70. Солопов И.Н., Фоменко И.А., Медведев Д.В., Балуева В.А. Значение различных параметров функциональной подготовленности для обеспечения физической работоспособности спортсменок разной специализации // Фундаментальные исследования . 2014. Т. 7. № 6. С. 1423-1427.
71. Макарова Г. А., Якобашвили В. А., Алексанянц Г. Д., Локтев С. А. О принципах оценки медико-биологических критериев функционального состояния организма спортсменов // Теория и практика физической культуры. 1991. № 12. С. 8-10.

СЕРВИС ДЛЯ ПОИСКА МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ «MEDVERSE»

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Мугизов А.М.1

1. Студент 6-ого курса лечебного факультета.

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина является одной из наиболее динамично развивающихся областей науки. Каждый день в мире проводится огромное количество исследований, направленных на поиск новых методов лечения, диагностики и профилактики различных заболеваний (Приложение 1). В последующем соответствующие труды деятельности публикуются в научных изданиях и обсуждаются на различного уровня мероприятиях, в том числе на конференциях, конгрессах, форумах и т.д.

С увеличением количества и разнообразия таких мероприятий их становится все сложнее отслеживать, к тому же не все из них входят в программу непрерывного медицинского и фармацевтического образования, а значит отсутствуют на портале НМФО, предназначенном для врачей той или иной специальности. Что касаемо студентов, аспирантов и молодых ученых, которые лишены возможности регистрация на данном портале, то им приходиться искать информацию о предстоящих событиях на просторах всего интернета.

Также немаловажным считается тот аспект, что региональные мероприятия, в отличие от международного и всероссийского уровня, имеют меньше перспектив и средств для привлечения к себе внимания, хотя являются куда более доступным и весьма эффективным ресурсом для большой массы специалистов в области здравоохранения. Это также связано с тем, что для реализации такого рода проекта не требуются существенные материальные и финансовые затраты, в том числе на оплату проживания и питания при поездке в другие города.

Именно поэтому сейчас особенно актуальным становится создание единой централизованной системы медицинских мероприятий. Такой онлайн-ресурс может служить основной платформой, где врачи, исследователи и другие специалисты могут быстро и в доступной форме находить информацию о будущих семинарах, симпозиумах и других медицинских событиях.

Агрегатор медицинских мероприятий предлагает ряд преимуществ. Во-первых, он помогает сэкономить время и усилия, которые обычно тратятся на поиск и сортировку информации. С помощью него можно легко найти интересующие встречи, просмотреть их описание, даты и места проведения, а также зарегистрироваться на участие.

Во-вторых, агрегатор медицинских мероприятий способствует расширению профессиональных контактов и сетей. Посещение конференций и семинаров позволяет врачам и исследователям встретиться с коллегами, обменяться опытом и идеями, а также установить новые связи. Агрегатор может предоставить возможность найти мероприятия, на которых будут присутствовать интересующие специалисты и эксперты.

Цель проекта: создание единого централизованного ресурса, включающего в себя мероприятия различного уровня (от регионального до международного), охватывающие многие

разделы медицинской науки, в том числе фундаментальную, клиническую и цифровую медицину.

Задачи проекта:

1. Создать сайт-агрегатор медицинских мероприятий, представляющий из себя поисковик с определенным набором фильтров и инструментами сортировки.
2. Создать базу данных источников предстоящих событий, в которую будут включены группы и научные сообщества в социальных сетях, ассоциации специалистов, научные региональные общества молодых ученых.
3. Разместить веб-сайт в общедоступную сеть Интернет.
4. Проинформировать общественность о наличии агрегатора медицинских мероприятий при помощи оптимизации поисковых систем, социальных сетей и рекламных кампаний.

На момент подачи заявки на участие проект находиться на стадии создания и разработки сайта. Выполненная работа включает себя:

- регистрацию собственного домена med-verse.ru;
- наличие хостинга для размещения файлов сайта на сервере;
- настроена система DNS;
- для обеспечения безопасности пользования сайтом был приобретен SSL-сертификат;
- разработан визуал и функционал сайта со всеми необходимым фильтрами.

Сайт представляет из себя двухстраничный ресурс: главная страница (Приложение 2) и собственного сам поисковик (Приложение 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

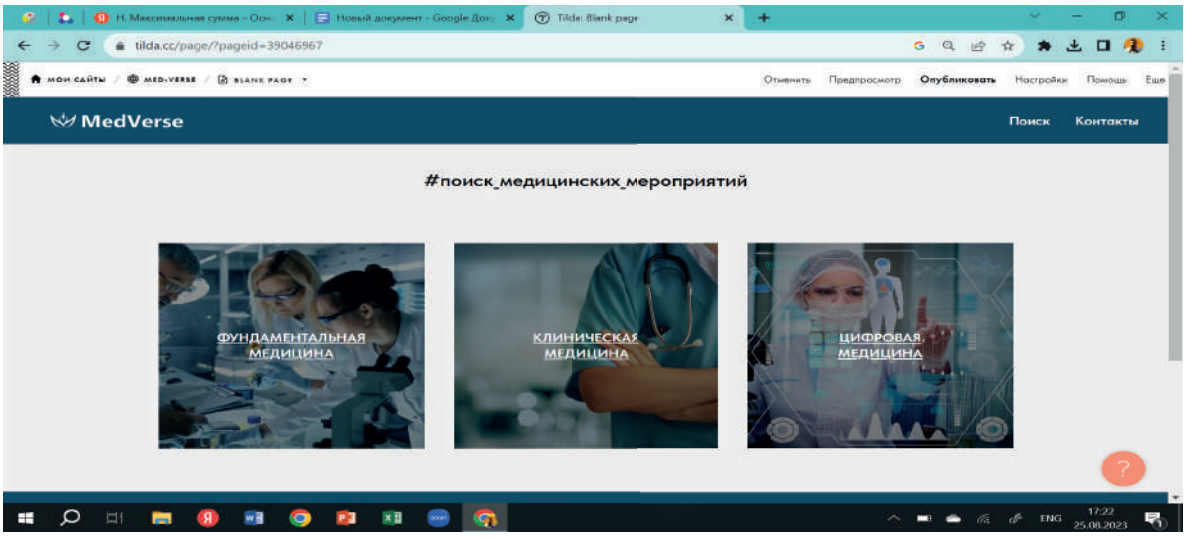
В целом создание агрегатора медицинских мероприятий является важным шагом в улучшении доступности и эффективности обмена медицинскими знаниями. Такая платформа помогает собрать разрозненную информацию в одном месте, упростить процесс поиска и выбора мероприятий, а также способствует развитию профессиональных контактов. Благодаря агрегатору медицинских мероприятий специалисты получают больше возможностей для обучения, обмена опытом и прогрессивного развития в своей области.

Приложение 1.



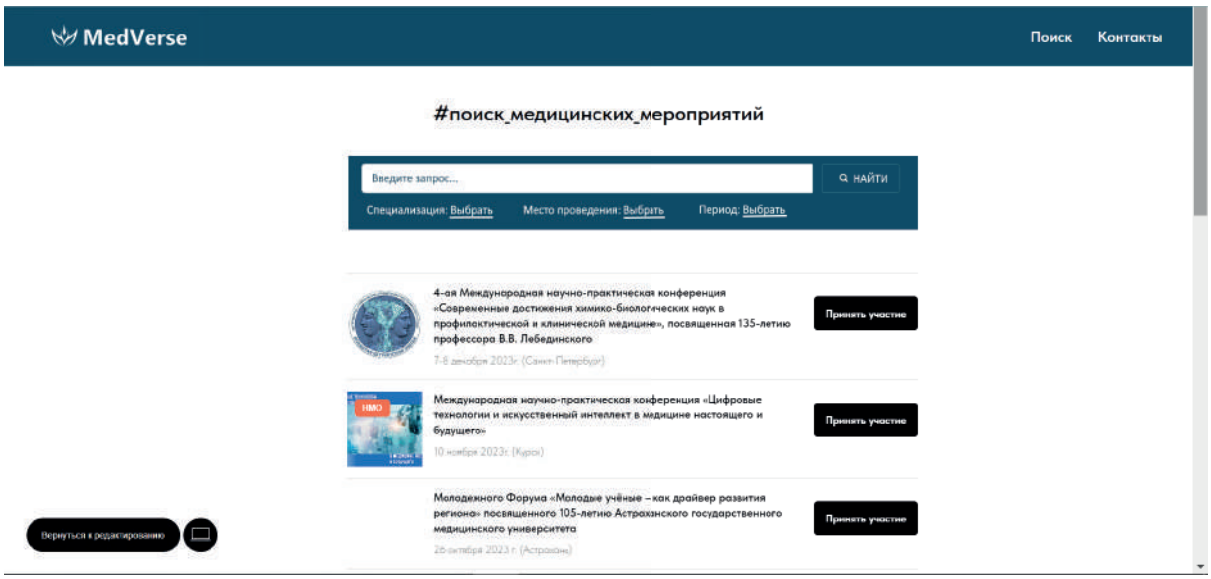
График динамики роста числа публикаций согласно данным eLIBRARY.

Приложение 2.



Главная страница сайта «MedVerse».

Приложение 3.



Страница поисковика сайта «MedVerse».

ВОРОНЕЖ – ГОРОД ЗДОРОВЬЯ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Нехаенко Н.Е.[1], Петрова Т.Н.[2], Федорцов А.А., Деряева А.Г., Толбин А.А.

1. Заместитель министра здравоохранения Воронежской области, заведующая кафедрой управления в здравоохранении ВГМУ им. Н.Н. Бурденко;

2. Проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующая кафедрой медицинской профилактики ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проекта. Проект «Воронеж – Город Здоровья» направлен на повышение здоровья населения через улучшение информированности о профилактике ХНИЗ, пропаганду ЗОЖ и вовлечение граждан в активный образ жизни. Это соответствует задачам, выдвинутым в Послании Президента РФ, по укреплению здоровья населения и предотвращению распространения хронических неинфекционных заболеваний. Кроме того, в Послании Президента отмечалось, что для улучшения качества медицинской помощи необходимо повышение квалификации медицинских работников и совершенствование методов диагностики и лечения. В рамках проекта «Воронеж – Город Здоровья» предусмотрено проведение скрининговых мероприятий на предмет наличия факторов риска и проявлений ХНИЗ, а также групповая работа с людьми в зависимости от их группы риска. Таким образом, проект также способствует повышению эффективности первичной и вторичной профилактики ХНИЗ и улучшению качества медицинской помощи. В целом, проект «Воронеж – Город Здоровья» соответствует актуальным задачам, выдвинутым в Послании Президента Российской Федерации Федеральному Собранию Российской Федерации, и является важным шагом в реализации государственной политики в области здравоохранения и укрепления здоровья населения.

Проект «Воронеж – Город Здоровья» напрямую связан с одной из целей, указанных в Указе президента Российской Федерации от 21 июля 2020 года № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» – повышение продолжительности здоровой жизни населения. Проект ставит перед собой задачу создания инфраструктуры и условий для здорового образа жизни жителей города, что может способствовать увеличению продолжительности их жизни. Кроме того, проект также относится к другим целям указа с помощью цифровизации самой реализации проект, таким как «обеспечение экологической безопасности и повышение качества жизни граждан», «развитие научно-технологического потенциала страны» и «развитие инфраструктуры и обеспечение доступности услуг населению».

- Проект «Воронеж – Город Здоровья» направлен на решение проблемы повышения уровня здоровья населения и соответствует ряду стратегических документов социально-экономического развития Российской Федерации. Например, он соответствует следующим документам:
- Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации до 2025 года (утверждена распоряжением Правительства РФ от 25.04.2014 № 794-р). В соответствии со

стратегией, одной из основных задач здравоохранения является улучшение здоровья населения. Проект «Воронеж – Город Здоровья» направлен на решение этой задачи.

- Национальных целей развития Российской Федерации на период до 2030 года (утверждены Указом Президента РФ от 21.07.2020 № 474). В разделе «Здравоохранение и демографическая политика» данного документа указано, что необходимо повышать качество и доступность медицинской помощи, а также содействовать формированию здорового образа жизни населения. Проект «Воронеж – Город Здоровья» направлен на решение этих задач.

Стратегии социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 года (утверждена распоряжением Правительства РФ от 17.11.2021 № 3059-р). В данной стратегии также указывается на необходимость повышения уровня здоровья населения, а также на необходимость развития здравоохранения и формирования здорового образа жизни.

Одним из стратегических документов социально-экономического развития города Воронежа является «Стратегия социально-экономического развития города Воронежа до 2035 года», утвержденная решением Совета депутатов города Воронежа от 22 декабря 2020 года (пункт 1.2.3. раздела 1 «Основные положения стратегии»). Проект «Воронеж – Город Здоровья» направлен на решение проблемы улучшения здоровья жителей города Воронежа и создания благоприятной среды для поддержания здорового образа жизни. В этом контексте проект соответствует целям и задачам «Стратегии социально-экономического развития города Воронежа до 2035 года», в частности, цели «Формирование комфортной городской среды и повышение уровня благосостояния населения» (раздел 1.2) и задаче «Улучшение качества жизни жителей города» (раздел 1.3).

Социальная значимость проекта. Ежегодно отмечается увеличение заболеваемости ХНИЗ, что связано с воздействием на организм неблагоприятных факторов внешней среды, излишним физическим и эмоциональным напряжением, а также увеличением продолжительности жизни населения в РФ. Исходя из этого следует повысить приверженность населения к ЗОЖ, а также повысить их информированность в вопросах самодиагностики, медицинской диагностики и профилактики ХНИЗ. Также, в данный момент, идет реализация Национального проекта «Здравоохранение» и входящих в него Федеральных проектов «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и «Борьба с онкологическими заболеваниями», одним из ключевых аспектов которых является увеличение охвата населения профилактическими медицинскими осмотрами и диспансеризацией. Решению вышеописанных вопросов будет способствовать данный проект, что позволит повысить эффективность реализуемой политики государства и муниципалитета г. Воронеж.

Новизна проекта. Комплексный подход к решению проблемы улучшения здоровья населения, который включает в себя различные аспекты, такие как физическая активность, правильное питание, профилактика заболеваний, психологическое благополучие и др. Использование информационных технологий и современных методов анализа данных для оценки состояния здоровья населения, выявления проблемных зон и определения эффективности предпринимаемых мер поможет как обеспечить научный подход к уже применяемым методам профилактике, так и выделить новые, более эффективные и технологичные. Разработка комплексной программы мероприятий по улучшению здоровья населения города, учитывающей местные условия и потребности жителей. Активное взаимодействие с населением города, в том числе с привлечением общественных организаций и медицинских учреждений, для достижения общей цели – повышения уровня здоровья жителей города. Таким образом, проект «Воронеж – Город Здоровья» может быть оценен как инновационный и новаторский в своем подходе к решению проблемы улучшения здоровья населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожидаемые результаты – количественные показатели: 200 человек участников проекта, прошедших курс обучения и лекций о здоровье, профилактике заболеваний. Также примерно 5 тысяч человек посетили основные мероприятия по ЗОЖ и профилактике заболеваний.

Ожидаемые результаты – качественные показатели:

- Увеличение уровня осведомленности населения о здоровом образе жизни и профилактике заболеваний.
- Создание благоприятной среды для здорового образа жизни, включая улучшение качества воздуха и воды, улучшение условий для физической активности, создание зеленых зон и т.д.
- Улучшение качества жизни жителей города, включая уменьшение количества заболеваний, увеличение продолжительности жизни, уменьшение количества инвалидов и т.д.
- Повышения доверия пациентов к врачам, за счет более тесного и неформального общения в группах.
- Развитие в регионе условий для исследовательской деятельности в сфере здравоохранения.
- Научное обоснование эффективности применяемых методов профилактики и внедрение новых, более эффективных и технологичных.

Система контроля качества и результативности реализации проекта:

- Оценка начального состояния здоровья населения участников, сбор базовых данных (анкетирование) по состоянию здоровья, образу жизни и медицинским показателям.
- Оценка эффективности внедрения системы «Воронеж – Город Здоровья» с использованием данных, полученных на первом этапе.
- Регулярная мониторинговая оценка качества и результативности реализации проекта, проводимая командой проекта и включающая в себя сбор данных и анализ результатов.
- Систематический анализ эффективности внедренных мероприятий, корректировка стратегии и тактики проекта, если это необходимо.
- Консультации специалистов в области здравоохранения, научных и медицинских экспертов по вопросам качества и результативности проекта.
- Публичное обсуждение результатов проекта и проведение анализа общественного мнения о качестве и эффективности внедрения системы «Воронеж – Город Здоровья».
- Оценка экономической эффективности проекта, включая анализ затрат на реализацию проекта и его результаты.

Возможность тиражирования проекта в других субъектах Российской Федерации или на международном уровне:

- Проект «Воронеж – Город Здоровья» может быть тиражирован в других регионах Российской Федерации и за ее пределами. Концепция здорового образа жизни является универсальной и актуальной для людей во всем мире. Многие страны и регионы также сталкиваются с проблемами недостаточной физической активности, неправильного питания и других причин, влияющих на здоровье населения. Поэтому, концепция «Воронеж – Город Здоровья» может быть успешно реализована в других городах и странах, с учетом специфики местных общественных мест и возможных баз для проведения проекта.

- Адаптация цифровой части возможна с помощью замены языковой базы. Проект адаптирован под мировые стандарты оказания помощи.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и соавт. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в российской федерации. национальное руководство 2022 // КВТиП. 2022. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-hronicheskih-neinfektsionnyh-zabolevaniy-v-rossiyskoy-federatsii-natsionalnoe-rukovodstvo-2022 (дата обращения: 31.10.2023).
2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями) https://base.garant.ru/12191967.
3. Приказ Минздрава РФ от 29 октября 2020 № 1177н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний организации и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях». http://publication.pravo.gov.ru/Document/ View/0001202012030043.
4. Об утверждении Стратегии социально-экономического развития городского округа город Воронеж на период до 2035 года от 19 декабря 2018 - docs.cntd.ru. (n.d.). https://docs.cntd.ru/document/550311726
5. Роль диспансеризации в профилактике и выявлении злокачественных новообразований / А. Д. Каприн, Л. М. Александрова, В. В. Старинский [и др.] // Заместитель главного врача. – 2014. – № 9(100). – С. 14-23. – EDN SMFCTD.
6. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований // Успехи молекулярной онкологии. 2017. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy (дата обращения: 31.10.2023).
7. Мошуров, И. П. Организационные резервы вторичной профилактики рака в снижении смертности от злокачественных новообразований / И. П. Мошуров, Б. Б. Кравец, А. А. Середа // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 60, № 5.2. – С. 269-277. – EDN RBNWQP.
8. Деряева, А. Г. Применение в медицинских организациях цифровых технологий с целью прогнозирования развития нарушений репродуктивной системы у женщин, проживающих на промышленной территории / А. Г. Деряева, В. П. Косолапов, О. Г. Деряева // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 5-2. – С. 76-77. – EDN ROHGTT.
9. Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю.А. и др. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в Российской популяции (по результатам исследо- 49. вания ЭССЕ-РФ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(4):59-67. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-59-67.
10. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. Факторы, влияющие на смертность от ССЗ в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(1):4-9.

«ЮБИЛЕЙНЫЙ САНБЮЛЛЕТЕНЬ. 320 СПБ»

Организация: Автономная научная некоммерческая организация высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

Проектная команда: Сагинбаев У.Р.[1]

1. Старший научный сотрудник, кандидат биологических наук

ВВЕДЕНИЕ

В век информационных технологий сохранение идеального зрения остается крайне актуальной задачей. Снижение остроты зрения не только ухудшает качество жизни, но также может привести к инвалидности [1]. К основным причинам нарушения зрения относятся близорукость, глаукома и катаракта [5]. Так, около 50% населения России страдают миопией (близорукостью), а на глаукому и катаракту приходятся 25% и 50% случаев слепоты соответственно [3]. Близорукость считается «школьным заболеванием», поскольку в школьные годы данная болезнь начинает проявляться и прогрессировать. Несмотря на то, что глаукома и катаракта традиционно считаются возраст-ассоциированной патологией, в последние годы отмечается «омоложение» данных групп заболеваний [14]. Данные обстоятельства показывают актуальность раскрываемой проблемы среди молодежи.

Между тем, выполнение достаточно простых правил и своевременная диагностика позволяют предупредить как развитие самого заболевания, так и его осложнений [4]. Наиболее эффективным способом преподнесения важности соблюдения канонов гигиены зрения представляются наглядные материалы в виде фотографий, изображенных с искажениями, присущими пагубным последствиям запущенной патологии зрения [2].

В 2023 году город Санкт-Петербург отмечает 320-летний юбилей. В память о знаменательном событии в городе проводится целый ряд выставок, акций, конференций и иных публичных мероприятий. Грандиозное событие стало бы замечательной площадкой для санитарно-просветительной деятельности среди населения. В рамках настоящего проекта были подготовлены оригинальные санбюллетени (медицинские постеры), снабженные помимо важной памятки по сохранению и укреплению зрения также изображениями знаковых мест Северной столицы, выполненными с определенными искажениями (присущими близорукости, глаукоме и катаракте).

В основу проекта положены два принципа – коллаборация и междисциплинарный подход. Коллаборационный подход (сотрудничество) реализации медицинских проектов характеризуется достаточной новизной, поскольку данный принцип работает аналогично нейронным сетям и позволяет охватить более широкую аудиторию полезной профилактической информацией. Для возможности распространения здоровьесберегающих сведений среди разнообразной аудитории, а также ради гармоничной совместной работы проекта «Юбилейный санбюллетень. 320 СПб» с иными проектами в рамках коллаборации, разработан другой принцип – междисциплинарности. Так, в художественных выставках применены санбюллетени, включающие в том числе аспекты изобразительного искусства; в исторических – санбюллетени с памятниками архитектуры и т.п. Вышеописанные основополагающие подходы настоящего проекта позволяют интегрировать основы первичной и вторичной профилактики практиче-

ски во все аспекты нашей деятельности, причем подобное внедрение осуществляется равномерно, без навязчивости. Данное свойство проекта коррелирует с основными принципами современного здравоохранения – превентивности и партисипативности.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель проекта.

Основной целью проекта явилось сохранение отличного зрения путем первичной и вторичной профилактики.

Задачи проекта.

1. Наглядно продемонстрировать негативные последствия наиболее распространенных офтальмологических заболеваний (близорукость, глаукома, катаракта).
2. Доступно преподнести зрителю простые правила по сохранению зрения в увлекательной, ненавязчивой форме в виде расширения не только «здоровьесберегающего», но и культурно-исторического кругозора.
3. Приобщить зрителя к истории и культуре Санкт-Петербурга (как дополнительный компонент проекта – «увлекательный компонент»).

Методы реализации проекта.

1. Фотографирование знаковых мест Санкт-Петербурга и редактирование изображений с учетом особенностей симптомов наиболее распространенных офтальмологических заболеваний (близорукость, глаукома, катаракта).
2. Составление постера с применением адаптированных изображений («норма- близорукость, глаукома, катаракта»), снабжение постера памяткой по сохранению зрения, краткой исторической информацией об изображенном объекте.
3. Размещение постеров в общественно доступных местах: пассивное преподнесение информации (экспозиция в рамках выставок, проектов, конференций, проводимых в Санкт-Петербурге), активное преподнесение информации (беседа с аудиторией с использованием постеров – в рамках мероприятий «Территория здоровья», «Ночь музеев»).

Описание проекта.

Современная концепция здравоохранения предполагает, что граждане должны иметь доступ к точному диагнозу в тот момент заболевания, когда это может принести им наибольшую пользу [7]. Выявление заболевания в указанный период называется «своевременная диагностика». Своевременная диагностика есть вторичная профилактика. Например, доступные в настоящее время методы лечения не способны полностью устранить глаукоматозные повреждения зрительного аппарата, однако ранняя диагностика может предотвратить прогрессирование патологии [14].

По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, здоровье во многом зависит от образа жизни человека, обусловленного прежде всего поведенческими факторами. Для формирования оптимального образа жизни необходимо четко понимать состояние своего здоровья. Например, в перекрестном исследовании, проведенном китайскими специалистами, отмечается, что около 60% населения не были осведомлены о наличии у них сахарного диабета [13]. В другом исследовании отмечается, что 75% сельских жителей Индии не знают о своем гипертоническом статусе [6].

По оценкам специалистов, здоровье человека во многом зависит от поведения самого индивида. Важное место занимает своевременное выявление патологии на ранней стадии. Так, показано, что ранняя диагностика глаукомы и катаракты способна предотвратить наступление слепоты. Ранняя диагностика описанных заболеваний напрямую зависит от осведомленности населения.

Между тем, ранняя диагностика заболевания проводится при профилактических медицинских осмотрах, когда пациент еще не предъявляет жалобы и заболевание не имеет клинической симптоматики («донозологическая диагностика»). Возможность проведения профилактического скрининга во многом зависит от самого индивида, от его осведомленности о рисках и последствиях заболеваний.

В целях повышения осведомленности населения о здоровом образе жизни, о факторах риска, о важности своевременной диагностики заболевания разработан ряд стратегий, включающий различные методы и средства. К средствам гигиенического воспитания и обучения относятся устно-речевые (радиовещание), письменно-речевые (газета, журнал), изобразительные (плакат, постер), изобразительно-речевые (телевидение), предметные (муляжи), технические [2]. Необходимость широкого спектра методов оповещения населения обусловлена разнородностью граждан в плане возраста, пола, уровня грамотности, круга интересов и так далее. Например, американские исследователи отмечают, что женщины в 1,4 раза чаще мужчин обращаются за медицинской помощью из-за неспецифического психологического расстройства [10]. Кроме того, экспертами отмечается важность индивидуального подхода в определении и оценке качества жизни, связанного со здоровьем, с учетом культурных особенностей [12]. Информирование населения различными способами направлено на охват как можно более широкой аудитории. Например, включение в учебную программу образовательных организаций курса отказа от табакокурения способно существенно сократить заболеваемость раком полости рта [8].

Информационные сообщения для населения желательно сопровождать визуальными образами [11]. Преподнесение информации посредством картинок является одним из самых древних и используется уже тысячи лет [9]. В то же время данный способ информирования населения представляется наиболее усвояемым и запоминающимся. На мой взгляд, особо запоминающимся свойством обладают изображения конкретных объектов. В качестве примера хочу привести свой авторский квадриптих (серию из четырех картин) «Medicina ars nobilissima» (лат. «Медицина – величайшее из искусств»), который посвящен наиболее распространенным офтальмологическим заболеваниям: близорукости, глаукоме и катаракте.

Несмотря на просветительную цель моих картин, необходимо помнить, что это не агитационный плакат, а произведение искусства. Картины должны характеризоваться определенным мастерством выполнения. Сюжет должен быть хорошо детализирован, выполнен в естественных красках. Художественное произведение должно быть привлекательным для зрителя. Хотя рисунки не должны быть навязчивыми, но, в то же время, сюжет должен быть запоминающимся.

В основу сюжета положено историческое здание научной библиотеки Института экспериментальной медицины, построенное в 1911-1913 годах. Свой выбор я обосновываю целым рядом причин. Во-первых, архитектурные изображения имеют нейтральный статус в большинстве религий и культур. Кроме того, насколько мне известно, данное сооружение прежде в картинах не изображалось, следовательно, созданный квадриптих будет обладать определенными преимуществами.

Во-вторых, здание научной библиотеки Императорского института экспериментальной медицины имеет высокую историческую и культурную ценность. В-третьих, здание библиотеки возведено в стиле модерн и снабжено роскошным майоликовым порталом с большим количеством ярких, красочных деталей на достаточно однородном контрастном сером фоне самого здания.

И, наконец, в-четвертых, в 2023 году Санкт-Петербург отмечает 320-летний юбилей. Юбилей сопровождается множеством массовых мероприятий, включая выставку художественных работ. Так, в прошлом году праздничные мероприятия, посвященные Дню города, посетило огромное количество не только горожан, но и гостей Северной столицы.

Рисунки выполнены гуашью в сочетании с акварелью, отдельные элементы выполнены карандашом. В качестве полотна использована бумага повышенной плотности. Применена различная техника рисования: лессировка, подводка, затенение, осветление, тонирование. Готовое изображение покрыто специальным защитным лаком.

Изначально для всех четырех рисунков было подготовлено практически идентичное (насколько это возможно) исходное изображение. Это крайне важно, поскольку разница между рисунками должна быть связана только с проявлением конкретного заболевания.

Специфика каждого рисунка выполнялась с использованием определенной техники. Так, для изображения суженного поля зрения при глаукоме применялись затенение и маскировка основного изображения. Для изображения равномерного затуманивания при катаракте применялась техника послойного полупрозрачного тонирования (на первый слой лака простым карандашом выполняется растушевка с последующим растиранием сухим ватным тампоном, затем наносится второй слой лака для фиксации тонировки). При изображении нечетких очертаний предмета (как при близорукости) применялась техника «размывания границ водой».

Сюжет для рисунка выбран яркий и красочный, с большим количеством деталей. В то же время рисунок практически не содержит теней, что повышает контрастность между рисунками. Контрастность между рисунками крайне важна для понимания зрителем пагубных последствий заболеваний. Кроме того, важны названия картин. Первая картина (без патологии) называется «Императорский институт экспериментальной медицины. Майоликовый портал», вторая – «Туннель глаукомы», третья – «Туманность катаракты», четвертая – «Через призму близорукости». Названия картин также носят нейтральный характер. В названиях фигурирует не пациент (что более этично), а название конкретной глазной патологии.

Художественное искусство имеет огромный потенциал в плане сбережения здоровья населения. Вышеописанный концепт ярко демонстрирует весомый вклад искусства в оздоровлении человечества. Преподнесение медицинской информации с помощью изобразительного искусства имеет определенные преимущества: «высокая усвояемость информации», «эффект запоминания», «нацеленность на широкую аудиторию». Кроме того, художественные произведения кажутся более привлекательным объектом для созерцания по сравнению с традиционными медицинскими информационными стендами. «Здоровьесберегающие картины» могут также экспонироваться в художественных выставках с большим количеством посетителей. Следовательно, художественные выставки будут способствовать увеличению охвата населения полезной медицинской информацией.

Между тем в научной среде встречаются опасения, что визуальный сюжет может отвлекать внимание от медицинского сообщения [9]. Данное ограничение можно обойти посредством минимизации и четкой структуризации как основного, так и второстепенного информационного материала. Например, к юбилею города Санкт-Петербурга мной были разработаны оригинальные «юбилейные санбюллетени», посвященные профилактике наиболее распространенных офтальмологических заболеваний. Данные санбюллетени включают три основные части: 1) памятка о гигиене зрения; 2) сведения об изображенном объекте; 3) интегративные изображения с искажениями. В памятке о гигиене зрения построчно перечислены тезисы о правилах сохранения и укрепления здоровья глаз. Интегративные изображения с искажениями представляют собой оригинальные фотографии знаковых мест Санкт-Петербурга, изображенных с искажениями, присущими для офтальмологических заболеваний. Сведения об изображенном объекте – краткая подпись к фотографиям в формате «Название объекта. Год

постройки. Имя архитектора/скульптора». Лаконичный вариант изложения текстовой части «юбилейного санбюллетеня» позволяет избежать отвлечения внимания читателя от медицинского сообщения, но при этом привлекает внимание посетителя к самому стенду за счет увлекательной формы изложения и междисциплинарного подхода. Возникает отличный конструктивный симбиоз изобразительного искусства, истории и общественного здравоохранения.

Формат медицинских постеров должен быть оптимального размера, чтобы информация была читабельна на достаточном расстоянии (в рамках проекта применялся формат А1). Оформление санбюллетеней выполнено с учетом принципов санитарно-просветительной работы: изображения четкие, яркие, привлекательные; текст лаконичен, четко структурирован, доступен для широкой аудитории.

Юбилейные санбюллетени сами по себе несут полезную информацию, освоение которой происходит путем прочтения и ознакомления непосредственно целевой аудиторией. Подобное преподнесение информации относится к пассивному и подходит для группы популяции с определенным темпераментом и характером (например, интроверты). В современных реалиях с избыточным количеством навязчивой рекламы вышеописанный формат преподнесения информации крайне важен. Именно подобный вариант передачи информации положен в основу нашего проекта. Медицинские постеры размещены в стенах целого ряда поликлиник Санкт-Петербурга, на полях художественных выставок, научных и научно-практических конференций. Иными словами, гражданин, увлекающийся деятельностью, мало связанной с медициной и здравоохранением, получает полезную для здоровья информацию. Данный аспект крайне важен, поскольку лица, активно участвующие в акциях, викторинах, посвященных здоровому образу жизни, как правило, достаточно осведомлены медицинской информацией.

В то же время, в рамках проекта «Юбилейный санбюллетень. 320 СПб» предусмотрен ряд семинаров с активной передачей информации с применением оригинальных медицинских постеров: проведение бесед, чтение лекций. В качестве примера можно привести акцию «Ночь музеев», проведенную в Музее гигиены Санкт-Петербурга. Подобный формат преподнесения здоровьесберегающих сведений подходит для определенной категории людей – экстравертов. В данном случае в качестве количественной оценки эффективности выполненных мероприятий могут служить результаты анкетирования («до» – «после»).

Осведомленность населения о здоровом образе жизни, факторах риска и важности ранней диагностики заболеваний остается ведущим фактором сохранения здоровья человечества. Разработаны разнообразные стратегии медицинского информирования граждан, среди которых лидирующие позиции занимают визуальные образы. Одним из наиболее доступных, усвояемых и запоминающихся свойств обладают изображения конкретных объектов, снабженных краткой текстовой частью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проект «Юбилейный санбюллетень. 320 СПб» приурочен юбилею Санкт-Петербурга и посвящен предупреждению заболеваний органов зрения. В основе проекта – санбюллетени (медицинские постеры), снабженные важной памяткой по сохранению отличного зрения. Особенностью данных постеров являются изображения знаковых мест Северной столицы, но выполненные с искажениями, присущими наиболее распространенным офтальмологическим заболеваниям (близорукость, глаукома и катаракта). Подобное наглядное преподнесение зрителю пагубных последствий запущенной патологии представляется более эффективным в плане первичной и вторичной профилактики. Кроме того, фотографии снабжены краткой справочной информацией об изображенном объекте. Данный аспект позволит приобщить как жителей, так и гостей Санкт-Петербурга к истории нашего любимого города.

Основополагающие подходы настоящего проекта (коллаборация (сотрудничество) и междисциплинарность) позволяют интегрировать основы первичной и вторичной профилактики практически во все аспекты нашей деятельности, причем подобное внедрение осуществляется равномерно, без навязчивости. Данное свойство проекта коррелирует с основными принципами современного здравоохранения – превентивности и партисипативности.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Меметов, С.С. Медико-социальные проблемы долгожителей на современном этапе / С.С. Меметов, Н.П. Шаркунов // Успехи геронтологии. – 2019. - № 4(32). – С. 664-667.
2. Мельниченко, П.И. Общая гигиена, социально-гигиенический мониторинг: руководство / П.И. Мельниченко и др. – М.: Практическая медицина, 2014. – 332 с.
3. Пузин, С.Н. Инвалидность граждан пожилого возраста вследствие гипертонической болезни в Российской Федерации / С.Н. Пузин, М.Г. Назарян, О.Ю. Верташ // Успехи геронтологии. – 2019. - №4 (32). – С. 599-601.
4. Чупров, А.Д. Сравнительный анализ стоимостных затрат при проведении лазерной селективной трабекулопластики и консервативном лечении пациентов с ПОУГ / А.Д. Чупров, В.Н. Канюков, О.В. Кадникова, А.К. Екимов // Офтальмология. – 2018. - № 15 (1). – С. 225-230.
5. Шурыгина, Н.М. Разработка способа ранней дифференциальной диагностики глауком / Н.М. Шурыгина, И.С. Белецкая, О.В. Галкина, Е.О. Богданова // Клинико-лабораторный консилиум. – 2015. - № 1-2(51). – С. 55.
6. Anchala, R. Hypertension in India: a systematic review and meta-analysis of prevalence, awareness, and control of hypertension / Anchala R., Kannuri N.K., Pant H., et al. // J. Hypertens. - 2014. – N 32(6). – P. 1170-1177.
7. Brooker, D. Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: Alzheimer`s Cooperative Valuation in Europe recommendations / Brooker D., Fontaine J.L., Evans S., Bray J., Saad K. // Geriatric Psychiatry. - 2014. – N 7. – P. 682-693.
8. Davis, J.M. Education of tobacco use prevention and cessation for dental professionals – a paradigm shift / Davis J.M., Ramseier C.A., Mattheos N., et al. // Int. Dent. J. – 2010. - N 60(1). – P. 60-72.
9. Hinyard, L.J. Using Narrative Communication as a Tool for Health Behavior Change: A Conceptual, Theoretical, and Empirical Overview / Hinyard L.J., Kreuter M.W. // Health Education & Behavior. - 2007. – N 34(5). – P.777-792.
10. Lucero, J.E. Mental Health Risk Among Members of the Millenial Population Cohort: A concern for Public Health / Lucero J.E., Emerson A.D., Bowser T., Koch B. // Am. J. Health Promot. - 2021. – N 35(2). – P. 266-270.
11. Niederdeppe, J. Message design strategies to raise public awareness of social determinants of health and population health disparities / Niederdeppe J., Bu Q.L., Borah P., Kindig D.A., Robert S.A. // Milbank Q. - 2008. – N 86(3). – P. 481-513.
12. Stewart, A.L. Health-related quality-of-life assessments in diverse population groups in the United States. / Stewart A.L., Napoles-Springer A. // Med. Care. - 2000. – N 38(9). – P. 102-124.
13. Wang, Q. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes mellitus among middle-aged and elderly people in a rural Chinese population: A cross-sectional study / Wang Q., Zhang X., Li F., et al. // PLoS One. - 2018. – N 13(6). – P. e0198343.
14. Zhao, Y. Epidemiology and clinical characteristics of patients with glaucoma: Analysis of hospital data between 2003 and 2012 / Y. Zhao, J.L. Fu, Y.L. Li // Indian J. Ophtalmol. – 2015. – N 63(11). – P. 825-831.

МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН С ОПУХОЛЬЮ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ОТ УСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ДО ПОЛНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Организация: Государственное автономное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Проектная команда: Саевец В.В.[1], Быковская К.В., Кузьмин Н.К., Маслова К.С., Самодуров С.И., Стуков О.Е., Ярина Л.В.

1. Кандидат медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В программной статье «Строительство справедливости. Социальная политика для России» Президент Российской федерации (РФ) В.В. Путин отмечает, что «…не реализовав масштабный, долгосрочный проект демографического развития, наращивания человеческого потенциала, мы рискуем превратиться в глобальном смысле в «пустое пространство», судьба которого будет решаться не нами».

Реализация Приоритетного национального проекта «Здоровье» в первое десятилетие XXI века и дальнейшие мероприятия модернизации здравоохранения дали возможность достичь положительных сдвигов в демографических показателях. В 1990 году в РФ родилось 1,989 млн человек, далее отмечается резкий спад (1,215 млн – в 1999 году), с 2000 года начался рост рождаемости, в 2010 году родилось 1,789 млн человек, в 2015 – 1,94 млн. Однако необходимо признать, что на фоне позитивной динамики существует ряд проблем. Дело в том, что в скором времени в активный репродуктивный возраст вступят юноши и девушки, родившиеся в начале 1990-х годов. На 01 января 2020 года в РФ проживает 15 445,3 млн девочек в возрасте от 0 до 18 лет (10,5% населения страны) и 2,8 млн 15-18-летних девушек, на которых в ближайшее время придётся основная фертильная нагрузка. Общая численность женщин фертильного возраста в РФ за последнее десятилетие сократилась почти на 11%. Не является исключением и Челябинская область, где численность женщин фертильного возраста за период с 2008 по 2017 год сократилась с 956,5 тыс. человек до 856,0 тыс. Полной реализации репродуктивного потенциала этих женщин мешает их высокая заболеваемость и смертность, в структуре последней второе место занимают злокачественные новообразования (ЗНО). Улучшение показателей здоровья части населения, способной повлиять на демографические показатели, представляется важной задачей решения национальных проектов в части демографической политики РФ.

Целевые федеральные и территориальные программы (скрининг женского населения, диспансеризация взрослого населения), разработанные для снижения уровня онкологических заболеваний женской репродуктивной сферы и внедренные в европейской части Российской Федерации, не всегда эффективно работают на территории Уральского федерального округа. При разработке программы мероприятий необходимо учесть такие факторы или особенности, как климатические, экологические, географические отличия, а также социально-экономические факторы, повозрастная структура и плотность женского населения, доступность амбулаторной помощи. При разработке данных программ необходимо опираться на научное обоснование стратегии, а также на совершенствование диагностики ЗНО на территориальном

уровне, определение его приоритетных направлений и оценки эффективности реализуемых мероприятий.

Актуальность проекта по созданию многофункционального центра диагностики, лечения и реабилитации женщин с опухолью репродуктивной системы (далее Центр) является неоспоримой, поскольку опухоли данной области включают в себя различные локализации, в том числе рак шейки матки, эндометрия, яичников и вульвы. Каждая четвертая женщины сталкивается с таким недугом. Опухоли органов репродуктивной системы в последние 10 лет стали основной причиной смерти от ЗНО среди женщин, особенно в развитых странах. Их удельный вес в структуре всех онкологических заболеваний увеличивается, прирост абсолютного числа пациенток со ЗНО органов женской репродуктивной системы ежегодно составляет 1,4%.

Следует отметить необходимость определения прогноза динамики ЗНО женской репродуктивной системы и определить истинную потребность в мероприятиях вторичной профилактики и компонентах реабилитации для ежегодного составления плана не только медико-организационных, но и социально-экономических мероприятий. Необходимость таких мероприятий диктуют высокие показатели смертности женского населения трудоспособного возраста от онкологических заболеваний, что, несомненно, сказывается на экономических показателях в муниципальных образованиях и в регионе в целом.

В регионе развернута и активно работает сеть женских смотровых кабинетов, внедрены скрининговые программы, проводится диспансеризация женского населения (обязательная один раз в три года с 18 до 39 лет, в дополнение к ежегодным профилактическим осмотрам, и ежегодная после 40 лет). Несмотря на прилагаемые усилия со стороны государства, нет очевидной положительной динамики в снижении уровня диагностики запущенных форм ЗНО визуальной локализации, что требует создания алгоритмов по совершенствованию ранней диагностики в первичном звене медицинских организаций на территории муниципальных образований.

Очень часто диагноз ЗНО визуальных локализаций женской половой сферы устанавливается на II-III стадиях заболевания, данной категории пациентов необходимо комплексное лечение. Используются дорогостоящие мероприятия по лечению, а после лечения большая часть пациенток становятся инвалидами, и их ожидает социальная дезадаптация, в то время как выявление ЗНО на ранних стадиях приводит к менее затратному и продолжительному лечению, снижает риск появления признаков инвалидности. Возвращение пациенток в трудовой коллектив благоприятно сказывается на экономических показателях региона, а также на социальной адаптации самих пациенток. Концентрация усилий на анализе эпидемиологии опухолей визуальных локализаций является необходимым шагом к разработке и применению методов и организационных технологий выявления опухолей визуальных локализаций.

Обоснование актуальности проведения данного проекта:

1. Рост заболеваемости от ЗНО: Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о росте заболеваемости ЗНО репродуктивной системы в последние годы. Это явление требует создания специализированного центра с целью предоставления качественного медицинского обслуживания и оптимального лечения, как высокотехнологичного хирургического лечения с включением органосохраняющего лечения, реконструктивно-пластических вмешательств, так и современного противоопухолевого лечения с применением таргетных препаратов и иммунотерапии, с обязательной последующей реабилитацией.
2. Недостаток высококвалифицированных специалистов: для успешной борьбы с опухолью репродуктивной системы необходимы узкопрофильные высококвалифицированные специалисты, включая не только онкологов, а онкогинекологов, радио-

и химиотерапевтов, молекулярных генетиков, врачей-патологоанатомов с уклоном на онкогинекологию, репродуктологов, а также врачей-реабилитологов и психологов. Многие регионы сталкиваются с недостатком высококвалифицированных специалистов, что усугубляет проблему и требует создания специализированного центра. Объединение специалистов разных областей обеспечит комплексное и координированное лечение.

3. Необходимость уникального персонализированного подхода у пациенток с ЗНО репродуктивной системы: лечение злокачественных опухолей репродуктивной системы требует комплексного подхода, который включает современную, молекулярно-генетическую диагностику, что поможет подобрать оптимальные комбинации противоопухолевых препаратов, высокотехнологичную хирургическую помощь, лучевую терапию и реабилитацию.
4. Лечение предопухолевого процесса: Центр занимается лечением не только опухолевой, но и предопухолевой патологией, тем самым профилактируя развитие истинного рака, сохраняя репродуктивную функцию.
5. Сохранение репродуктивной функции: создание Центра позволит не только грамотно планировать и осуществлять лечение ЗНО, но и сохранить репродуктивную функцию пациенток, путем включения уникальных хирургических методик и возможности адекватного динамического наблюдения, что является важным аспектом для многих женщин и для экономики государства, в целом.
6. Повышение осведомленности и профилактика: Центр также будет играть важную роль в повышении осведомленности женщин о раке репродуктивной системы и его ранних признаках. Профилактика и своевременная диагностика являются ключевыми в борьбе с раком и помогают снизить смертность. В Центре будет возможность обследования родственников на патогенные наследственные мутации.
7. Создание единого звена: от диагностики до реабилитации. В состав Центра входит поликлиническое и диагностическое подразделение, отделение реабилитации, дневной стационар для лечения предопухолевой патологии и круглосуточный стационар для лечения и наблюдения пациенток с ЗНО.
8. Создание Центра может стать важным шагом в развитии медицинской науки и практики. Работа Центра позволит собирать и анализировать данные о заболеваемости и лечении рака репродуктивной системы, что может привести к разработке новых методов диагностики и лечения этого заболевания.

Общие проблемы при диагностике и лечении онкогинекологической патологии

Несмотря на активное внедрение в практику достижений науки и техники последних лет и изменения подхода к маршрутизации первичных пациенток с онкогинекологической патологией, представленные данные статистики далеки от оптимальных. Основные нозологии, с которыми сталкиваются в нашем центре – рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников, рак вульвы. В связи с этим, мы попытаемся выделить ряд проблем.

Общие проблемы. Рак шейки матки (РШМ) остается одной из ведущих проблем медицины XXI века. Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза РШМ остаются открытыми вопросы вариабельности клинического течения и эффективности лечения. Рак шейки матки (РШМ) является четвертым по встречаемости и смертности раком в мире и пятое в РФ среди женщин: в 2020 году зарегистрировано 604 тысячи новых случаев и более 340 тысяч смертельных исходов от данной нозологии, что составляет 7,7% всех смертей, связанных с опухолями. случая). Учитывая доступность к визуальной диагностике, обнаружение заболевания остается на поздних стадиях процесса и занимает второе место по частоте среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин и первое

место среди онкогинекологических заболеваний у женщин в возрасте до 25 лет, обгоняя рак молочной железы. Число случаев РШМ в России растёт: за 10 лет (с 2011 до 2021 года) увеличилось практически на 3% (с 14834 до 15364 тыс.), что демонстрирует социальную значимость данного заболевания.

Рак яичников (РЯ) не является единым заболеванием и может быть подразделен по меньшей мере на пять различных гистологических подтипов, которые имеют различные идентифицируемые факторы риска, клетки происхождения, молекулярный состав, клинические особенности и методы лечения. РЯ является глобальной проблемой, обычно диагностируется на поздней стадии и не имеет эффективной стратегии скрининга. Стандартные методы лечения впервые выявленного рака включают циторедуктивную хирургию и химиотерапию на основе платины. РЯ на 2021 год в РФ и мире занимает 9-е место в структуре заболеваемости ЗНО среди женского населения. Средний возраст женщин на момент установления диагноза составляет 59,1 года. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости РЯ составил 10,46 случаев на 100 тысяч женского населения. Прирост показателя заболеваемости РЯ за предшествующие 10 лет с 2011 по 2021 года составил 2,73%. Известно, что на момент установления диагноза злокачественной опухоли яичников канцероматоз брюшины имеется у 65-70% больных, так как распространение опухоли происходит за счет интраперитонеальной диссеминации в пределах брюшной полости, которая преобладает над гематогенным и лимфогенным путями и характеризуется длительным отсутствием клинических проявлений болезни.

Рак вульвы (РВ) – это редкое онкологическое заболевание женщин преимущественно пожилого и старческого возраста с пиком заболеваемости пациенток в возрасте 70-74 года, с долей около 4% случаев РВ в спектре всех онкологических заболеваний, где 88% случаев данного злокачественного ЗНО приходится на возрастную категорию женщин старше 55 лет. За 2020 г. по данным ВОЗ количество выявленных случаев РВ составило 45240 человек и 17427 смертей от данного ЗНО. При этом к 2040 году ВОЗ прогнозирует прирост показателей заболеваемости РВ и смертности в мире на 48%. Заболеваемость по миру не превышает 2-3 случая на 100 000 тысяч женщин. Заболеваемость за 2021 в России составила 2,57 случаев на 100 000 женщин.

Рак эндометрия является наиболее распространенной гинекологической злокачественной опухолью в странах с высоким уровнем дохода. Хотя общий прогноз относительно хороший, высокодифференцированный рак эндометрия имеет тенденцию к рецидивированию. Необходимо предотвращать рецидивы, поскольку прогноз рецидивирующего рака эндометрия мрачный. Лечение, адаптированное к биологии опухоли, является оптимальной стратегией, позволяющей сбалансировать эффективность лечения с токсичностью. Стандартное лечение состоит из гистерэктомии и двусторонней сальпингоофорэктомии. Лимфаденэктомия (с текущими исследованиями биопсии сторожевого узла) позволяет выявлять пациентов с положительным лимфатическим узлом, которым требуется дополнительное лечение, включая лучевую терапию и химиотерапию. Адъювантная лучевая терапия применяется у пациенток I-II стадии с факторами высокого риска и у пациентов с негативными лимфатическими узлами III стадии. В 2021 году было выявлено 25482 случаев ЗНО тела матки. В динамике за 10 лет прирост выявленных заболеваний составил 22%. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости составил 17,34 случаев на 100 тысяч женского населения. В структуре причин онкологической смертности женщин ЗНО тела матки занимают третье место в РФ и шестое по миру.

К проблеме о доступности онкологической помощи среди населения. В настоящие время осуществляется создание сети центров амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) (Приказ МЗ РФ № 116н от 11 февраля 2021 года), что в значительной степени повысило доступность специализированной онкологической помощи для пациентов в целом, однако от-

далило их от материально технической базы и узкоспециализированных специалистов. В соответствии с рисунком 1, несмотря на установленные на законодательном уровне сроки для диагностики и верификации злокачественных новообразований для ряда онкогинекологических локализаций, провести необходимые обследования на базе ЦАОП невозможно в виду их специфики.

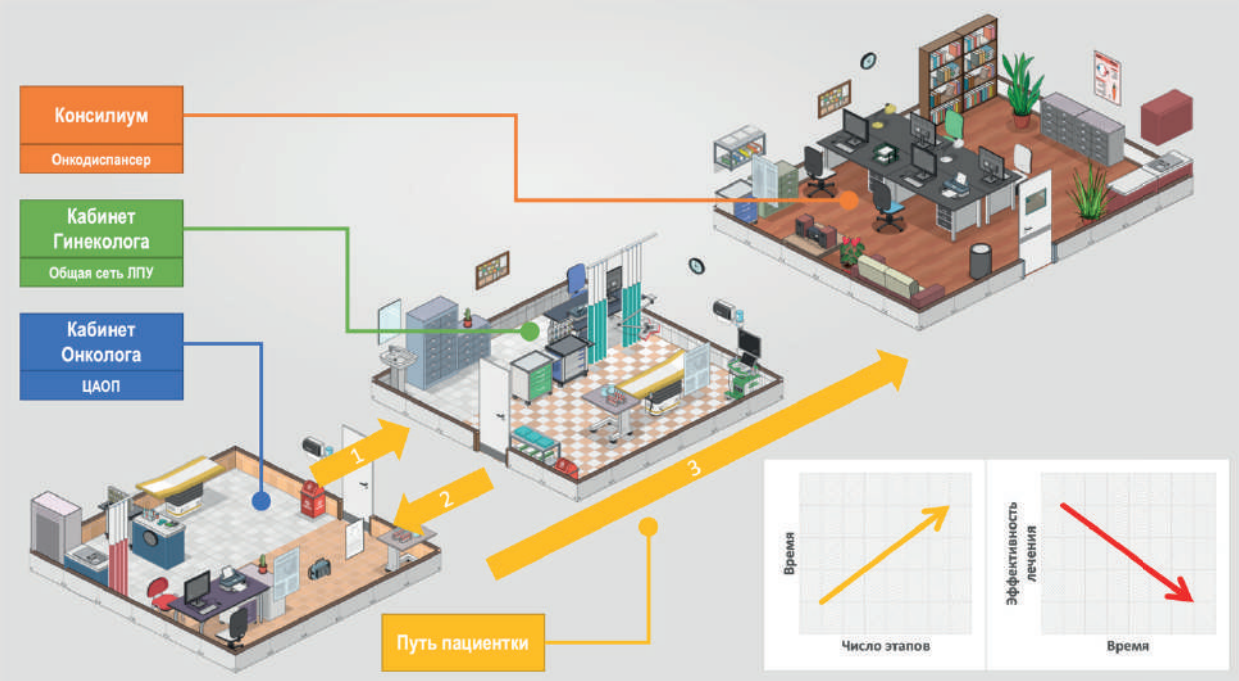
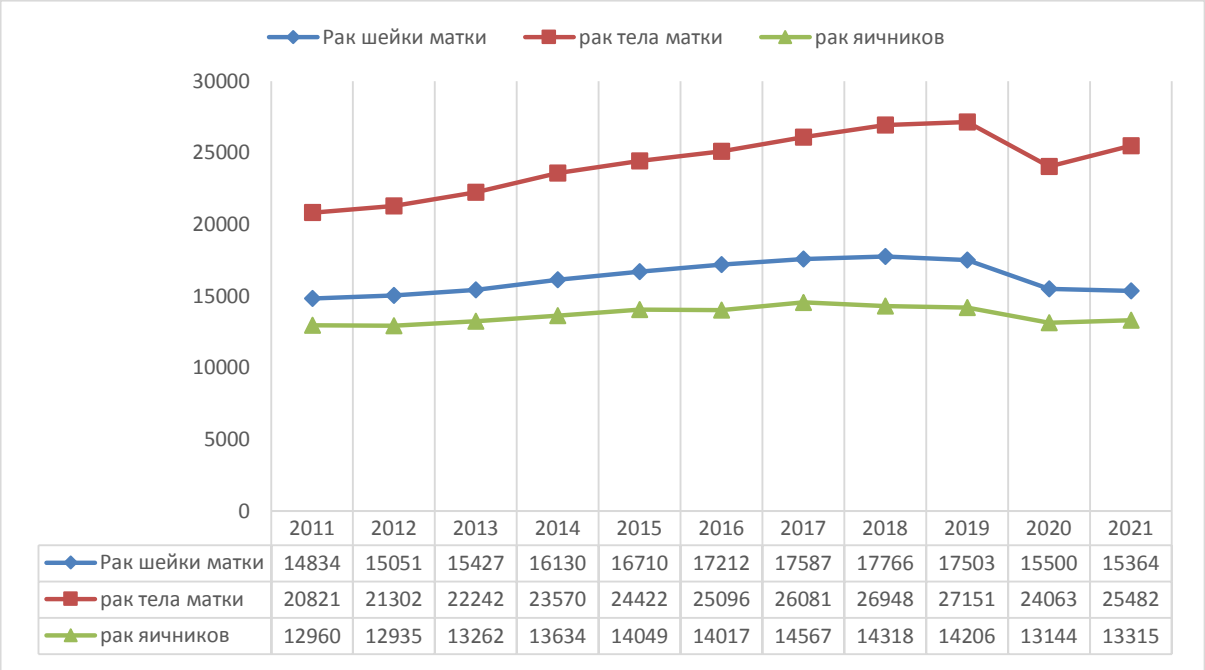


Рисунок 1 — Существующая концепция лечения пациенток с онкогинекологической патологией

Так, например, ввиду особенностей локализации не существует адекватных методов для скрининга рака яичников, а при подозрении на РЯ, в большинстве случаев, на уровне ЦАОП невозможно выполнить гистологическую верификацию. Аналогично при раке тела матки, необходимое раздельное диагностическое выскабливание зачастую невозможно выполнить в условиях ЦАОП. Эти факторы увеличивают время, необходимое для пациенток с онкогинекологической патологией от начала диагностики до лечения в специализированном стационаре, от трех недель до трех месяцев, что негативно сказывается на результатах лечения. Также зачатую в ЦАОП отсутствуют условия для оказания полного объема реабилитационной помощи, в частности, психологической адаптации пациенток онкогинекологического профиля, что значительно снижает качество жизни пациенток. Помимо проблем, связанных с организацией диагностики и лечения, все большую значимость принимают проблемы биологии злокачественных новообразований. В последнее время наблюдается постепенное снижение среднего возраста пациенток для таких онкогинекологических локализаций, как рак тела матки и рак шейки матки. Противоположная картина наблюдается для рака вульвы, где в основном встречаются возрастные пациентки с поздними стадиями заболевания, но ввиду отсутствия адекватного скрининга и обнаружения ранних признаков озлокачествления гинекологами на местах из-за редкости данного заболевания, приводит к несвоевременному направлению пациентов к специалисту. Также для такой локализации, как рак шейки матки, по-прежнему остается проблемой высокий удельный вес запущенных стадий (35,9%) и одногодичная летальность (16,5%), что отражено в рисунке 2.



	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Рак шейки матки	14834	15051	15427	16130	16710	17212	17587	17766	17503	15500	15364
рак тела матки	20821	21302	22242	23570	24422	25096	26081	26948	27151	24063	25482
рак яичников	12960	12935	13262	13634	14049	14017	14567	14318	14206	13144	13315

Рисунок 2 — Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования в России в 2011-2021 годы.

Поэтому создание специализированного центра с доступностью для пациентов специализированной помощи онкогинекологов, ранней и своевременной диагностики заболевания, планирования лечения на базе стационара или амбулаторного звена, с возможностью дальнейшей реабилитации пациента в стенах одного учреждения является актуальной проблемой, решение которой позволит сократить сроки маршрутизации больных по зеленому коридору, увеличит доступность всех современных методик лечения и оборудования, и повысит количество выявленных случаев ЗНО на ранней стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, создание уникального научно-практического специализированного онкогинекологического центра с персонализированным подходом к пациентам и оказанием высококвалифицированной профессиональной помощи врачами осуществит раннюю и своевременную диагностику предопухолевых и опухолевых патологий репродуктивной системы, а также грамотное планирование лечения с проведением консилиумов. Уникальностью данного Центра являются высокотехнологичные малоинвазивные органосохраняющие хирургические методики на базе стационара, молекулярно-генетический анализ, с возможностью последующей реабилитации пациентов, с участием психологов, до полного восстановления в стенах одного учреждения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Саркисов Д. С., Перов Ю. Л. Микроскопическая техника/Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова //М: Медицина. -1996.-544.
2. Акуленко Л. В. О наследственном раке органов репродуктивной системы: клинические лекции //Москва. – 2012.

3. Важенин А. В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей //Челябинск. – 2000. – Т. 213.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.Ю. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г.//Москва. – 2023. – 254.
5. Чиссов В. И., Трахтенберг А. Х., Алексеев Б. Я. Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей //Медицина. – 2000. – Т. 336.
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 (В редакции от 13.07.2012 № 710, от 31.01.2020 № 66), режим доступа (12.10.2023): http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&prevDoc=102158143&backlink=1&&nd=102089734&ysclid=lnn5lsbwd4948800070
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. N 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях»
8. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) [Книга] / авт. Каприн А.Д. Старинский В.В., Шахзадова А.О. - Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. - стр. 252.

СОВЕТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ – ФУНДАМЕНТ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НАУКИ

Организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Топалова Ю.Г.[1], Евдокимов Д.С.[2], Иванова К.Н.[3], Пономаренко В.А.[1], Расмагина И.А.[3], Стамболцян В.Ш.[4], Сушилова А.Г.[3], Цололо Я.Б.[5]

1. Аспирант кафедры внутренних болезней;
2. Ассистент кафедры факультетской терапии;
3. Аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии;
4. Аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии;
5. Ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с успешным опытом реализации мероприятий, запланированных в 2021 году в рамках Года науки и технологий в России, в апреле 2022 года Указом Президента Российской Федерации было принято решение объявить 2022-2031 годы Десятилетием науки и технологий [1]. Учитывая важность наличия отечественных разработок, технологий, проектов, а также привлечение и закрепление молодых ученых в отечественных университетах и научно-исследовательских центрах, основными задачами Десятилетия науки и технологий являются:

- привлечение талантливой молодежи в сферу исследований и разработок;
- содействие вовлечению исследователей и разработчиков в решение важнейших задач развития общества и страны;
- повышение доступности информации о достижениях и перспективах российской науки для граждан Российской Федерации [1].

В рамках каждого направления можно выделить ряд инициатив, направленных на взаимодействие и объединение школьников, студентов, молодых ученых, а также науки и бизнеса, создание инфраструктуры для популяризации науки, создание научно-популярного контента, а также запуск исследовательской инфраструктуры для развития научно-исследовательской среды, в первую очередь, для молодых ученых [2]. Так, например, инициатива «Инфраструктура для популяризации науки, создание контента» направлена на масштабирование производства научно-популярного контента и расширение аудитории, в том числе молодых ученых. В результате предполагается реализовать ряд проектов и мероприятий, в доступной форме рассказывающих о достижениях современной российской науки и деятельности ученых, и вывести подобный контент на более высокий содержательный и художественный уровень. Также запуск исследовательской инфраструктуры повысит осведомленность граждан страны о современных российских ученых и научных изобретениях [2].

В связи с активной поддержкой и расширением молодежных инициатив, удачным опытом участия членов проектной команды в масштабных Всероссийских форумах, конференциях, Конгрессе молодых ученых, получением актуальнейших и современнейших знаний о планировании и внедрении проектов на Всероссийской научной школе «Медицина молодая 2021», в том числе победе в конкурсе в номинации «Искусственный интеллект для

решения задач социально-значимых заболеваний», обменом опытом с коллегами врачами, представлением видения развития науки и пути молодого врача-ученого было принято решение о создании своей площадки для реализации исследовательской деятельности и создания условий для реализации потенциала молодых ученых в нашем университете.

Совет молодых ученых – структура, которая в нашей стране создавалась в институтах с середины XX века. Еще тогда советам молодых ученых была поставлена задача – решение актуальных научных и региональных задач в сфере координации конкурсов, проектов, форумной деятельности, решение задач, с которыми сталкивается реальный сектор экономики [3]. На сегодняшний день мы видим Совет молодых ученых как постоянно действующий координационно-консультативный коллегиальный совещательный органом университета, который представляет интересы молодых научно-педагогических работников университета, аспирантов, ординаторов, врачей в возрасте до 35 лет включительно, профессионально занимающихся научной или научно-технической деятельностью и докторов медицинских наук в возрасте до 40 лет включительно [4].

В нашем университете силами аспирантов, ординаторов, ассистентов кафедр был создан Совет молодых ученых (СМУ) в целях развития кадрового потенциала, поддержки интеллектуальной и инновационной деятельности молодых ученых, привлечения и закрепления молодых ученых в научной, научно-исследовательской и научно-образовательной деятельности.

Основной **целью** деятельности СМУ является содействие развитию научно-образовательного потенциала и инфраструктуры моложеной политики университета, повышения эффективности инновационной деятельности молодежной науки университета, сохранения и восполнения интеллектуального потенциала университета, стимулирования организации научно-исследовательской работы университета, выполняемой молодыми учеными, дальнейшего развития интеграции науки и образования, а также всестороннего содействия развитию научных школ Университета.

Исходя поставленной целей, задачами СМУ являются:

1. Создание условий для объединения молодых ученых и выражения их интересов в профессиональной и научной сфере деятельности.
2. Содействие обеспечению необходимых условий учебной, научной и практической деятельности молодых ученых.
3. Содействие информационному обеспечению научных исследований молодых ученых.
4. Содействие укреплению и развитию внутриуниверситетских, межуниверситетских, межрегиональных, международных связей молодых ученых.
5. Консолидация усилий молодых ученых в разработке актуальных научных проблем и решении приоритетных научных задач.
6. Разработка предложений и мер по стимулированию молодых ученых.
7. Координация взаимодействия молодых ученых и представление их интересов по вопросам науки, инноваций и в профессиональной сфере внутри Университета, с другими научными, образовательными и медицинскими учреждениями, организациями и общественными объединениями.
8. Содействие активизации и создание условий для профессионального роста молодых ученых, развития молодежных научных инициатив и закрепления молодых научных кадров, распространения (внедрения) результатов исследований молодых ученых в учебную и практическую деятельность.
9. Формирование преемственности между студенческими научными кружками, советом СНО и советом молодых ученых.
10. Выдвижение кандидатов на премии Президента Российской Федерации для молодых учёных; премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники

для молодых учёных; на конкурс на соискание медалей Российской академии наук с премиями для молодых учёных Российской академии наук, других учреждений, организаций России и для студентов высших учебных заведений России, а также на иные премии для молодых ученых в области науки и инноваций, медицины, правом выдвижения кандидатов на которые в соответствии с положением о премиях имеют советы молодых учёных образовательных и научных организаций.

11. Содействие развитию инновационной деятельности молодых ученых и обеспечению кадрового научного потенциала университета.
12. Подготовка предложений по интеграции научной и образовательной деятельности, обеспечению популяризации данных видов деятельности в университете и вовлечению в нее молодежи.
13. Пропаганда научного творчества молодых ученых, в том числе популяризация достижений молодых ученых.
14. Внедрение в практику научной и педагогической деятельности результатов интеллектуальной деятельности и иной научной работы молодых ученых университета.
15. Содействие участию молодых ученых в региональных, всероссийских и международных конференциях, школах и семинарах.
16. Организация, проведение и содействие в проведении научных конференций, семинаров, выездных школ и других мероприятий для молодых ученых, способствующих профессиональному росту молодых ученых, в том числе проведение Школы пациента и Школы молодого ученого.
17. Мониторинг и информирование молодых ученых о ресурсах практической поддержки научных исследований (конкурсы, гранты различных организаций, стипендии, национальные программы), профессионального роста на территории и за пределами Университета (семинары, школы, стажировки), возможностях интеграции результатов научной деятельности в национальное и международное научное сообщество (журналы, конференции) и содействие молодым ученым в подаче заявок и участии в конкурсах на получение грантов, стипендий, национальных программах.
18. Содействие формированию имиджа Университета в научной и научно-образовательной деятельности на региональном, федеральном и международном уровне.
19. Содействие в решении социальных проблем молодых ученых.
20. Повышение эффективности взаимодействия молодых ученых с ведущими учеными и преподавателями Университета, а также членами Студенческого научного общества в области научно-исследовательской работы.

Сфера деятельности СМУ: поиск и подготовка к реализации различных научных проектов и исследовательских программ, экспертно-консультативные функции и рассмотрение научно-методических и организационных вопросов, связанных с проведением научных исследований молодыми учеными, представление и защита интересов молодых ученых на местном, региональном и федеральном уровне [4].

В рамках СМУ мы организовали следующие направления. Научный отдел занимается разработкой и организацией мероприятий интеллектуальной направленности. Здесь можно узнать о поддержке научных исследований (конкурсы, гранты различных организаций, стипендии, национальные программы), профессиональном росте на территории и за пределами университета (семинары, школы, стажировки), возможностях интеграции результатов научной деятельности в национальное и международное научные сообщества (журналы, конференции) и содействии молодым ученым в подаче заявок и участии в конкурсах на получение грантов, стипендий, национальных программах. В рамках данного отдела запу-

щена школа Наставничества с циклом мастер-классов по научным статьям, цикл лекций по работе с программой по заполнению медицинских карт для студентов и ординаторов.

Умение различать хорошие статьи от плохих является важным навыком для успешной работы в научной сфере. Важно анализировать данные и выводы авторов, чтобы определить, насколько они подтверждают или опровергают гипотезу исследования, уметь критически оценивать представленные факты и аргументы, а также учитывать возможные ограничения исследования, обо всем этом аспиранты и ассистенты кафедр рассказывают в школе пациентов. Здесь пациенты смогут найти качественные, проверенные справочные материалы, рекомендации по ведению правильного образа жизни, факторах риска и методах профилактики различных заболеваний, навыки по самоконтролю за состоянием здоровья, оказанию первой доврачебной помощи в экстренных ситуациях, а также смогут задавать интересующие вопросы.

В школе пациента молодые врачи-ординаторы, аспиранты, ассистенты кафедр простым и понятным языком в небольших лекциях информируют пациентов о различных заболеваниях, принципах правильного питания, правилах подготовки к исследованиям и т.д. Для молодого ученого и врача это возможность формирования коммуникативных компетенций, которые очень важны для уверенных публичных выступлений и общения с пациентами. Силами активистов СМУ листовки со ссылками на Школу пациента распространяются в амбулаторных и стационарных учреждениях города.

Отдел по связью с общественностью (PR-отдел) выполняет комплекс работ по связям с общественностью и общественным отношениям с целью формирования благоприятного имиджа организации, распространение информации о работе организации, пиар и продвижение достижений молодых ученых. Также силами отдела по связям с общественностью осуществляется межвузовское и междисциплинарное взаимодействие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Деятельность Советов молодых ученых в России берет начало с середины XX века. Зачастую, советы молодых ученых создавались для повышения статуса организации и в таких случаях теряется связь с основной целью СМУ – развитие кадрового потенциала, поддержки интеллектуальной и инновационной деятельности, привлечения и закрепления молодых ученых в научной, научно-исследовательской и научно-образовательной деятельности отечественных организаций. Когда такие структуры создаются заинтересованными молодыми учеными, врачами, инициативы поддерживаются и финансируются на административном уровне, тогда СМУ становится фундаментом развития отечественной науки и формируются качественные и комфортные условия для исследовательской деятельности и поддержка талантливой молодежи в сфере науки. Объединяя опыт, развиваем науку!

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Указ Президента Российской Федерации от 25.04.2022 № 231 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия науки и технологий».
2. План проведения в Российской Федерации Десятилетия науки и технологий, утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 июля 2022 г. № 2036-р.
3. Николашин В.П., Рожнов А.Б. Советы молодых ученых и специалистов: история и особенности развития // Ученые записки Тамбовского отделения РоСМУ. 2017. №7.
4. Приказ об утверждении Положения о совете молодых ученых ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, утверждено приказ от №1326-О от 03.07.2023.

ПУТИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ МАНИФЕСТАЦИИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ ПРОЖИВАЮЩИХ В СОЦИАЛЬНЫХ ДОМАХ

Организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» Филиал по ВАО и СВАО

Проектная команда: Халафова Э.Т.[1]

1. Заведующий диспансерным фтизиатрическим отделением

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации наблюдается заметное снижение показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза, которые позволили исключить Россию из перечня стран с высоким бременем туберкулеза. В городе Москве показатель распространенности туберкулеза снизился до 10 на 100 000 населения в 2022 году, что позволяет констатировать относительно эпидемиологически благоприятную ситуацию по туберкулезу среди постоянных жителей столицы. В связи с этим наиболее актуальным является активная работа с группами риска по туберкулезу и профилактика заболеваемости среди них. Одной из групп риска по туберкулезу являются пациенты с психическими заболеваниями, что требует новых, индивидуализированных профилактических мероприятий.

Психиатрические больные как группа риска по туберкулезу обоснована быстрым распространением туберкулезной инфекции в результате тесного и продолжительного контакта. Своевременное выявление туберкулеза сопряжено с большими трудностями из-за затрудненного восприятия действительности, что не позволяет пациентам вовремя почувствовать симптомы заболевания и обратиться к врачу. Развитию туберкулеза у этих пациентов способствует также некритическое отношение к своему здоровью, неспособность к соблюдению санитарно-гигиенических норм. Затруднения при диагностике туберкулеза у больных с психическими заболеваниями встречаются в 2-16%, что зависит от глубины дезадаптации и нарушения социальных связей, выражающихся в угасании общественных интересов и утрате трудовых навыков. Данные факторы могут привести к групповым вспышкам туберкулеза, приводящим к скачкообразному росту заболеваемости. Такие вспышки в психоневрологических интернатах, психиатрических больницах и в домах престарелых описаны в разных странах, включая Россию, в период с 1995 по 2015 гг.

Риск возникновения туберкулеза у психиатрических больных также возрастает при увеличении стажа психического заболевания и длительности непрерывного пребывания в социальных домах. Длительность психического заболевания более 10 лет увеличивает риск возникновения туберкулеза легких в 2,5 раза. В порядке возрастания частоты заболеваемости туберкулез легких чаще возникает у больных, страдающих сосудистой деменцией, органическим поражением головного мозга, умственной отсталостью, непрерывно-текущей параноидной шизофренией.

Зарубежные и отечественные авторы описывают определенную закономерность при сочетании туберкулеза и психических расстройств: с одной стороны, наличие психических расстройств усиливает тяжесть течения туберкулеза, повышает вероятность развития тяжелых и диссеминированных форм, с другой стороны, наличие туберкулеза негативно

сказывается на течении психических заболеваний. Взаимное влияние основывается на биопсихосоциальной концепции, которая рассматривает коморбидную патологию (туберкулез и психическое расстройство) как совокупность взаимно обусловливающих и влияющих друг на друга факторов биологической, клинической, социальной и психологической направленности, совместное действие которых определяет возможность возникновения, течение и исход туберкулеза легких.

Патогенез туберкулеза в различных группах риска идентичный. Основную роль играет эндогенная реактивация туберкулезного процесса, но в патогенезе туберкулеза у психиатрических больных основную роль играет экзогенная суперинфекция (90%), т.к. передаче инфекции способствует отсутствие критического отношения к своему здоровью, тесные и длительные контакты в социальных домах.

Согласно действующим нормативным документам с целью скрининга на туберкулез взрослых, состоящих под диспансерным наблюдением в психиатрических специализированных медицинских организациях, должны обследовать на туберкулез два раза в год, а проживающих в стационарных домах социального обслуживания – один раз в год. Основным методом исследования является флюорография. Однако среди таких пациентов имеются нетранспортабельные больные, которым невозможно проведение рентгенологического обследования. Нормативные документы предлагают в случае нетранспортабельности пациента провести ему сбор анализа мокроты на КУМ с окраской по Цилю-Нельсону. Забор мокроты у данной группы пациентов в большинстве случаев трудновыполним. Пациенты заглатывают мокроту и неспособны к сплевыванию, кроме того, прием психотропных препаратов приводит к сухости слизистых оболочек дыхательный путей и у таких пациентов мокроту сложно получить.

При обследовании психоневрологических больных, относящихся к группам риска по туберкулезу, возможно проведение иммунологического обследования на туберкулез. Зарубежные авторы описывают высокие показатели положительных иммунологических проб у таких пациентов, вариабельностью от 13,5% до 81%. Положительные иммунологические пробы при нормальных результатах лучевых исследований органов грудной клетки говорят о наличии латентной туберкулезной инфекции. Она представляет собой состояние стойкого иммунного ответа на антигены МБТ, которые ранее попали в организм человека и находятся в состоянии бессимптомного существования в макроорганизме, что, по сути, является резервуаром будущей инфекции. Подразумевается, что при латентной туберкулезной инфекции микобактерии персистируют в организме хозяина. Среди взрослых лиц иммунологические пробы чаще всего применяют с целью выявления латентной туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в поликлинических группах риска, а также у медицинских работников. Данные о распространении латентной туберкулезной инфекции среди лиц социальных групп риска представлены лишь у иностранных граждан и у лиц, попавших в трудную жизненную ситуацию (лица, не имеющие жилья (БОМЖ), и другие социально незащищенные пациенты). Выявлен недостаток материала для проведения исследования о влиянии активной психотропной терапии на течение туберкулезного процесса и на результаты иммунологических проб, а также целесообразности проведения противорецидивных курсов химиотерапии у психически больных с впервые выявленными остаточными изменениями перенесенного туберкулеза. Отсутствуют данные клинических исследований о риске прогрессирования латентной туберкулезной инфекции до активной формы заболевания у данной группы риска по туберкулезу.

У больных психиатрического профиля сложность вызывает не только диагностика и течение туберкулезного процесса, но и лечение. Основной причиной, препятствующей эффективному лечению больных туберкулезом, страдающих психиатрическими заболева-

ниями, является неполноценная и краткосрочная химиотерапия, обусловленная недисциплинированностью и состоянием психики. Другими факторами, снижающими результативность лечения данной категории больных, считается позднее выявление туберкулеза, высокая частота сопутствующей патологии, частое развитие побочных реакций от приема противотуберкулезных препаратов.

Категория пациентов с психиатрическими расстройствами в сочетании с туберкулезом является уязвимой и требующей внимания со стороны медицинского персонала на всех этапах диагностики и лечения. Получение фактических данных о риске прогрессирования латентной туберкулезной инфекции до активной формы заболевания в группе риска среди психически больных будет иметь ключевое значение для предупреждения развития активного туберкулеза, что в свою очередь предотвратит возникновение групповых вспышек туберкулезной инфекции. Требуется также изучение влияния психотропной терапии на превентивную терапию противотуберкулезными препаратами с оценкой безопасности и эффективности, т.к. это основной способ избегания перехода латентной туберкулезной инфекции к активному туберкулезу.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Разработка путей предотвращения манифестации латентной туберкулезной инфекции у лиц, проживающих в социальных домах, включает несколько этапов.

Этап 1. Изучение распространенности латентной туберкулезной инфекции у лиц, проживающих в социальных домах.

Для изучения распространенности латентной туберкулезной инфекции необходимо сформировать контингент с латентной туберкулезной инфекцией среди данной категории пациентов. Латентная туберкулезная инфекция будет выявлена путем постановки кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, а при наличии противопоказаний к кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (эпилепсия) рекомендовано проведение иммунологического теста T-SPOT®.TB.

Лица, у которых впервые выявлена сомнительная или положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, подлежат полному обследованию у фтизиатра. Исследование включает осмотр и физикальное обследование, клинические анализы крови и мочи, микроскопию мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, микробиологические исследования мокроты на МБТ, компьютерную томографию органов грудной клетки. При отсутствии у обследуемых признаков локальных форм туберкулеза устанавливается диагноз: латентная туберкулезная инфекция.

Этап 2. Внесение сведений о результатах кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у лиц, проживающих в социальных домах, в систему мониторинга и электронные регистры.

Данный этап позволит получить ранее недоступные системные динамические данные:

- о наличии и изменениям кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным;
- по нозологиям психиатрического профиля;
- контроль за проведением обследования на туберкулез;
- об эффективности превентивного лечения противотуберкулезными препаратами.

Сбор данных для внесения в систему мониторинга будет осуществлен из амбулаторных медицинских карт (форма № 025/у-04).

Этап 3. Изучение влияния наличия посттуберкулезных изменений в легких на результат иммунологических проб у лиц, проживающих в социальных домах.

Анализ распространения латентной туберкулезной инфекции при наличии посттуберкулезных изменений в легких у данных обследуемых позволит определить конверсию иммунологических проб. Сбор данных с посттуберкулезными изменениями в легких у лиц, проживающих в социальных домах, будет осуществлен из амбулаторных медицинских карт (форма № 025/у-04), куда внесены результаты рентгенологического обследования.

Этап 4. Определение показаний к превентивному лечению противотуберкулезными препаратами, оптимальных сроков превентивного противотуберкулезного лечения, показаний к повторным курсам превентивного противотуберкулезного лечения.

Возможный контакт с туберкулезным больным и наличие иммунологических признаков латентной туберкулезной инфекции являются показаниями к превентивному лечению противотуберкулезными препаратами. Противотуберкулезный препарат выбора и сроки превентивного лечения будут зависеть от формы психиатрической патологии. Так, например, изониазид противопоказан больным с эпилепсией. Таким пациентам возможно проведение превентивного лечения при помощи фиксированных доз комбинированных противотуберкулезных препаратов. Из плюсов комбинированных препаратов отмечают комфорт их применения, снижение количества применяемых за раз таблеток, уменьшение случаев неверного приема.

Этап 5. Оценка риска побочных и нежелательных реакций на превентивное лечение противотуберкулезными препаратами у лиц с латентной туберкулезной инфекцией, проживающих в социальных домах.

Данный этап будет осуществлен путем разработки для персонала социального дома анкеты с целью выявления побочных и нежелательных реакций и опросника при выявлении нежелательных лекарственных реакций.

Этап 6. Оценка диагностического значения иммунологических тестов на туберкулез у лиц, проживающих в социальных домах.

Оценка диагностического значения иммунологических тестов будет проведена на основании результатов применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и T-SPOT®.TB. Данный этап позволит проанализировать диагностическую значимость результатов иммунологических проб для диагностики туберкулеза у лиц, проживающих в социальных домах. Критерием значимости будет отсутствие случаев активного туберкулеза в течение двух лет после проведения превентивного курса.

Этап 7. Разработка алгоритма обследования и ведения пациентов в социальных домах с положительным и сомнительным результатом кожных проб для врачей-фтизиатров.

Данный этап позволит систематизировать работу врача-фтизиатра с целью профилактики и выявления туберкулеза у лиц, проживающих в социальных домах.

Таким образом, впервые среди данной группы риска по туберкулезу:

- будет разработан алгоритм профилактики манифестации туберкулеза среди лиц, проживающих в социальных домах;
- будет изучена распространенность, первичная инфицированность и течение латентной туберкулёзной инфекции среди лиц, проживающих в социальных домах;
- будет оценена эффективность лекарственной профилактики у психиатрических больных с латентной туберкулезной инфекцией;
- будет усовершенствована информационная структура системы мониторинга латентной туберкулезной инфекции.

Полученные данные представляют высокую теоретическую и практическую ценность, позволяя оценить современные аспекты эпидемиологии, течения и распространения латентной туберкулезной инфекции у психиатрических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Латентная туберкулезная инфекция – резервуар будущей инфекции, а без контроля над пассивной частью резервуара невозможен контроль над туберкулезной инфекцией. Поэтому изучение риска прогрессирования латентной туберкулезной инфекции до активного туберкулеза крайне актуально у данной группы риска.
2. Усовершенствование системы мониторинга с созданием электронного регистра латентной туберкулезной инфекции у лиц, проживающих в социальных домах, позволит повысить эффективность контроля лечения.
3. Внедрение нового алгоритма обследования у лиц, проживающих в социальных домах, с использованием тестов иммунодиагностики и компьютерной томографии приведет к более раннему выявлению туберкулеза.
4. Профилактическое назначение противотуберкулезных препаратов позволит предотвратить манифестацию латентной туберкулезной инфекции.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Берлин-Чертов С.В. Туберкулёз и психика. // Труды Московского областного научно-исследовательского туберкулезного института. — М. — 1948. — С.28-38
2. Богородская Е.М. Применение кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» для выявления туберкулезной инфекции у детей и взрослых в городе Москве, 2015.
3. Богородская Е.М., Слогоцкая Л.В. // Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых. — М. — 2017.
4. Богородская Е.М., Слогоцкая Л.В. «Латентная туберкулезная инфекция в группах риска у взрослого населения города Москвы, 2012-2016 гг.» // Научно-практический журнал «Туберкулез и социально-значимые болезни», избранное 2017. — М. — С. 10
5. Богородская Е.М., Слогоцкая Л.В., Туктарова Л.М., Оганезова Г.С., Мусаткина Н.В., Литвинова Н.В. Скрининг туберкулезной инфекции в группах риска у взрослого населения города Москвы. Туберкулез и болезни легких. 2023; 101(4):13-21. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-13-21
6. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туб. и болезни легких. — 2022. — № 3. — С. 6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
7. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2021.
8. Зубова Е.Ю. Возникновение и особенности течения туберкулеза легких на различных этапах шизофренического процесса: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. - 1999. — С. 11-23.
9. Зубова Е.Ю. Туберкулез легких у больных с психическими расстройствами // Медицина газета-2008. № 58. С. 8-9.
10. Зубова Е.Ю. Туберкулез легких в психиатрических стационарах // Вестник ТГУ, т.17, вып.1, 2012. С. 256-26.
11. Зубова Е.Ю. Дезадаптация и реабилитация психических больных, страдающих туберкулезом легких // Дисс. док. мед. наук. – М., 2008.

12. Зятиков Р.В., Журавлева Т.С., Шевчук Е.Ю. Туберкулез у психически больных: клинические особенности, подходы к диагностике и лечению. К проблеме оценки предрасположенности к туберкулезу легких. / Нечаева О.Б., Ползик Е.В., Гольдельман А.Г. и др. // Пробл. туб. — 1993 № 5 — С. 10-12.
13. Ильченко А.Д., Богородская Е.М. //Научно-практический журнал «Туберкулез и социально-значимые болезни» избранное 2017 гг., статья «Распространенность латентного туберкулеза среди иностранных граждан и лиц без гражданства в городе Москве». — М. — С. 30.
14. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. //Научно-практический журнал «Туберкулез и социально-значимые болезни» избранное 2009-2017 гг., статья «Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза». С. 156 // Омский психиатрический журнал № 3, 2019, С. 25-31.
15. Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых. // Богородская Е.М., Л.В.Слогоцкая, 2017.
16. Колпакова Л.В., Туктарова Л.М., Синицын М.В. // Научно-практический журнал «Туберкулез и социально-значимые болезни» избранное 2017 гг., статья «Латентная туберкулезная инфекция среди сотрудников противотуберкулезных медицинских организаций города Москвы». — М. — С. 24.
17. Куклина М.А. Организация противотуберкулезной помощи психически больным // Вестник современной клинической медицины, т. 5, вып. 2, 2012. С. 19-22.
18. Литвинов В.И. Проблемы туберкулеза в мегаполисе. // Пробл. туб. и бол. легких. 2005. — № 8. — С. 3-5.
19. Литвинов В.И. // Научно-практический журнал №2 «Туберкулез и социально-значимые болезни», статья «Дремлющие» микобактерии, дормантные локусы, латентная туберкулезная инфекция» 2016, С.5-14.
20. Литвинов В.И. // Книга «Латентная туберкулезная инфекция, свойства возбудителя; реакции макроорганизма; эпидемиология и диагностика (IGRA-тесты, Диаскинтест и другие подходы), лечение», 2016.
21. Лушникова А.В., Хорошилова Н.Е., Мартышова О.С., статья «Особенности выявления инфильтративного туберкулеза у больных с психическими заболеваниями», Журнал Прикладные информационные аспекты медицины № 2/2017.
22. Маккуистион Х.Л., Колсон П., Янковиц Р., Сассер Э.: Туберкулезная инфекция среди людей с тяжелыми психическими заболеваниями. Служба психиатра , 1997, 48: 833-835 Ссылка, Академия Google.
23. Массино С.В. Туберкулез у психически больных: Дисс…докт. мед. наук. — М., 1955. — С. 344-352.
24. Мосолов С.Н. и др. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике// Современная терапия психических расстройств. – 2019. – NS1DOI: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828
25. Мохирева Л.В., Солдатенко А.В., Белиловский Е.М.//Научно-практический журнал №2 «Туберкулез и социально-значимые болезни», статья «Распространенность латентной туберкулезной инфекции среди взрослого населения из медицинских групп риска по туберкулеза, наблюдаемых в городских поликлиниках ЮЗАО города Москвы», 2017г. С. 16-24
26. Нечаева О.Б., Шорикова Л.И., Ватолина В.А. и др. Влияние групп риска на заболеваемость туберкулезом и профилактическая работа с ними. // Пробл. туб. 1997. — № 5. — С. 17-19.

27. Нечаева О.Б., Аренский В.А., Эйсмонт Н.В. Туберкулез в психоневрологических интернатах Свердловской области. // Пробл. туб. 1998. — № 3. — С. 19-20.
28. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулезе легких. // Пробл. туб. и бол. легких 2003 — № 9. — С. 6-9.
29. Останин Б.В., Ярунин М.Ю. Актуальные вопросы психического здоровья. Сборник. 1998. С. 22-3.
30. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации.
31. Приказ №124н МЗ РФ «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».
32. Рогачева М.Г., Кокарева Т.С. Туберкулез у лиц, страдающих психическими расстройствами // Социс. 2001. № 11
33. Рогачева М.Г. Социальные аспекты туберкулеза у лиц с заболеваниями психики. // Пробл. туб. 2002 — № 10. — С. 13-16.
34. Рудой Н.М., Чубаков Т.Ч. Лечение больных туберкулезом легких, страдающих психическими заболеваниями. // Пробл. туб. 1996. - № 5. — С.17-19.
35. Рудой Н.М., Чубаков Т.Ч. Туберкулез легких при психических заболеваниях и наркоманиях. — М., Медицина. 1996. — С. 60-165.
36. Рудой Н.М., Чубаков Т.Ч., Джохадзе В.А. Туберкулез легких у больных с психическими заболеваниями, наркоманией и токсикаманией. // Пробл. туб. 1991. -№11. - С.37-40.
37. Рудой Н.М., Чубаков Т.Ч. Туберкулёз лёгких у больных, страдающих одновременно алкоголизмом и психическими заболеваниями. // Пробл. туб. 1991. -№ 6. - С. 48-49.
38. Синицын М.В., Богородская Е.М., Аюшеева Л.Б., Белиловский Е.М. //Научно-практический журнал «Туберкулез и социально-значимые болезни» избранное 2017 гг., статья «Латентная туберкулезная инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в городе Москве». -М.- С. 42.
39. Сельцовский П.П., Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В. Влияние социальных факторов на смертность от туберкулеза, эффективность мер медико-социальной защиты в Москве в XX столетии. //Пробл. туб. и бол. легких. -2004.-№4.-С. 11-16.
40. Трибунский С.И., Асанов Н.А., Сметанин А.Г. Опыт лечения лиц с психическими расстройствами, страдающих туберкулезом легких в условиях специализированного стационара. // Сиб. вестн. психиатрии и наркол. -2003.-№2.-С. 62-64.
41. Умняшкин А.А. Некоторые аспекты патогенетической терапии туберкулёза лёгких, сочетанного с шизофренией: Автореф. дис… канд. мед. наук. М. - 1998. - С. 35
42. Федеральные клинические рекомендации Туберкулез у взрослых, 2022.
43. Чубаков Т.Ч. Туберкулез легких у больных психическими заболеваниями и наркоманиями: Автореф. дис. . канд. мед. — Бишкек. — 1992. — С. 24.
44. Шаманова Н.В. Особенности туберкулеза легких у больных с многолетним типом течения шизофрении. Автореферат. 2012. С.22.
45. Шевчук Е.Ю. Автореферат диссертации по медицине на тему «Течение и эффективность лечения туберкулеза легких у больных, страдающих шизофренией», Москва, 2008.
46. Cavanaugh JS, Powell K, Renwick OJ, Davis KL, Hilliard A, Benjamin C, Mitruka K. An outbreak of tuberculosis among adults with mental illness. Am J Psychiatry. 2012 Jun;169(6):569-75. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11081311. PMID: 22684593

47. Connie A. Haley ASM Journals / microbiology Spectrum/ Vol.5 No. 2 «Treatment of Latent Tuberculosis Infection», 2017.
48. Chao WC et al. (2016) Regular sputum check-up for early diagnosis of tuberculosis after exposure in health care facilities. PLoS One 11, e0157054.
49. Diaz R. et al. (2001) Molecular epidemiological study on transmission of tuberculosis in a hospital for mentally handicapped patients in Havana, Cuba. Journal of Hospital Infection 49, 30–36.
50. Evans M.E., Kortas K.J. Potential interaction between isoniazid and selective serotonin-reuptake inhibitors. American Journal of Health-System Pharmacy. 1995;52(19):2135–2136. [PubMed] [Google Scholar]
51. Gideon H.P. Flynn J.L. Latent tuberculosis: what the host "sees"? \\ Immunol. Res/-2011Vol.50-N. 2-3.- P. 202-212.
52. Gupta PK, Sharma KS, Jain NK, Mathur BB, Gupta ML, Rajpal AS. INH-induced toxic psychosis. A report of eight cases. Indian Journal of Tuberculosis. 1981;28(4):212–215. [Google Scholar]
53. Hollweg M, Kapfhammer HP, Krupinski M, Möller HJ. Psychopathologic syndromes during treatment with gyrase inhibitors. Nervenarzt. 1997;68(1):38–47. [PubMed] [Google Scholar]
54. Ijaz K, Dillaha JA, Yang Z, Cave MD, Bates JH. Unrecognized tuberculosis in a nursing home causing death with spread of tuberculosis to the community. J Am Geriatr Soc. 2002 Jul;50(7):1213-8. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50307 x. PMID: 12133015.
55. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., Leckband S.G., Jeste D.V.: Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. J Clin Psychiatry 2002; 63:892–909Crossref, Medline, Googl e Scholar
56. Lewis WC, Calden G, Thurston JR, Gilson WE. Psychiatric and neurological reaction to cycloserine in the treatment of tuberculosis. Dis Chest. 1957;32:172–182. [PubMed] [Google Scholar]
57. Ministry of Health, Labour, and Welfare (2019) List of tuberculosis outbreaks (in Japanese). Available at https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000148155.pdf (accessed 17 July 2019).
58. Rullan JV et al. (2012) Notes from the field: tuberculosis outbreak in a long-term-care facility for mentally ill persons – Puerto Rico, 2010–2012. Morbidity and Mortality Weekly Report 61, 801–801
59. Pachi A., Bratis D., Moussas G., Tselebis A. Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. Tuberc Res Treat. 2013;2013:489865. doi: 10.1155/2013/489865. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23691305; PMCID: PMC3649695.
60. Prasad CE, Krishnamurthy K, Murthy KJR. Psychiatric disorders in patients receiving anti-tuberculosis drugs. Indian Journal of Psychiatry. 1985;27(4):311–314. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
61. Rullan J.V. et al. (2012) Notes from the field: tuberculosis outbreak in a long-term-care facility for mentally ill persons – Puerto Rico, 2010–2012. Morbidity and Mortality Weekly Report 61, 801–801
62. Silva JB., Jr. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. The Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2004;30(supplement 1): S57–S86. [Google Scholar]
63. Sheng-Wei Pan, Yu Ru Kou, Tsung-Ming Hu, Yen-Chih Wu, Yu-Chin Lee, Jia-Yih Feng, Wei-Juin Su,Assessment of latent tuberculosis infection in psychiatric inpatients: A survey after

tuberculosis outbreaks,Journal of Microbiology, Immunology and Infection,Volume 49, Issue 4,2016,Pages 575-583,ISSN 1684-1182,https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.10.005

64. Smith CK, Durack DT. Isoniazid and reaction to cheese. Annals of Internal Medicine. 1978:88:520–521. [PubMed] [Google Scholar]
65. Stockley I.H. Lack of clinical evidence for potential interaction between isoniazid and selective serotonin-reuptake inhibitors. American Journal of Health-System Pharmacy. 1996;53(18), p. 2217. [PubMed] [Google Scholar]
66. Tasaka M, Koeda E, Takahashi C, Ota M. A tuberculosis outbreak in a psychiatric hospital: Kanagawa, Japan, 2012. Epidemiol Infect. 2020 Jan 14;148: e7. doi: 10.1017/S0950268819002206. PMID: 31933448; PMCID: PMC7019127

ФОРМИРОВАНИЕ НАУЧНЫХ И ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННЫХ ВЫЗОВОВ ДЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Хитарьян А.Г.[1], Орехов А.А.[2], Османян А.Г., Людмирская Е,Б., Рудкова К.Е., Гаспарян А.С, Абдулрахман Б.М.

1. Заведующий кафедрой хирургических болезней №3 Ростовского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор,

2. Доцент кафедры хирургических болезней №3 Ростовского государственного медицинского университета

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос подготовки кадров – это самый
важный вопрос в организации научной работы,
так как только при его успешном решении
мы можем поддержать высокий уровень нашей науки.

П.Л. Капица

В последние годы мы все чаще слышим о том, что министерство здравоохранения встречается с проблемой недостатка квалифицированных медицинских кадров в нашей стране. В 2022 году обеспеченность врачебным персоналом в России снизилась на 1,3%, что составляет до 37 врачей на 10 000 населения. Сокращение зафиксировано почти во всех федеральных округах. В большей степени сократилась численность хирургов. Несмотря на Федеральный проект «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами», по данным Минздрава РФ, на 2022 год не хватает 148 тысяч врачей и более 800 тысяч медсестер. Помимо этого, за последние 20 лет наблюдается тенденция недостатка научных кадров в сфере медицинской науки. Самая высокая численность аспирантов и докторантов наблюдается по техническим и физико-математическим наукам, а самая меньшая – по медицинским и фармацевтическим. Одна из главных проблем в медицинских ВУЗах на данный момент – удержать молодых ученых на клинических кафедрах. Нынешние выпускники не делают свой выбор в пользу научной и преподавательской карьеры. Что же привело к этому? По нашему мнению, основной причиной является недостаток специализированных знаний у студентов, заканчивающих шестилетнее обучение. Это, в свою очередь, связано с отсутствием теоретических знаний, практических навыков и возможности развиваться студентам в научном направлении. В процессе базового медицинского образования заложен низкий багаж клинических знаний и практических навыков. Отсутствие грамотно развитого клинического мышления делает будущего специалиста беспомощным у постели пациента, особенно если у того имеется симультантное или конкурирующее заболевание хирургического профиля, которое требует проведения грамотной дифференциальной диагностики и выстраивания алгоритма лечения. Это приводит к тяжелым диагностическим ошибкам, а порою и к смерти

пациента. Система образования предоставляет месячную практику один раз в год, что является критически недостаточным для совершенствования профессиональных знаний и навыков. Ростовский государственный медицинский университет предоставляет симуляционный центр, однако студенты младших курсов не имеют возможности в должной мере воспользоваться им в связи с тем, что там проходит подготовка старшекурсников к аккредитации, а также практика для будущих ординаторов. Это говорит о необходимости модификации системы образования на региональном уровне.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Для решения этой проблемы мы создали проект Ростовской Школы Хирургии (РШХ), который базируется на кафедре хирургических болезней №3 РостГМУ. «РШХ» –это новаторская форма организации педагогического процесса, в основе которой лежит принцип А.С. Макаренко: «Как можно больше требований к человеку и как можно больше уважения к нему». Проект подходит для тех, кто уже выбрал специальность хирургического профиля и хочет, не теряя времени, углубиться в нее. Нашу школу посещают десятки студентов, не только из нашего университета, но и из других ВУЗов Ростовской области. Главной целью проекта является профессиональная и научная подготовка медицинских кадров, начиная с первых курсов обучения, построение клинического мышления молодых ученых, создание алгоритма профессионально-ориентированной работы студентов, желающих приблизиться к миру науки, на базе клинической кафедры и взаимодействия с другими специализированными кафедрами. Мы считаем важным, чтобы студенты владели базисом к окончанию университета, были конкурентоспособными для поступления в узкоспециализированную ординатуру и имели багаж клинических навыков.

Работа в школе идет по четырём основным направлениям:

1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ЗНАНИЯ.

Теоретическая часть предполагает собой обсуждение актуальных вопросов хирургии с практикующими врачами, которые подробно излагают о насущных проблемах в их узкой специализации. Базисом теоретических заседаний РШХ является принцип «Оксфордской дискуссии», который предполагает собой возможность каждого студента выразить свое мнение касаемо обсуждаемой темы и задать вопрос специалисту.

2. ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ.

Не менее значимым в процессе обучения является практический блок. Студентов «неохотно» пускают в операционную из-за непонимания хода оперативного вмешательства. Именно поэтому в РШХ систематически проводятся практические заседания, на которых студенты отрабатывают базовые хирургические навыки под контролем старших коллег. Главный принцип освоения мануальных навыков – «от простого к сложному». Это предполагает, в первую очередь, работу на тренажерах, после – на кадаверном материале, а при окончании университета и получении квалификации – на пациенте.

3. КОММУНИКАЦИЯ.

В рамках РШХ мы даем возможность каждому студенту попробовать себя в выступлениях перед небольшой аудиторией с подготовленным материалом по актуальной теме. Также особое внимание мы уделяем деонтологии. РШХ помогает студентам выстраивать очень важные связи, такие как: студент – студент, студент – врач, студент (будущий врач) – пациент.

Для того, чтобы студенты могли поддерживать с нами связь, имели актуальную информацию о заседаниях, читали новостные публикации, исследования в сфере медицины, мы предлагаем разработать приложение, которое было бы доступно всем. В нашем приложении будут:

- Обзоры и статьи о самых актуальных заболеваниях и методах их лечения.
- Актуальная информация о наших теоретических и практических заседаниях.
- Советы по здоровому образу жизни и профилактике заболеваний.
- Интерактивные тесты и викторины для проверки своих знаний о медицине.
- Видеоуроки и вебинары от ведущих специалистов в области медицины.
- Современный дизайн и простота интерфейса

4. НАУКА.

Для работы с литературой на кафедре студентам предлагаются методические пособия, монографии, изданные сотрудниками кафедры, реферативные обзоры статей хирургических журналов согласно изучаемым темам. Студенты под руководством наставников осуществляют разбор научных статей, в том числе на иностранных языках, обработку статистических данных, учатся работать с медицинской документацией, что является базисом для написания первых научных работ. На протяжении года мы предоставляли и продолжаем предоставлять нашим студентам теоретическую и практическую основу, опираясь на которую они имеют возможность развиваться в научном направлении. За время обучения в рамках Ростовской Школы Хирургии было осуществлено семь выступлений на научно-исследовательских конференциях с международным участием и последующими публикациями в научных журналах. Лучшие работы были удостоены призовых мест.

В связи этим мы хотим предложить курс «Мой путь в научную медицину», в котором старшие студенты будут взаимодействовать с младшими курсами, передавая им как теоретические, практические, так и социальные навыки. Такой проект мог бы курировать супервизор-хирург. Однако наших ресурсов недостаточно для выхода на должный уровень специализации медицинских кадров.

Как говорилось ранее, мы считаем важным, чтобы перед написанием научной работы у студентов был базис, включающий совокупность практических и теоретических навыков. Будущим хирургам необходимы ресурсы для углубленного и детального изучения анатомии. Для этих целей, на наш взгляд, наиболее подойдет «Интерактивный анатомический комплекс Пирогов» – уникальное обучающее оборудование, которое включает более 4000 3D объектов, а также возможность взаимодействовать с ними.

Человека, сделавшего научное открытие в области хирургии, невозможно представить без владения мануальными навыками. Ведь только оперируя самостоятельно, обойдя все «подводные камни» на личном опыте, можно понять, как сделать лучше, применить свою методику и обосновать её. Поэтому мы убеждены, что молодой ученый обязан владеть мануальными навыками. Однако мы столкнулись с нехваткой инструментария, шовного материала, силиконовых тренажеров для практических занятий. Для совершенствования навыков очень важно следовать принципу «от простого к сложному», поэтому после отработки базовых кожных швов на силиконовых тренажерах, мы считаем необходимым работать с кадаверным материалом. Также сейчас набирают популярность эндоскопические способы оперативного вмешательства. Например, на базе Дорожной больницы СКЖД города Ростова-на-Дону за 35 лет работы было выполнено более 15 000 эндоскопических операций на органах брюшной полости. Для отработки навыков лапароскопических вмешательств идеально подходит «ЛапМентор» – виртуальный стимулятор с обратной тактильной связью. Ко

всему прочему возникают сложности с отсутствием должного помещения для тренировок студентов и проведения заседаний.

Большинство научных работ в наше время требуют наличия лабораторных животных как для исследований, так и для возможности проведения оперативного вмешательства под наркозом. Это особенно важно, так как до окончания университета студент не имеет доступа к пациентам. Эксперименты с участием крыс, мышей, морских свинок – это один их важнейших методов познания нормальной и патологической анатомии. Конечно же, также требуются условия для их содержания.

В наше время огромное количество ресурсов, благодаря которым молодой ученый мог бы уже начать свою исследовательскую деятельность, являются платными. К сожалению, у нас нет доступа к ограниченным сайтам, статьям и ресурсам, например, для профессионального перевода иностранных статей. Мы считаем это большой преградой на пути к написанию достойной и актуальной научной работы.

Выше мы изложили все проблемы, с которыми столкнулись за год существования Ростовской Школы Хирургии. На первых этапах развития проекта мы не нуждаемся во всем вышеперечисленном. Самым важным, на наш взгляд, являются расходные материалы для отработки практических навыков и доступ к базам данных для работы с научной информацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании изложенного материала можно сделать вывод, что основной нашей задачей в дальнейшем является создание клинического научно-образовательного центра для молодых специалистов. Мы хотим делать больше и думаем, что с вашей помощью сможем этого добиться. Сможем помочь студентам начать свой научный путь с младших курсов, а также подготовим квалифицированных кадров к окончанию университета, ведь за ними – наше будущее.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Хурцилава О.Г. Обеспеченность населения врачами первичного звена здравоохранения: факты, тенденции и прогнозы / О.Г. Хурцилава, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, Д.Л. Логунов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. Т. 7. № 3. С. 66-72.
2. Рошаль Л.М. Дефицит медицинских кадров - это общероссийская проблема [Электронный ресурс] // MEDRUSSIA. URL: https://medrussia.org/7549-deficit-medicinskikh-kadrov/ (дата обращения: 10.11.2018 г.)
3. Шейман И.М, Сажина В.И. Кадровая политика в здравоохранении: как преодолеть дефицит врачей [Электронный ресурс]. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/kadrovaya-politika-v-zdravoohranenii-sravnitelnyy-analiz-rossiyskoy-mezhdunarodnoypraktiki (дата обращения: 11.11.2018 г.)
4. Росстат: Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: http://rosstatistika.ru (дата обращения: 31.10.18 г.).
5. Сетевое издание «Накануне.RU».

СТАЖИРОВКА УЧАЩИХСЯ СПО В МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТАХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Организация: ТОГБПОУ «Тамбовский областной медицинский колледж»

Проектная команда: Чугунова Ю.А.[1], Виницкая А.В.[2]

1. Студентка 2 курса отделения «Сестринское дело»
2. Кандидат педагогических наук, заведующая отделением «Сестринское дело»

АННОТАЦИЯ

В работе раскрыто понятие стажировки медицинских сестер и обучающихся сестринскому делу в медицинских университетах на территории Российской Федерации, раскрыта значимость и практическая составляющая данного направления для профессионального развития будущих медицинских кадров.

Ключевые слова: *стажировка студентов, практические навыки и умения, профессиональный рост.*

Актуальность. Учащимся СПО необходимо больше занятий по практическому обучению, где отрабатываются непосредственно навыки профессионального мастерства.

Проблема профессиональной адаптации студентов медицинских специальностей, дефицит практического обучения и общения учащихся колледжей в сфере практического здравоохранения приводит к комплексу адаптивных и коммуникативных проблем на рабочих местах у выпускников.

Недостаток расходных материалов при отработке манипуляций является немаловажной проблемой в сфере обучения среднего профессионального образования.

Стажировка студентов как вид дополнительного профессионального образования, на наш взгляд, может стать необходимой опорой для формирования и закрепления полученных знании, умений и навыков, приобретаемых во время обучения на базе среднего профессионального образования. Данный вид деятельности как процесс приобретения опыта работы или повышения квалификации по специальности считается одним из эффективных способов подготовки квалифицированных кадров, а также помогает выпускникам определиться с получением еще одной профессии в области медицины.

Отметим, что при обучении в медицинском колледже недостаточное укомплектование практических медицинских кабинетов фантомами, муляжами, плакатами, а также прочими расходными материалами и инструментами медицинского назначения, и это является главной проблемой в процессе освоения знаний, умений и навыков студентами. Особую актуальность в последнее время приобретает проблема недостатка расходных материалов для обучающихся в средних профессиональных учреждениях в связи с увеличением числа студентов. Возникает необходимость привлекать дополнительные ресурсы для обучения – стажировки в медицинских вузах. Отметим, что высшие образовательные учреждения владеют более подготовленными манипуляционными кабинетами для организации практического обучения, которые могут стать необходимой базой для организации стажировок и наставничества, в первую очередь, для обеспечения практической составляющей подготовки будущих медицинских кадров.

Одним из перспективных направлений реализации данной деятельности может стать совместная стажировка будущего врача и будущей медицинской сестры в рамках программ

наставничества в парах «студент–студент» как перспектива решения проблемы профессиональной адаптации выпускников и как процесс формирования навыков профессионального общения учащихся еще при обучении в медицинском образовательном учреждении. Медицинские сестры оказывают медицинскую помощь и уход за пациентами под наблюдением и в сотрудничестве с врачами и медицинскими сестрами старшего уровня. Медицинские работники выполняют разнообразные медицинские, лечебные, профилактические и реабилитационные процедуры, следят за состоянием пациентов, контролируют показатели здоровья и предоставляют информацию о состоянии пациентов врачам.

Совместная деятельность по отработке навыков взаимодействия в данном направлении способна устранить часто встречающиеся коммуникационные барьеры между участниками медицинского процесса. А при поступлении на работу – упростить процесс трудовой деятельности, сокращая его до отработки необходимых мероприятий и процедур работы с пациентами. Деятельность медицинских сестер не ограничивается выполнением необходимых мероприятий и процедур в палатах стационара. Она включает помощь хирургам в операционной, содействие выздоравливающим пациентам в процессе их реабилитации, уход за инвалидами, тяжелобольными и престарелыми на дому либо в специальных учреждениях. Кроме того, работа медицинской сестры связана и со здоровыми людьми – к этой сфере деятельности относится участие медсестер в мероприятиях по профилактике болезней, поддержанию санитарно-эпидемиологического и экологического благополучия окружающей среды.

Для примера рассмотрим студентов направления «Сестринское дело», которые в процессе обучения проходят следующие этапы:

1 курс – освоение общеобразовательных предметов, знакомство с профессией медсестры, изучение основ латыни, анатомии, физиологии, патологии, изучение некоторых гуманитарных предметов, социально-экономический блок, освоение профильных дисциплин: гигиены, генетики, микробиологии и т.д.

2 курс – углубление в специальность медсестры, особенности ухода за больными, методы оказания первой помощи, способы реабилитации, прохождения практики.

3 курс – закрепление материала, освоение медицины катастроф и правовых основ рабочей деятельности медсестры, изучение базы реаниматологии, много производственной и преддипломной практики.

После успешной сдачи экзаменов выпускник медицинского колледжа должен уметь:

- проводить профилактические мероприятия;
- участвовать в лечебно-диагностическом и реабилитационном процессах;
- оказывать доврачебную помощь при неотложных состояниях;
- выполнять все виды работ по профессии (уход, оказание медицинских услуг и др.).

После окончания колледжа выпускники стремятся трудоустроиться в государственные медицинские учреждения, частные медицинские клиники, различные фитнес- и SPA- центры. Но любая трудовая деятельность подразумевает прохождение дополнительного образования по узкому направлению или повышение квалификации – продолжение образования в медицинском вузе. Часто студенты средних профессиональных образовательных организаций продолжают обучение в вузах по популярным направлениям и специальностям: «Лечебное дело», «Педиатрия», «Хирургия» и т.п. Каждый медицинский вуз включает в себя несколько факультетов, на которых студент может выбрать направление и специализацию. Возможно, процесс организации стажировок или групп наставников поможет будущим специалистам определиться с выбором направления заранее и пройти определенную подготовку именно по выбранной специальности.

На сегодняшний день основными популярными среди студентов медицинских вузов можно считать следующие факультеты:

- факультет общей медицины;
- факультет педиатрии;
- факультет хирургии.

Факультет общей медицины является одним из самых престижных. Здесь студенты получают обширные медицинские знания и навыки в диагностике, лечении, а также профилактике многих заболеваний. Студенты этого факультета будут впоследствии работать врачами-терапевтами и оказывать первичную медицинскую помощь пациентам.

Факультет педиатрии представляет собой область исследования особенностей лечения и профилактики заболеваний у маленьких пациентов. В течение обучения студенты этого факультета углубленно изучают нормальное физическое и психическое развитие ребенка, а также диагностику в педиатрии и лечение. По завершении обучения выпускники факультета педиатрии будут способны заниматься практической работой в области педиатрии и управлять здоровьем детей всех возрастных групп.

Факультет хирургии является одним из самых увлекательных и трудоемких направлений, предлагаемых в медицинском университете. Будущие врачи, обучаясь на этом факультете, обретут всесторонние знания и освоят практические навыки, необходимые в профессии хирурга. Они глубоко познакомятся с анатомией человеческого тела, освоят различные методы диагностики и эффективные подходы к лечению хирургических заболеваний, а также овладеют хирургическими техниками и процедурами. Завершив обучение на этом факультете, студенты смогут приступить к работе в качестве хирургов в больницах и клиниках, проводить сложные операции и предоставлять неоценимую помощь в спасении жизней пациентов.

Удобной базой для организации стажировок студентов среднего профессионального образования различных специальностей может стать факультет общей медицины, так как является одним из основных в медицинском университете. Он предлагает образовательные программы для будущих врачей, которые затем смогут продолжить обучение на специализированных факультетах. Студенты факультета общей медицины изучают различные общие медицинские дисциплины, такие как анатомия, физиология, биохимия, патология и фармакология. Они также получают практические навыки в клиническом обучении и работе с пациентами. Данная профессия тесно связана с медицинскими сестрами, особенно на первых курсах, где учащиеся высших учебных заведений получают сертификат о том, что могут работать медицинскими сестрами.

Таким образом, организация дополнительного профессионального развития как важной части обучения студентов среднего профессионального медицинского образования, затрагивает, в первую очередь, практическую составляющую подготовки будущих медицинских кадров, и, во вторую, решает множество профессиональных, адаптационных и управленческих задач в сфере здравоохранения. При реализации стажировок студенты-выпускники к окончанию медицинского колледжа получают ряд базовых знаний, умений и навыков практического взаимодействия, а также сертификат, позволяющий перейти на определенную ступень профессионального роста в дальнейшей трудовой деятельности. Обучение по программе стажировки позволит студентам средних профессиональных специальностей пройти важную подготовку как медицинской сестры-организатора, руководителя сестринского звена или медсестры-преподавателя, с правом принятия самостоятельных решений.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Собрание законодательства РФ. - 2011. - № 48. - ст. 6724.
2. Виницкая А.В. Разработка и реализация проекта «Мониторинг здоровья» студентами и преподавателями Тамбовского областного медицинского колледжа// Сб. научн. ст. по итогам раб. междунар. науч. фор. НАУКА И ИННОВАЦИИ – СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ (г. Москва, 29 января 2021 г.). / отв. ред. Д.Р. Хисматуллин. – Москва: Издательство Инфинити, 2021. – С. 175-180.
3. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/
4. Медицинский институт, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина [Электронный ресурс]. URL: https://tsutmb.ru/abiturientu/bakalavriat/med/

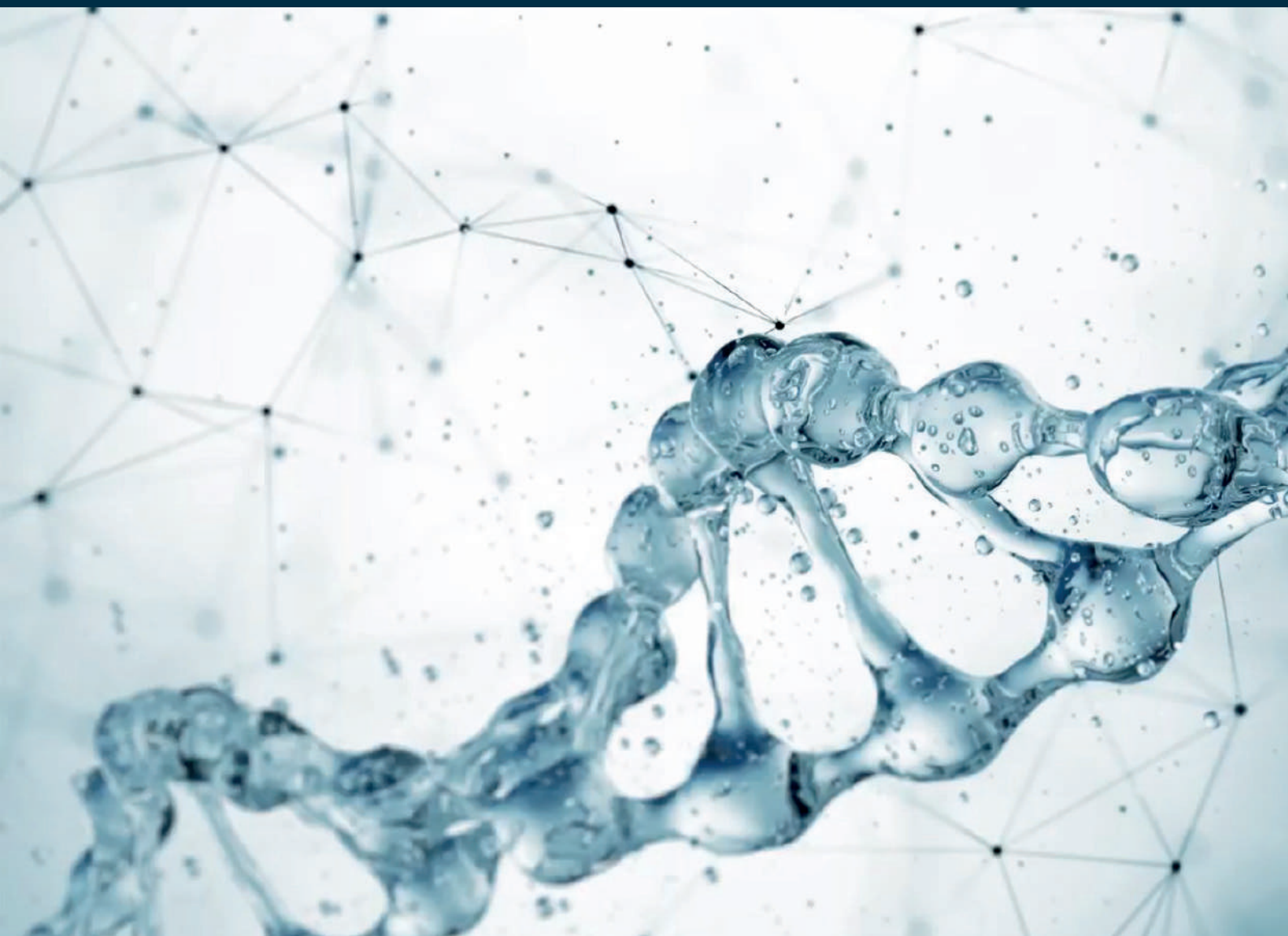
МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА

«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В МЕДИЦИНЕ

V



РАЗРАБОТКА СОСТАВА ИННОВАЦИОННОГО РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА И АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ

Организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»

Проектная команда: Владимирова Е.В., Сухарева М.С.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП – антимикробные пептиды
ЗФР – забуференный физиологический раствор
иФИК – индекс фракциональной ингибирующей концентрации
КОЕ – колониеобразующие единицы
МИК – минимальная ингибирующая концентрация
НЧ – наночастицы
ФИК – фракциональная ингибирующая концентрация
MRSA – methicillin-resistant (штамм устойчивый к метициллину) Staphylococcus aureus

ВВЕДЕНИЕ

Поиск эффективных ранозаживляющих средств, обладающих антимикробными свойствами против широкого спектра микроорганизмов, является актуальным направлением исследований на протяжение многих лет. Остро стоит проблема лечения трофических язв при синдроме диабетической стопы. Диабетом болеет более 340 млн человек по всему миру, и около 20% из них страдают от диабетических ран. Язвы на ногах или ступнях являются наиболее распространенными ранами у больных диабетом. У пациентов с диабетом снижается способность метаболизировать глюкозу, что приводит к гипергликемическим состояниям, которые еще больше осложняют процесс заживления ран. Приблизительно 50-70% всех ампутаций конечностей вызваны диабетическими ранами. Основным требованием к лечению ран является быстрое и полное заживление без распространения инфекции или развития сепсиса [1]. Заживление ран может быть осложнено инфицированием патогенными микроорганизмами, проявляющими резистентность к существующим антибиотикам. Поэтому важно разрабатывать эффективные ранозаживляющие препараты принципиального иного антимикробного механизма действия, к которым микроорганизмам будет сложно выработать резистентность.

Перспективными в этом отношении являются наночастицы серебра и антимикробные пептиды и белки. Синергетическое сочетание всех этих веществ и их свойств позволит получить наиболее активный ранозаживляющий препарат с низкой токсичностью и эффективный против антибиотикорезистентных бактерий. В литературе имеются данные о синергизме антимикробного действия наночастиц серебра и антимикробных пептидов [2]. Похожие результаты были получены и в лаборатории Института экспериментальной медицины, на базе которой планируется и данная научно-исследовательская работа. Это доказывает перспективность предлагаемой разработки.

Целью проекта является разработка состава ранозаживляющего препарата на основе наночастиц серебра и антимикробных пептидов с широким спектром антимикробной активности, в том числе против устойчивых к антибиотикам бактерий, безопасного для клеток человека, и обладающего быстрым и эффективным действием для лечения неосложненных и инфицированных ран.

Планируется исследовать различные комбинации антимикробных веществ, таких как протегрин, шучин-4 и его модификации, наночастицы серебра с целью выявления синергизма их действия и повышения эффективности.

В соответствии с целью были сформулированы следующие задачи:

1. Оценить антимикробную активность наночастиц серебра, протегрина, шучина-4 и его модификации в отношении устойчивых к антибиотикам грамположительных и грамотрицательных бактерий, характерных для раневых инфекций (Staphylococcus aureus, Acinetobacter baumannii и др.).
2. Исследовать совместное антимикробное действие наночастиц серебра, протегрина, шучина-4 и его модификации.
3. Подобрать биосовместимую мазевую основу для создания ранозаживляющего препарата.
4. Оценить эффективность действия исследуемых веществ, а также их комбинаций на заживление неосложненных и инфицированных экспериментальных ран у лабораторных животных (грызунов).
5. Оценить безопасность исследуемых веществ, а также их комбинаций для клеток человека (фибробласты и др.) in vitro.
6. Выбор эффективного состава препарата. Подготовка заявки на патент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен подход для получения ранозаживляющих препаратов, имеющих высокую антимикробную активность и низкую токсичность для клеток макроорганизма.

Исследуемые наночастицы серебра и антимикробные пептиды обладают выраженной антимикробной активностью в отношении антибиотикоустойчивых штаммов бактерий. Наночастицы серебра, стабилизированные олеатом натрия и полиэтиленгликолем, могут быть использованы в комбинации с антимикробными пептидами со структурой β-шпильки – протегрин-1, шучин-4 для усиления их антимикробных эффектов.

Следует подчеркнуть, что исследуемые пептиды и наночастицы серебра, а также их комбинации более эффективны в отношении резистентных бактерий, чем пептиды и наночастицы серебра, описанные в литературе.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Patel S. et al. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2019. – T. 112. – C. 108615
2. Ruden S. et al. Synergistic interaction between silver nanoparticles and membrane-permeabilizing antimicrobial peptides // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2009. – V. 53, №. 8. – P. 3538-3540
3. Lewies A., Du Plessis L. H., Wentzel J. F. Antimicrobial peptides: the Achilles' heel of antibiotic resistance? // Probiotics and antimicrobial proteins. – 2019. – T. 11. – №. 2. – P. 370-381.

4. Jenssen H, Hamill P, Hancock RE. Peptide antimicrobial agents // Clin Microbiol Rev. – 2006. –V. 19, № 3. – P. 491–511.
5. Nguyen LT, Haney EF, Vogel HJ. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action // Trends in Biotechnology. – 2011. – V. 29, № 9. – P.464–472
6. Жаркова М.С. Сочетанное действие белков и пептидов системы врожденного иммунитета и соединений различной химической природы в реализации их антибиотических свойств: дис. ... канд. биол. наук: 03.01.04 / Жаркова Мария Сергеевна. – Санкт-Петербург, 2016. – 222 с.
7. Rai M. K. et al. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria // Journal of applied microbiology. – 2012. – V. 112, №. 5. – P. 841-852
8. Stensberg M. C. et al. Toxicological studies on silver nanoparticles: challenges and opportunities in assessment, monitoring and imaging // Nanomedicine. – 2011. – V. 6, №. 5. – P.879-898.
9. Shafer W. M. (ed.). Antibacterial peptide protocols. – Humana Press, 1997. – V. 78. – 255 p.
10. Orhan G. et al. Synergy tests by E test and checkerboard methods of antimicrobial combinations against Brucella melitensis // Journal of clinical microbiology. – 2005. – V. 43, №. 1. – P. 140-143.
11. Fehri L. F., Wróblewski H., Blanchard A. Activities of antimicrobial peptides and synergy with enrofloxacin against Mycoplasma pulmonis // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2007. – V. 51, №. 2. – P. 468-474.
12. Ramesh S. et al. Peptides conjugated to silver nanoparticles in biomedicine–a “value-added” phenomenon // Biomaterials science. – 2016. – V. 4, №. 12. – P.1713-1725.
13. Chatterjee T, Chatterjee BK, Majumdar D, Chakrabarti P. Antibacterial effect of silver nanoparticles and the modeling of bacterial growth kinetics using a modified Gompertz model // Biochim Biophys Acta. – 2015. – V. 1850, № 2. – P. 299–306

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ ОСТЕОГЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМБИНАЦИИ, СОЗДАННОЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА И СРЕДСТВА С АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Вольхин Н.Н.[1], Курчинский Д.Д., Бондарев Р.А., Смирнов Р.Р., Сергунова А.С.

1. Ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ЯГМУ.

ВВЕДЕНИЕ

Переломы являются достаточно распространенной патологией. По различным оценкам их доля составляет от 6 до 10% всех травм, а пациенты с переломами составляют до 17% всех хирургических больных [7]. Несмотря на то, что технологии и методики, используемые в практике врачей-травматологов, постоянно совершенствуются, принципы лечения переломов долгое время существенно не менялись. Основными способами лечения данной патологии на сегодняшний день, как и много лет назад, остаются хирургические методики: иммобилизация гипсовыми повязками, скелетное вытяжение, различные варианты остеосинтеза, а также сочетание этих методов. Медикаментозная терапия при этом имеет вспомогательное значение и, поэтому ей не уделяется должного внимания со стороны практикующих врачей. Вместе с тем включение в комплексное лечение переломов лекарственных препаратов способно существенно повысить эффективность лечебных мероприятий.

По сложившейся практике медикаментозные средства применяются главным образом в ситуации не обычного, а патологического перелома, возникающего вследствие остеопороза, спровоцированного чаще всего возрастным дефицитом половых стероидных гормонов. В этих случаях рекомендуется применение витамина Д, стероидных гормональных препаратов, тиреокальцитонина и бисфосфонатов [3, 6, 8, 10-13]25(OH. К сожалению, наиболее эффективные стимуляторы костной регенерации, отмеченные в данном перечне, способны вызывать многочисленные побочные эффекты, обусловленные системным действием этих лекарств, что препятствует их более широкому использованию у лиц с костными переломами, не отягощенных остеопорозом. В частности, применение бисфосфонатов может сопровождаться язвенными поражениями слизистых пищевода и желудка, нарушением моторики ЖКТ, гриппоподобным синдромом, а в некоторых случаях – остеонекрозом нижней челюсти [1]. Применение тиреокальцитонина (препарат миакальцик) способно вызвать раздражение слизистой оболочки носа при интраназальном введении, а при парентеральном применении возникает тошнота, покраснение лица, приливы [1]. Применение анаболических стероидов (ретаболил, метандростенолол) может вызвать диспептические нарушения, изменение функциональных проб печени, отеки, желтуху, у женщин – нарушения менструального цикла, огрубение голоса, оволосение по мужскому типу [2].

Среди безопасных, но пока малоиспользуемых на практике лекарственных субстанций с относительно недавно выявленной способностью к ускорению регенерации костной ткани, следует выделить два лекарственных препарата: полипептидный гормональный препарат –

хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и синтетическое средство из группы антиоксидантов – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, известное под торговым названием «Мексидол». Более широкому применению этих средств в обозначенном направлении препятствует недостаточный объем экспериментальных и клинических доказательств их эффективности.

Наиболее перспективным из этой пары лекарственных средств для лечения переломов следует признать гормональный препарат плаценты – хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). По структуре эта пептидная гормональная субстанция близка к лютеинизирующему гормону гипофиза (ЛГ) и, поэтому, в клинической практике применяется исключительно в качестве его заменителя для лечения половых расстройств и проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Кроме того, некоторыми исследователями предлагается использование ХГЧ для лечения патологических переломов, возникших вследствие остеопороза на фоне дефицита половых гормонов [6, 10, 12]. Принципиальной научной новизной отмеченные предложения не отличаются, поскольку они основываются на уже отмеченной общеизвестной лютеинизирующей активности ХГЧ, позволяющей стимулировать выработку половых стероидов, которые в свою очередь обладают выраженным общим анаболическим действием, а также угнетают в костной ткани остеокласты и стимулируют остеобласты. При этом авторы отмеченных работ не распространяют свои предложения на переломы, возникающие в ситуациях без явлений эндокринной недостаточности. Более инновационными являются сообщения о способности ХГЧ напрямую без посредничества половых стероидов через общие с ЛГ рецепторы стимулировать дифференцировку полипотентных стволовых клеток в направлении регенерации костной ткани, что обосновывает возможность применения ХГЧ в качестве универсального стимулятора регенерации костной ткани при всех разновидностях переломов, а не только возникших вследствие остеопороза [14, 15].

Другим относительно новым направлением ускорения реабилитации пациентов с переломами костей является использование антиоксидантов, способных по мнению некоторых авторов уменьшить выраженность первой, катаболической, фазы регенерации кости, которая характеризуется дезинтеграцией и деградацией входящих в кость структур вследствие посттравматического воспаления, гипоксии и образования перекисных соединений. В частности, с заявленной целью предлагается использование 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, известного под торговым названием «Мексидол» [4, 9].

Поскольку возможность применения ХГЧ и «Мексидола» для комплексного лечения переломов уже обозначена в упомянутых литературных источниках, в настоящем проекте предполагается провести более детальную оценку остеогенного эффекта этих препаратов как по отдельности, так и при сочетанном применении в виде лекарственной комбинации. Сочетанный вариант использования этих средств по новому назначению важен как метод сбора экспериментальных доказательств приоритета настоящего исследования, позволяющего подать заявку на изобретение, а также необходим для обоснования возможности снижения применяемых дозировок ХГЧ, что важно для безопасности применения этого средства. Целесообразность подобной комбинации определяется тем, что «Мексидол» способен тормозить катаболическую фазу регенерации кости, тогда как ХГЧ стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеточных элементов. Таким образом, оба препарата оказывают однонаправленное влияние в виде сдвига костного баланса в сторону положительных значений, но за счет разных механизмов действия, реализуемых к тому же на разных стадиях остеогенеза, что в целом создает условия для возникновения феномена потенцирования (т.е. сверх суммарного действия) остеогенной активности этих средств без повышения дозировок и усиления побочных эффектов.

Повышение эффективности и безопасности отмеченной комбинации может быть более полноценно реализовано для ситуаций, требующих оперативного лечения переломов труб-

чатых костей, когда отмеченные лекарства наносятся на поверхность конструкции для остеосинтеза, вводимой в костномозговой канал поврежденной кости с целью репозиции костных обломков [5]. При такой методике использования препаратов по сравнению с их инъекциями минимизируется вероятность возникновения системных побочных эффектов на другие органы и ткани, и существенно повышается остеогенный эффект, оцениваемый по ускорению степени консолидации кости в зоне перелома.

Целью настоящего проекта явилось создание на основе полипептидного препарата хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) безопасной лекарственной комбинации, обладающей выраженным остеогенным эффектом, а также разработка оптимальной методики адресной доставки этой комбинации в зону перелома трубчатой кости, минимизирующей вероятность возникновения побочных эффектов от примененных лекарств, обусловленных их системным действием на другие органы и ткани.

Для достижения поставленной цели в рамках данного проекта было запланировано решение следующих задач:

1. В опытах на лабораторных крысах с модельной патологией костного перелома бедренной кости провести титрование дозировок ХГЧ и «Мексидола», обеспечивающих этим препаратам выраженный остеогенный эффект при изолированном инъекционном применении.

2. Оценить остеогенную активность и степень безопасности лекарственной комбинации из ХГЧ и «Мексидола» при инъекционном применении этих препаратов.

3. Оценить силу остеогенного эффекта и степень безопасности применения ХГЧ и «Мексидола» при их изолированном и сочетанном локальном воздействии, произведенном за счет адресной доставки этих средств в зону перелома трубчатой кости при помощи интрамедуллярной конструкции для остеосинтеза.

Конкретное исполнение поставленных задач было произведено в трех сериях экспериментов. а показатель прироста массы тела животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам трех серий экспериментов можно сделать следующие выводы:

1. Результаты исследования свидетельствуют о наличии у ХГЧ высокой остеогенной активности, которая способна проявляться как при подкожном, так и особенно в случае адресной доставки данной субстанции к месту костного перелома при помощи интрамедуллярной конструкции для остеосинтеза.

2. Использование антиоксиданта «Мексидола» способно существенно усилить остеогенный эффект ХГЧ при обоих обозначенных способах его применения.

3. Существенное увеличение силы остеогенного эффекта ХГЧ при дополнительном применении «Мексидола», возникающее без повышения эффективных дозировок исследуемых препаратов, свидетельствует о достижении эффекта потенцирования и позволяет обоснованно рассчитывать на успешное завершение процедуры патентования нового способа лечения переломов, описанного в нашей заявке на изобретение «Фармацевтическая комбинация для стимуляции регенерации костной ткани и способ ее использования» № RU2023113494 от 24.05.2023.

4. Применение комбинации ХГЧ и «Мексидола» является достаточно эффективным и безопасным способом ускорения регенерации костной ткани, и может быть рекомендовано для использования в клинической практике для комплексного лечения переломов при условии успешного проведения клинических и доклинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Аникин С. Г. Применение лекарственных препаратов для лечения остеопороза // Медицинский Совет. – 2010. – № 7–8. – С. 50–56.
2. Клиническая фармакология препаратов половых гормонов : Учебное пособие / А. Ф. Вербовой, С. А. Бабанов, О. В. Косарева, И. А. Агаркова. – Самара : Общество с ограниченной ответственностью «Офорт». – 2009. – 43 с.
3. Майлян Э. А., Резниченко Н. А., Майлян Д. Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 1. – С. 12–20.
4. Малиновский Е. Л., Надыров Э. А., Николаев В. И. Оптимизация репаративного остеогенеза при политравме // Новости Хирургии. – 2011. – Т. 19. – № 5. – С. 17–22.
5. Металлоконструкция для интрамедуллярного остеосинтеза трубчатых костей : пат. 187285 Российская Федерация: МПК A61B 17/72 (2006.01) / Смирнов Н. А., Корышков Н. А., Щербаков А.О., Вольхин Н.Н., Русанов Н.О., Курчинский Д.Д., Дворецкий Д.А.; № 2019101171; заявл. 17.01.20; опубл. 28.02.2019, Бюл. № 7.
6. Мсхалая Г. Ж., Калинченко С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин и остеопороз. Обзор литературы и собственные данные // Остеопороз и остеопатии. – 2004. № 1. – С. 25–30.
7. Оксенойт Г. К. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб. / Росстат. – Москва. – 2021. 171 с.
8. Павлов С. Б. Участие паратиреоидного гормона и кальцитонина в регуляции метаболизма костной ткани при моделировании его нарушений // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1. – № 2. – С. 185–189.
9. Сирак С. В., Андреев А. А. Регенерация костной ткани при переломах нижней челюсти, осложненных травматическим остеомиелитом неспецифической этиологии // Стоматолог. – Минск. – 2018. – № 4 (31). – С. 83–87.
10. Сметник В. П., Сметник А. А. Эстрогены и костная ткань // Фарматека. – 2013. № 12 (256). – С. 17–21.
11. Федотов В. П. Изучение биологических свойств структурных аналогов половых стероидов с целью создания лекарственных препаратов // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 43. – № 4. – С. 38–42.
12. Шалина М. А., Ярмолинская М. И., Абашова Е. И. Влияние гормональной терапии на костную ткань: мифы и реальность // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 3. – С. 83–94.
13. Штейнле А. В. Посттравматическая регенерация костной ткани (часть 2) // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2010. – Т. 25. – № 1. С. 114–118.
14. Mansell J.P., Bailey A.J., Yarram S.J. Could bone tissue be a target for luteinizing hormone/chorionic gonadotropin? // Mol. Cell. Endocrinol. – 2007. – Vol. 269, № 1–2. – P. 99–106.
15. Tucker J. Stimulation of proliferation of pluripotential stem cells through administration of pregnancy associated compounds: pat. US20060089309A1 USA. 2006.

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ПРОТЯЖЕННЫХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Проектная команда: Воробьев К.А.[1], Белый Н.В.[2], Кокорина А.А.[3], Товпеко Д.В.[4]

1. Кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины);

2. Врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины);

3. Научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (искусственных органов) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований);

4. Научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (искусственных органов) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

PRP – Обогащенная тромбоцитами плазма
PPP – Бедная тромбоцитами плазма
A-PRP – Аутологичная неактивированная плазма, обогащенная тромбоцитами
AA-PRP – Аутологичная активированная обогащенная тромбоцитами плазма
GFs – Факторы роста
VEGF – Фактор роста эндотелия сосудов
PDGF – Фактор роста тромбоцитов
IGF-1 – Инсулиноподобный фактор роста-1
TGF-ß – Трансформирующий фактор роста-бета
EGF – Эпидермальный фактор роста
ECM – Внеклеточный матрикс
RPM – Оборотов в минуту
CTGF – Фактор роста соединительной ткани

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время проблема создания и применения костнопластических материалов крайне актуальна, что обусловлено широким спектром задач, поставленных перед травматологией и ортопедией. Количество операций с использованием костнопластических материалов в мире колеблется от 3,5 до 4 миллионов ежегодно и постоянно увеличивается. Большое количество и клиническое разнообразие патологий и поражений костной системы различной этиологии требуют эффективного и реализуемого в практике способа замещения костного дефекта, как одного из базовых элементов процесса лечения. Это справедливо как для детской ортопедии, так и при лечении возрастных хронических патологий опорно-двигательного аппарата. Особую актуальность данный вопрос приобретает при лечении боевых травм и обширных травматических повреждений. В отношении

вопроса применения костнопластических материалов накоплен обширный опыт применения различных объектов и веществ, в том числе физиологически активных структур биологического происхождения. Это справедливо для осуществления реконструктивных мероприятий практически при любой скелетной локализации повреждений, в частности и для методик челюстно-лицевой и нейрохирургии, вмешательствах на позвоночнике, при восстановлении протяженных дефектов трубчатых костей конечностей и т.д. [1,2,3,4,5,6,7,8, 9, 10].

При этом необходимо учитывать, что применяемые продукты должны не только структурно замещать дефект, но и обладать заметной остеоиндуктивной активностью для оперативного и качественного в функциональном и структурном плане восстановления поврежденного отдела опорно-двигательного аппарата [11].

Аутологичные ткани считаются «золотым стандартом» трансплантации, так как при их использовании выполняются базовые условия структурной идентичности и отсутствия иммунологического конфликта [12]. В тоже время эффективное применение данной методики часто невозможно в связи с понятными ограничениями, накладываемыми тем фактом, что источником имплантируемых тканей является сам пациент. Донорские ткани и аллогенные костнопластические материалы являются предпочтительными среди прочих биологических и синтетических пластических материалов. В связи со сложной процедурой иммунологического подбора донора, чаще всего пренебрегают сохранением жизнеспособности клеточного компонента аллогенных костных структур и применяют децеллюляризацию, сохраняющую гистологическую структуру и биологическую активность, с последующей возможной модификацией [13].

Анализируя состояние отечественной системы производства и применения аллогенных костнопластических конструкций необходимо отметить, что остаются серьезные пробелы в нормативно-правом регулировании в сфере донорства и трансплантации тканей в России [14, 15], нет единых стандартов, на которых могут базироваться технологии обработки и стерилизации тканей [13].

Современной мировой тенденцией стало развитие технологий регенеративной медицины и разработка модифицированных материалов с улучшенными или направленными свойствами. Костнопластические материалы перестали быть статическими, и присущая им ранее инертность сменяется функциональной активностью посредством нанесения на них культур клеток, биологически активных веществ, факторов роста, которые стимулируют процессы остеогенеза, либо фиксации на материалах фармакологических субстанций и продуктов генной инженерии. Поэтому одной из задач современной биоимплантологии является применение технологий, при обработке и стерилизации тканей позволяющих создавать скаффолды для тканеинженерных конструкций или дальнейшей модификации материалов [17, 18, 19]. Одним из перспективных направлений является размещение на децеллюризированном матриксе, сохранившем коллагеновую структуру, биологически активных субстанций, имеющих в своем составе достаточный набор цитокинов и тканевых факторов для эффективной стимуляции миграции, деления и дифференцировки клеток остеогенного пула в размещенном аллогенном объекте. Одной из таких субстанций является обогащенная тромбоцитами плазма (PRP). PRP – это концентрат тромбоцитов и факторов роста (GFs), полученный центрифугированием венозной крови. Он может быть аутологичным или аллогенным, и, как правило, можно различить аутологичный PRP в двух разных продуктах – аутологичная активированная PRP (AA-PRP) и аутологичная неактивированная PRP (A-PRP) [20]. Биомолекулярное обоснование применения PRP представлено регенеративными свойствами тромбоцитов, способствующими заживлению ран. Тромбоциты содержат около 50-80 альфа-гранул, которые содержат сотни биологически активных белков, включая широкий спектр GFs, в основном представленных фактором роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), фактором роста фибро-

бластов (FGF), фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальным фактором роста (EGF), трансформирующим фактором роста бета-1 (TGF-β1), инсулиноподобным фактором роста (IGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и фактор роста гепатоцитов (HGF). Каждый из этих основных GFs участвует в определенной биомолекулярной функции во время восстановления тканей, играя фундаментальную роль в заживлении повреждений. Фактически, при секреции GFs связываются с трансмембранными рецепторами клеток области-мишени, вызывая клеточный рост, митогенез, хемотаксис, ангиогенез, способствуя пролиферации, дифференцировке и образованию внеклеточного матрикса (ECM) и, таким образом, восстановлению тканей [21, 22].

Цель исследования: создание аллогенных костнопластических материалов с улучшенными биосовместимыми и функциональными свойствами для эффективного замещения обширных костных дефектов с последующим формированием полноценной остеоткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшая доработка и клиническое внедрение данного костно-пластического материала открывает огромные перспективы в травматологии и создании биологически активных медицинских продуктов в целом, что может иметь очень важное значение для здравоохранения страны и качества жизни населения, учитывая частоту встречаемости и высокий уровень инвалидизации при обширных травматологических повреждениях. При этом, в условиях высокой стоимости и недостаточной эффективности костнозамещающих материалов, ограничивающих возможности учреждений системы травматологической помощи, разработка эффективных и легко реализуемых методик обработки аллогенной ткани и клинических протоколов на основе биологически активных средств может быть крайне экономически целесообразно и оправдано с медицинской точки зрения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Badwin P. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery / P. Baldwin, D.J. Li, D.A. Auston, H.S. Mir, R.S. Yoon, K.J. Koval // J Orthop Trauma. - 2019 Apr. – V.33. - No 4. – P. 203-213.
2. Henkel, J. Bone Regeneration Based on Tissue Engineering Conceptions - A 21st Century Perspective / J. Henkel, M.A. Woodruff, D.R. Epari, R. Steck, V. Glatt, I.C. Dickinson, P.F. Choong, M.A. Schuetz, D.W. Hutmacher // Bone Res. – 2013. – V. 1. – No 3. – P. 216-248.
3. Дроздецкий, А. П., Овсянкин, А. В., Кузьминова, Е. С., Прохоров, А. Н., Попов, Ю. С., Шаров, В. А., ... & Кузьминова, А. Д. (2019). Собственный опыт применения костнопластических материалов при хирургическом лечении костных кист у детей. Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 18(3), 74-82.
4. Рожин, В. В., Кириленко, С. И., Надыров, Э. А., Николаев, В. И. (2019). Костно-пластические материалы для выполнения спондилодеза. Проблемы здоровья и экологии, (2 (60)), 13-19.
5. Хоминец В. В., Воробьев К. А., Соколова М. О., Иванова А. К., Комаров А. В. (2022). Аллогенные остеопластические материалы для реконструктивной хирургии боевых ранений. Доклады Российской военно-медицинской академии, 41(3), 309-314.
6. Салех К. М., Дымников А. Б., Мухаметшин Р. Ф., Ивашкевич С. Г. (2023). Современные остеопластические материалы. Медицинский журнал РУДН, 27(3), 368-378.

7. Vasilyev, A. V., Kuznetsova, V. S., Bukharova, T. B., Grigoriev, T. E., Zagoskin, Y., Korolenkova, M. V., ... & Kulakov, A. A. (2020). Development prospects of curable osteoplastic materials in dentistry and maxillofacial surgery. Heliyon, 6(8).
8. Воробьев, К. А., Скипенко, Т. О., & Загородний, Н. В. (2021). Костные трансплантаты и аллогенные костнопластические материалы в аспекте развития ортобиологии. Opinion Leader, (2), 18-26.
9. Акбаров А., Зиядуллаева Н., Хабилов Б. Использование костнопластических материалов для восстановления полостных дефектов челюстно лицевых костей //Stomatologiya. – 2019. – Т. 1. – №. 2 (75). – С. 69-74
10. Долгушов, Г. Г. (2020). Аллогенные костно-пластические материалы из дентина. In Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты (pp. 342-342).
11. Serhiy, T., Maria, K., & Iurii, M. (2023, January). Modern osteoplastic materials with additional properties. In The 1th International scientific and practical conference "Current issues of science and integrated technologies"(January 10-13, 2023) Milan, Italy. International Science Group. 2023. 799 p. (p. 321).
12. Lowry, J. Bone Regeneration and Repair: Biology and Clinical Applications / J. Lowry // Annals of The Royal College of Surgeons of England. – 2006. – V. 88. – No 3. – P. 334.
13. Готье, С.В. Трансплантология и искусственные органы / С.В. Готье. – М. : Лаборатория знаний, 2018. – 319 с.
14. Путило, Н.В. Правовое регулирование трансплантации в Российской Федерации. / Н.В. Путило. – Москва: Проспект, 2019. – 176 с.
15. Готье, С.В. Правовые и организационные основы донорства и трансплантации органов в российской федерации / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2018. – Т.1. - №S. – С. 61-74.
16. Шангина, О.Р. Роль многопрофильного тканевого банка в разработке и клинической реализации технологий регенеративной хирургии / О.Р. Шангина, Р.А. Хасанов // Практическая медицина. – 2019. – Т17. - №1. С. 17-19.
17. Готье, С.В. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке / С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. - №1. – Т.12. – С. 10-32.
18. Готье, С.В. Приоритетные направления научных исследований в области трансплантологии, искусственных органов и регенеративной медицины / С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. - Т.21. - №2. - С. 5-6.
19. Самойлов, А.С. Перспективы применения регенеративной медицины в клинической практике / А.С. Самойлов, Т.А. Астрелина, А.В. Аксененко и др. // Главврач. – 2019. - №10. – С. 38-47.
20. Gentile P., Garcovich S. Systematic review—the potential implications of different platelet-rich plasma (PRP) concentrations in regenerative medicine for tissue repair //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 16. – С. 5702.
21. Blair, P.; Flaumenhaft, R. Platelet α-granules: Basic biology and clinical correlates. Blood Rev. 2009, 23, 177–189.
22. Neumüller, J.; Ellinger, A.; Wagner, T. Transmission Electron Microscopy of Platelets FROM Apheresis and Buffy-Coat-Derived Platelet Concentrates. Transm. Electron Microsc. Theory Appl. 2015, 255–284.
23. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:297–300.

24. Anitua E. The use of plasma rich growth factors (PRGF) in oral surgery. Pract Proced Aesthet Dent 2001;13.
25. Kevy SV, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. J Extra Corpor Technol 2004;36:28–35.
26. Fadadu P. P. et al. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization //Regional Anesthesia & Pain Medicine. – 2019. – Т. 44. – №. 6. – С. 652-659.

ПОЛЕПЕПТИДЫ В БОРЬБЕ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Габолаева Н.А.1, Цирихова М.О., Датдеева З.А., Плиев С.З., Дулаев О.Т.

1. Старший преподаватель кафедры биологической химии.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия – это заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами нарушений двигательных, чувствительных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов в коре головного мозга.

Тот факт, что многие великие люди (Беллерофон, Сократ, Платон, Эмпедокл, Магомет, Плиний, Юлий Цезарь, Калигула, Петрарка, император Карл V) были больны эпилепсией, послужил предпосылкой для распространения теории о необычных способностях больных эпилепсией. Однако впоследствии (XVIII век) эпилепсия нередко стала отождествляться с сумасшествием. Больных эпилепсией госпитализировали в дома для умалишенных или отдельно от других пациентов. Госпитализация больных эпилепсией в дома для умалишенных и изоляция больных продолжались вплоть до 1850 года. В 1849 году, а затем в 1867 году в Англии и Германии были организованы первые специализированные клиники для лечения больных эпилепсией.

Нейронная активность мозга при развитии эпилепсии становится аномальной, периодичной и чрезмерной. В группе нейронов возникают внезапные высоковольтные вспышки.

Эпилептические нейроны образуют эпилептический очаг, генерирующий гиперсинхронный разряд.

Эпилепсия может быть как самостоятельным заболеванием, так и симптомом другой патологии

По данным ВОЗ, эпилепсией в активной форме страдает во всем мире примерно каждый 4-10 человек из 1000 – это одно из самых распространенных неврологических заболеваний [20]. В странах с низким уровнем дохода эпилепсия встречается чаще, что связано с повышенным риском заболеть малярией и нейроцистицеркозом, менее развитой структурой здравоохранения и повышенным травматизмом при ДТП.

Эпилепсия известна человечеству давно – первые свидетельства о ней относятся к 4000 до н.э. Заболевание является серьезной социальной проблемой, так как недостаток информирования об эпилепсии способствует непониманию, страху перед симптомами у окружающих и дискриминации больных.

Заболевание проявляется в виде кратковременных непроизвольных судорог в какой-либо части тела, либо же судороги затрагивают все тело целиком. Иногда приступы сопровождаются потерей сознания и утратой контроля над функциями кишечника или мочевого пузыря. Припадки могут иметь форму как незначительных провалов в памяти и мышечных спазмов, так и тяжелых, продолжительных конвульсий.

Основные причины возникновения эпилепсии – некоторые генетические заболевания, повреждение мозга в предродовой период и во время рождения (гипоксия или родовая трав-

ма, низкая масса тела при рождении), врожденные пороки развития головного мозга, травмы головы, инсульт, инфекции — менингит, энцефалит, нейроцистицеркоз, опухоли мозга.

Патогенез эпилепсии. В настоящее время существует гипотеза возникновения эпилепсии, включающая комплекс нейрохимических, нейроморфологических и нейрофизиологических нарушений, приводящих к развитию заболевания.

Общий фактор, способствующий клиническому проявлению приступов, – это структурное органическое повреждение головного мозга. Поражение мозга формирует очаг эпилептической активности в зоне, окружающий деструкцию

Лечение эпилепсии – сложный длительный и динамичный процесс, основная цель которого состоит в предотвращении развития приступов.

Лекарственная терапия.

Антиконвульсанты. На первое место в комплексном лечении эпилепсии выходят противосудорожные препараты. Основу лечения больных эпилепсией составляет многолетний прием антиконвульсантов – препаратов различных фармакологических групп, которые способствуют купированию и дальнейшему предотвращению эпиприпадков. К таким препаратам относятся, к примеру, карбамазепин и бензонал.

Хирургическое лечение.

Лечение может включать инструментальное устранение причин эпилептических синдромов: опухолей и кровоизлияний.

Операции применяются также в тех случаях, когда припадки не поддаются лекарственному лечению или угрожают жизни пациента. Удаление эпилептогенного очага предполагает устранение участка мозга, виновного в возникновении эпиприпадков, или его изоляции от остальных участков мозга. При парциальных припадках в тех случаях, когда медикаменты не дают эффекта, имплантируют электростимулятор, раздражающий блуждающий нерв и подавляющий развитие припадков.

Эпилепсия поддается лечению приблизительно в 70% случаев.

Необходимо отметить, что есть группа некурабельных или плохо курабельных пациентов с неполным контролем приступов, практически с отсутствием реакции на лечение, с извращенным ответом на терапию. В таких случаях, несомненно, важным аспектом является подбор терапии, которая не ухудшит состояние пациента, и без того страдающего от своего заболевания. И важно помнить еще, что некурабельность - понятие относительное, существует на момент оценки состояния больного и относится к конкретной стратегии леч

Цели лечения эпилепсии:

- Достижение ремиссии эпилепсии и хорошая переносимость АЭП.
- Удержание ремиссии – многолетний полный контроль приступов.
- Разрешение эпилепсии – полная 5-летняя ремиссия и 5-летний период без терапии.
- Контроль травматичных приступов и поиск новых стратегий лечения у труднокурабельных больных с эпилепсией, назначение максимально хорошо переносимой терапии пациенту с приступами для того, чтобы не ухудшить его самочувствие в целом.

Факт того, что эпилепсия сопряжена с риском внезапной смерти, не вызывает сомнений. Недавно стало известно также о том, что при эпилепсии имеется повышенный риск внезапной сердечной смерти (ВСС).

Риск внезапной сердечной смерти при эпилепсии возрастает в 2,8 раза по сравнению с общей популяцией, а прием АЭП связан с увеличением риска ВСС в 2,6 раза. Риск ВСС при эпилепсии обусловлен двумя механизмами: недостаточным контролем приступов и приемом АЭП, которые блокируют сердечные натриевые каналы.

Достижение контроля над приступами позволяет у пациентов с эпилепсией снизить риск ВСС. При выборе АЭП следует принимать во внимание риск ВСС.

Поэтому мы можем говорить о том, что проблема лечения людей, страдающих эпилепсией, остается актуальной и в наше время, особенно в странах с низким уровнем жизни. В данной работе мы расскажем о новых методах борьбы с данным заболеванием и разберемся в действии нейропептидов используемых для лечения.

Предлагаемое решение.

Полипептидная терапия – это парентеральное введение в организм медицинских препаратов на основе аналогов естественных регуляторных пептидов эмбриона человека и животных (быка, свиньи).

Приоритетное использование методов полипептидной терапии в системе здравоохранения, возможно, приведет к активизации схем лечения существующих ключевых нозологий, эффективности в терапии, восстановлении и реабилитации больных.

Ученые обнаружили, что припадки возникают по причине нарушения тонкого баланса между торможением и возбуждением в мозгу. Такому дисбалансу способствуют два основных игрока на уровне нейротрансмиттеров: тормозящий передатчик ГАМК и возбуждающий передатчик глутамат. Нейропептиды являются мощными модуляторами этих классических нейромедиаторов. Они либо изменяют их высвобождение, либо регулируют их эффекты на уровне рецепторов, и, следовательно, могут влиять на баланс между торможением и возбуждением. В последние годы учеными были обнаружены многочисленные нейропептиды в плазме, спинномозговой жидкости и резецированных тканях пациентов с эпилепсией и на различных моделях судорог у животных. Следовательно, эти нейропептиды и их рецепторы являются привлекательными мишенями для разработки новых противоэпилептических препаратов.

Установлено, что в настоящее время основой эпилептических припадков является пусковой механизм носителя, который представляет собой группу нейронов с патофизиологическими свойствами, которые представляют собой эпилептический фокус. «Взрыв» эпилептической активности от фокуса с последующим развитием клинических проявлений заболевания свидетельствует о недостаточности защитных механизмов. Эпилептического очаг приобретает особенности строения. Значительные энергетические и нарушения наблюдаются вокруг фокуса, что приводит к повышенной проницаемости мембран и концентрации электролитов.

Нарушения в обмене аминокислот, в частности, глутаминовой кислоты (захватывающей посредника) и г-аминомасляной кислоты (ГАМК) (ингибирующего посредника) являются одними из важнейших звеньев этих нарушений. Их содержание, а также, содержание аспарагиновой кислоты, глицина, таурина и других колеблется в пределах 30-40% от нормального уровня. Концентрация аминокислот, которые непосредственно не участвуют в модуляции активности нейронов остается постоянной.

Проанализировали лечение 55 больных эпилепсией, из них 26 мужчин и 29 женщин. Их возраст варьировался от 2 до 50 лет, преимущественно, от 11 до 30 лет. Продолжительность болезни была от нескольких месяцев до 10 лет и более.

28 пациентов страдали от обобщенных судорожных припадков, у 6 из них было отсутствие припадков и у 21 – смешанные судороги.

У некоторых пациентов приступы судорог были записаны в контексте органической церебральной патологии, умственной отсталости, олигофрении и т.д.

У 7 больных наблюдались частичные припадки. Их частота была иной.

Все пациенты получали препараты, которые поднимали уровень ГАМК, одновременно уменьшая количество глутаминовой кислоты (препараты содержащие полипептиды коры головного мозга) в индивидуальных дозах, в зависимости от возраста и частоты приступов.

В принципе, контроль осуществляли с динамическим наблюдением пациентов и электроэнцефалографически. У 55 пациентов ЭЭГ были сделаны с функциональными нагрузками, в 24 из них ЭЭГ было сделано дважды: в начале и в конце лечения. В 32 случаях ЭЭГ показало эпилептический очаг различной локализации и в 18 были зарегистрированы диффузные изменения.

Кроме того, компьютерная экспертиза мозга была проведена у 10 пациентов, ядерно-магнитным томографом проводили в 7, Эхо-ЭГ в 35 и экспертизу глазного дна 28 пациентам.

Курс лечения продолжительностью 4-6 недель. 45 пациентов завершили 1 курс, 9 пациентов – 2 курса и 1 пациент – 3 курса лечения. Одновременно с этим все больные получали базовую традиционную противосудорожную терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение, с учетом катамнеза, производит следующий эффект: у 25 пациентов уменьшилась частота приступов и у 5 больных они полностью прекратились. Во время лечения у 24 пациентов никаких приступов вообще не было отмечено пока только у 1 пациента их появление стали более частыми.

Данные ЭЭГ были наиболее убедительными: у 16 больных (из 24) на ЭЭГ регистрируется положительная динамика, которая выражается в пониженной эпилептической активности, нормализация корковых ритмов и т.д. Полное исчезновение эпилептических очагов наблюдалось у 4 больных. В то же время у 7 пациентов ЭЭГ без изменений и только у 1 – отрицательная динамика, которая совпала с более частыми приступами.

Большой интерес вызвало изменение общего состояния больных. 20 пациентов сообщили, в результате обработки анкет, что уровень беспокойства снизился; ночные приступы прекратились у 5 пациентов. 14 пациентов стали более спокойными, дети стали более усердными, активно играли с игрушками и показали большую заинтересованность к окружающей среде. У 4 нормализовался сон. 14-летний ребенок узнал к концу лечения, как зажигать спички, заинтересовался автомобилями и начал читать книги об автомобилях. У 1 пациента кожа стала чистой и приступы прекратились на фоне улучшения общего состояния. И только у 15 пациентов, прошедших лечение, не было зарегистрировано никаких видимых изменений в поведении.

Полипептиды коры головного мозга.

Нейропептиды содержат от 2 до 50-60 аминокислотных остатков. Более крупные полипептиды со схожей функцией относят к регуляторным белкам. Большинство нейропептидов имеет линейную структуру, но встречаются среди них и кольцевые молекулы (например, соматостатин). Циклизация осуществляется путем образования дисульфидных связей между остатками цистеина, находящихся на разных концах пептида. Содержат комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, проникающих через ГЭБ непосредственно к нервным клеткам. По своей функции, месту синтеза и структуре все нейропептиды, включая медиаторы и гормоны, подразделяются на 18 семейств. В некоторых из этих семейств по 20-30 различных нейропептидов. Эти вещества отнесены к нейропептидам, потому что все они образуются также определенными нейронами головного мозга или (как эндорфины) в гипофизе. И, выступая затем в качестве нейромодуляторов, оказывают то или иное ноотропное, нейропротекторное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие. Улучшают высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, устойчивость при различных стрессовых воздействиях. Защищают нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшают токсические эффекты психотропных

веществ. Ингибируют перекисное окисление липидов в нейронах, повышает выживаемость нейронов в условиях оксидантного стресса и гипоксии.

Механизм действия средства обусловлен активацией пептидов нейронов и нейротрофических факторов мозга; оптимизацией баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, допамина, серотонина; ГАМК-ергическим воздействием; снижением уровня пароксизмальной судорожной активности мозга, способностью улучшать его биоэлектрическую активность; предотвращением образования свободных радикалов (продуктов перекисного окисления липидов).

Побочное действие. Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактический шок, ангионевротический отек гортани, кожная сыпь, кожный зуд, гиперемия кожи. Со стороны нервной системы: очень редко – психомоторное возбуждение, нарушение координации движений, бессонница, ощущение тревоги. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – тахикардия. Местные реакции: очень редко –- гиперемия в месте введения.

Примером препарата, который содержит полипептиды головного мозга, является кортексин. Этот препарат улучшает метаболизм головного мозга. Он представляет собой пептидный биорегулятор с иммунотропными свойствами. Обладает специфическим действием на кору головного мозга, оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, улучшает память, стимулирует репаративные процессы в головном мозгу, ускоряет восстановительные функции головного мозга после стрессовых воздействий. Действующим веществом являются полипептиды коры головного мозга скота. Содержит комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, проникающих через ГЭБ непосредственно к нервным клеткам. Церебропротекторное действие кортексина связано со снижением цитотоксического отека мозга при острых и хронических повреждениях нейронов и уменьшением возможных токсических эффектов нейротропных веществ.

ВЫВОДЫ

Попытки лечения эпилепсии предпринимались во все времена, с тех пор как стало известно о существовании этого заболевания. Однако представления о происхождении этой болезни («священная болезнь» или проклятье богов) определяли основные методы лечения («магические» методы воздействия – заговоры, амулеты, специальные ожерелья, использование растений и животных, наделенных магическими свойствами, а также другие методы защиты от демонов, и духовная помощь больному – молитва). В дальнейшем стало применяться траволечение: в лечении эпилепсии использовались, преимущественно, сборы лекарственных трав с успокаивающим действием. Еще один распространенный метод лечения эпилепсии – применение металлов.

Уже в Древней Греции в качестве «противосудорожного» препарата стала впервые применяться медь. Парацельс, возможно, был первым, кто применил для лечения эпилепсии ляпис (нитрат серебра) (а также для лечения желтухи и некоторых других болезней). В эпоху Возрождения для лечения «падучей болезни» широко применялись различные химические вещества, включая медь (наиболее часто), а также оксид цинка, нитрат серебра, ртуть, висмут и олово. Безусловно, все эти методы были мало эффективны, и эпилепсия считалась неизлечимым заболеванием.

Однако первым «настоящим» антиконвульсантом считается фенобарбитал, который начал использоваться в лечении эпилепсии с 1912 года и в течение 40 лет был препаратом «первого выбора». С появлением фенобарбитала принципиально изменились представления об эпилепсии: оказалось, что это заболевание, против которого, как считалось, нет эф-

фективного средства, подвластно лечению. У больных эпилепсией появился шанс получить полную свободу от приступов. Таким образом, фенобарбитал сыграл важную роль в истории – больные эпилепсией получили надежду на выздоровление. Однако первая радость была омрачена, когда на фоне длительного лечения становились очевидными побочные эффекты этого препарата – заторможенность, сонливость, нарушение памяти и внимания, расстройство поведения и др. В дальнейшем появился фенитоин (дифенин). Этот препарат отличался выраженным «косметическими» побочными эффектами. В связи с выраженными побочными эффектами этих антиэпилептических препаратов, а также в связи с тем, что эффекта в лечении удавалось достичь не у всех больных, продолжался поиск и создание других, более совершенных АЭП.

И в настоящее время, благодаря полипептидам, возможно лечение многих заболеваний. В том числе и эпилепсии. Препараты содержащие полипептиды не отличаются высокой ценой, то есть являются доступными почти для всех.

Гарантия высокого качества выпускаемых препаратов и удовлетворенность потребителей является приоритетом, который лежит в основе стратегии развития различных фармацевтических компаний. С этой целью очень важно предоставить информацию о новых возможностях в медицине не только научным работникам, исследователям, но и практикующим врачам, познакомив их с открытиями в области биомедицинских технологий. В настоящее время одним из немногочисленных доступных для использования в терапии нейропептидных препаратов является кортексин.

Основное тканеспецифическое свойство препарата проявляется нейропротекторным, нейромодулирующим, ноотропным и противосудорожным воздействием.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. http://epileptologhelp.ru/for-doctors/epileptology-history/
2. https://geropharm.com/upload/iblock/d01/Кортексин%20в%20лечении%20эпилепсии.pdf
3. https://ru.wikipedia.org/wiki/Нейропептиды
4. https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2861
5. https://probolezny.ru/epilepsiya/
6. https://volynka.ru/articles/text/1280?ysclid=lobb56t1r6458431280

RGD-ПЕПТИД И САПРОПЕЛЕВЫЕ ГУМИНОВЫЕ ВЕЩЕСТВА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АКТИВАТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ РАН

Организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Проектная команда: Глушаков Р.И.[1], Полосков А.И.[2], Товпеко Д.В.[3], Бунтовская А.С.[4]

1. *Доктор медицинских наук, начальник научно-исследовательского отдела;*
2. *Младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (искусственных органов) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований);*
3. *Младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной терапии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины);*
4. *Врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории (клеточных технологий) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований).*

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

БАД – биологически-активная добавка;
ГВ – гуминовые вещества;
ГК – гуминовые кислоты;
ГК ВМС – высокомолекулярная гиалуроновая кислота;
кДа – килодальтон;
ММ – молекулярная масса;
Трилон Б – динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты;
ФК – фульвовые кислоты;
Akt – киназа AKT1;
DIPEA – диизопропилэтиламин;
DMF – диметилформамид;
FAK – киназа фокальной адгезии;
F_{moc} – 9-флуоринметилоксикарбонил;
F_{moc}-Asp(OtBu)-OH – Fmoc-аспарагиновая кислота;
F_{moc}-Gly-OH – Fmoc-глицин;
F_{moc}-L-Arg(Pbf)-OH – F_{moc}-L-аргинин;
HCTU – 2-(6-хлор-1H-бензтриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилалюминий гексафторфосфат;
Na-КМЦ – натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы;
RGD – аминокислотная последовательность аргинин-глицин-аспарагиновая кислота;
TFA – трифторуксусная кислота;
TIS – триизопропилсилан.

ВВЕДЕНИЕ

Гуминовые вещества являются гетерогенными органическими соединениями, которые повсеместно распространены в природе. Они могут быть получены как из наземных, так и из морских источников. Их образование естественным образом связано с микробной деградацией. В настоящее время их также получают синтетически путем радикальной полимеризации, абиотического окисления и других ферментативных методов. Хотя гуминовые вещества, такие как гуминовые и фульвовые кислоты, использовались в различных областях от сельского хозяйства до биомедицины, к сожалению, их использование в качестве фармацевтического эксципиента все еще находится на начальной стадии. По сути, любой новый эксципиент принимается к рассмотрению только тогда, когда он способен решить проблемы, возникающие в процессе разработки лекарств. Удивительно, но гуминовые вещества обладают способностью повышать растворимость, тем самым создавая возможность для разработки новых систем доставки лекарств, и, кроме того, существует достаточно доказательств их различных фармакологических свойств таких, как: антиоксидантная активность, противовоспалительная активность, улучшение здоровья кишечника и так далее [1].

Образование рубца происходит в результате инфильтрации и пролиферации фибробластов в поврежденных участках, при этом происходит синтез гликопротеинов внеклеточного матрикса. Интегрины – это рецепторы клеточной поверхности для внеклеточных молекул, которые опосредуют адгезию, распространение, миграцию и инвазию клеток. Они связывают свои лиганды через распознавание коротких аминокислотных последовательностей – аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD). Пептиды, содержащие последовательность RGD, могут конкурировать с RGD-содержащими белками нерастворимого матрикса за связывание с рецептором интегринов и конкурировать с ними и, таким образом, препятствовать нисходящему сигнальному пути. Все больше данных подтверждают, что сигнальный путь β1-интегрин/FAK/Akt играет важную роль в фиброгенезе и формировании рубцов в различных тканях. Учитывая преимущества гидрогелей: хорошую биосовместимость, гелеобразное состояние, деградируемость, хорошую загрузку лекарственных препаратов, мы разработали и изготовили гидрогель, содержащий ФК и RGD-пептид [2].

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Сапропель.

Сапропель – это смесь органических и неорганических материалов, вымываемых в озера с водосборных бассейнов и образующихся в самих озерах. Он содержит все макроэлементы и микроэлементы, которые необходимы для растений, а также биологически активные вещества (витамины, ферменты и антибиотики) [3-5]. Сапропель представляет собой иловый осадок в озерах, содержащий не полностью разделенное органическое вещество и остатки микроскопических форм водной жизни с примесью песка, глины, карбоната кальция и других примесей. Он является пастообразной массой светло-серого, розового, коричневого, коричнево-оливкового или почти черного цвета. Лечебные грязи образовываются в результате сложных биологических преобразований голоценовых отложений. Состав лечебной грязи во многом зависит от места образования – пресная вода, соленая вода или термальные источники.

Химический состав сапропеля из разных мест даже одного и того же водоема, а тем более из разных водоемов может сильно различаться. Сложная химическая и биологическая структура сапропеля объясняет его многофункциональное воздействие на организм. Его биоактивность определяется содержанием в нем гуминовых, фульвовых и гиматомелановых кислот,

а также различных витаминов и микроорганизмов, выделяющих антибиотики. Ранее сапропель, как правило, использовался в сыром виде. В настоящее время существуют различные методы экстракции для получения биологически активных компонентов из сырого сапропеля [6].

1.2 Гумус и гуминовые вещества

Гумус играет важную роль в экологических процессах. Он может являться как источником углерода для атмосферы, так и потребителем углерода из биосферы, потребителем и источником удобрений для растений и фактором, влияющим на свойства почвы.

Гумифицированное вещество представляет более половины общего органического вещества почвы и подразделяется на две группы: гуминовые и негуминовые вещества. Физические и химические характеристики негуминовых веществ, например, углеводов, белков, пептидов, аминокислот, липидов, восков и органических кислот низкого молекулярного веса, хорошо изучены [7]. Гуминовые вещества – это комплексы высокомолекулярных биологически активных веществ микробиологического, растительного или животного происхождения, которые широко распространены в природе. Они образуются в процессе естественного разложения живого органического вещества. Богатыми источниками этих субстанций являются почва, гумус, торф, сапропель, природные воды и различные другие среды. Гуминовые вещества представляют собой органические макромолекулы с многочисленными функциональными группами и высокой структурной сложностью.

Гуминовые кислоты.

Гуминовые кислоты – это наиболее обширная группа гумусовых кислот. Они растворимы в щелочах и нерастворимы в кислотах. Соли гуминовых кислот называются гуматами. Гуминовые кислоты (рисунок 1) – высокомолекулярные азотсодержащие органические кислоты. В растворенном состоянии они имеют темно-бурую окраску, а в сухом – черную. Из природных объектов (почва, торф, уголь и др.) гуминовые кислоты можно выделить различными при помощи щелочной экстракции, а именно щелочными растворителями: гидроксидом натрия (NaOH), гидроксидом калия (KOH), гидроксидом аммония (NH4OH), гидрокарбонатом натрия (NaHCO3), пирофосфатом натрия (Na4P2O7), фторидом натрия (NaF), оксалатом натрия, мочевиной и др., с последующим подкислением минеральными кислотами до pH 1-2. В кислой среде гуминовые кислоты выпадают в темноокрашенный осадок, они слабо растворимы в воде, с одновалентными катионами (K+, Na+, NH4+) образуют водорастворимые соли, а с двух- и трехвалентными катионами (Ca2+, Mg2+, Fe3+, Al3+) также выпадают в осадок [8-13]. Гуминовые кислоты являются соединениями с относительно высокой стабильностью и реакционной способностью [14].

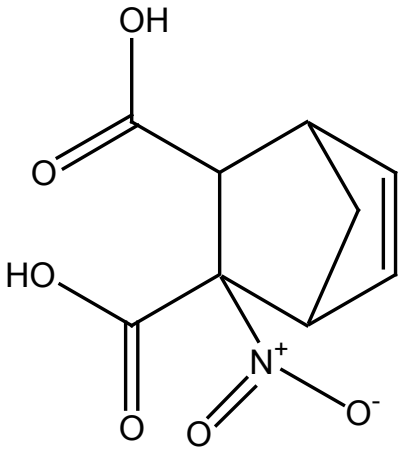


Рисунок 1 — Структурная формула гуминовой кислоты.

Фульвовые кислоты.

В 1919 году шведский химик С. Оден для обозначения легкорастворимых в воде органических соединений ввел термин «фульвокислоты» (от fulvus – красно-желтый) (рисунок 2) [15]. Биологическая активность фульвокислот во многом обусловлена их физико-химическими свойствами. Следует отметить, что фульвокислоты являются смесью слабых органических кислот алифатического и ароматического ряда, которые растворимы в воде при всех pH (кислые, нейтральные и щелочные), их состав и форма весьма переменны. Молекулярная структура, молекулярная масса и различные физико-химические параметры выделенных фульвокислот зависят как от сырья, так и от способа выделения [16]. Различают 5-6 фракций фульвовых кислот с молекулярными массами 170-330; 350-480; 720-955; 1030-1950; 2040-7180 и 11250-12300 а.е.м. [17]. Эти фракции легче фракций гуминовых кислот, но содержат вдвое больше кислорода.

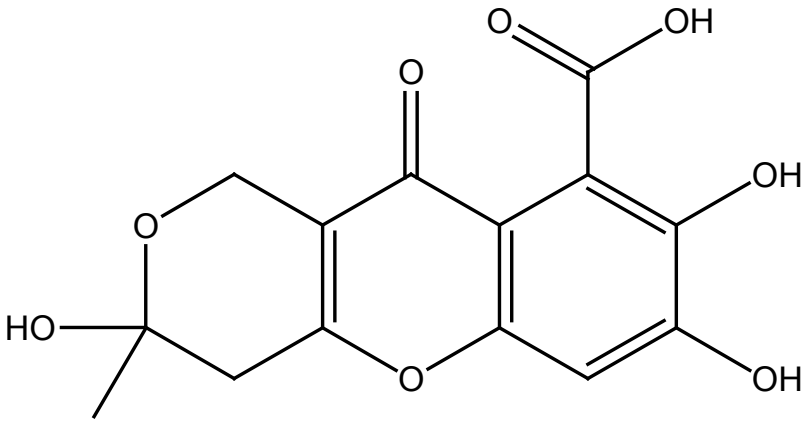


Рисунок 2 — Структурная формула фульвовой кислоты.

1.3. Применение гуминовых веществ в медицине.

Лекарственные препараты на основе гуминовых веществ в медицинской практике не так широко распространены. Наиболее распространенные области применения данных веществ – это косметология, грязелечение (пелоидотерапия), а также ветеринария (использование в качестве кормовых добавок).

Лечебная грязь из сапропеля, в состав которой входят гуминовые вещества, имеет природное происхождение, очень пластична, теплоемка чрезвычайно богата минеральными веществами и органическими соединениями. Грязь можно применять практически при любых заболеваниях с очень широкими показаниями вне зависимости от стадии течения заболевания. Грязелечение давно и эффективно применяется для повышения качества жизни и лечения разнообразных недугов.

Гуминовые вещества и их производные применяются в качестве биологически активных добавок к пище (БАДов).

В 1988 году доктор Виссер (Visser, S.A.) в своем выступлении на съезде Международного гуминового сообщества предсказал возможность эффективного наружного и внутреннего применения гуминовых веществ для лечения различных тяжелых заболеваний. Он утверждал, что наружное применение гуминовых и фульвовых кислот основано на их противовоспалительных, обезболивающих, гиперемических, антиревматических, антимикробных, противогрибковых, противовирусных и противоопухолевых свойствах. Наружное применение гуминовых и фульвовых кислот возможно и при лечении гематом, флебитов (воспаления вен),

разрыва связок, миогелезиса (склерозирование мышц), а также для лечения пациентов с травмами позвоночника, артрозами, полиартритами, остеоартритами и остеохондрозами.

При внутреннем применении гуминовых и фульвовых кислот, они могут быть полезны в профилактике, лечении и устранении последствий множества желудочных и кишечных заболеваний (повышенной кислотности, диареи, гастрита, дизентерии, гастроэнтерита и колита) [18].

1.4. RGD-пептид.

В соответствии с принятым в биохимии правилом обозначать 20 аминокислот, входящих в состав пептидов и белков, одной буквой латинского алфавита, аббревиатура RGD расшифровывается как R – аргинин, G – глицин, D – аспарагиновая кислота. На рисунке 3 в белке R1-R2 три аминокислоты RGD соединены пептидными связями (–CO–NH–) между собой и с двумя участками полипептидной цепи R1-R2. При этом свободные карбоксильные группы аспарагиновой кислоты (–COO-) и аминогруппы аргинина –NH3+) могут ионизироваться, способствуя их соединению с противоположно заряженными амино- и карбоксильными группами других пептидов и белков.

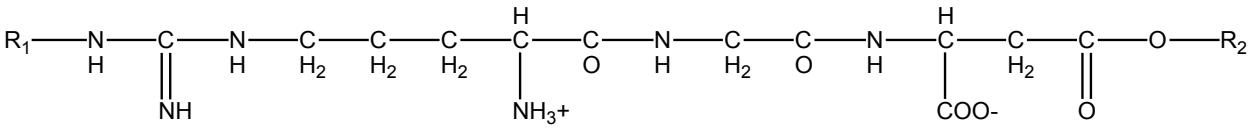


Рисунок 3 — Структура трипептида RGD в составе полипептида R1-RGD-R2

Синтетические RGD-пептиды с ММ меньше 1 кДа также активно адгезируют клетки, как и натуральные молекулы с ММ в десятки и сотни кДа. При линейной структуре аминокислотный состав пептидов и полипептидов, пограничный с RGD-трипептидом, влияет на аффинитет рецепторов, их специфичность и другие биологические свойства, что позволяет модифицировать свойства RGD-содержащих пептидов и белков, изменяя последовательность аминокислот, находящихся рядом с RGD-участком. Аминокислотную последовательность аргинин-глицин-аспарагиновая кислота обнаружили во многих других пептидах и полипептидах. Циклические RGD-пептиды значительно активнее и специфичнее линейных и главное не гидролизуются пептидазами и протеиназами. В RGD-содержащих пептидах и белках специфичность связи с интегрином (трансмембранным гликопротеином поверхности клетки) при циклизации уменьшается по отношению к фибронектину и увеличивается к витронекгину. RGD-пептиды синтезируют для разных целей: в качестве антагонистов рецепторов фибриногена, селективных антагонистов αvβ3-интегрина, для лечения различных заболеваний таких, как: диабетическая ретинопатия, острая почечная недостаточность, метастазирование опухолей человека, подавление онкоиндуцированного ангиогенеза, ремоделирование костной ткани, остеопороз. Перспективным является применение RGD-пептида при лечении поверхностных ран за счет ингибирования экспрессии β1-интегрина, FAK и Akt в фибробластах, которые играют важную роль в фиброгенезе и формировании рубцов.

Было установлено, что при нейтральном pH растворы циклического RGD-пептида в 30 раз стабильнее, чем раствор линейного RGD-пептида. Снижение гибкости циклических RGD-пептидов определяет замкнутая структура их молекулы. Деградация линейных и циклических пептидов, начинающаяся с аспарагиновой кислоты, приводит к потере функциональной активности. Циклические RGD-пептиды более эффективные медиаторы адгезии клеток-предшественников в костной ткани, чем линейные пептиды. При инициации клеточной адгезии циклические RGD-пептиды, иммобилизированные на поверхностных структурах,

активнее линейных пептидов. Синтетические циклические RGD-пептиды взаимодействуют с интегринами подобно естественным молекулам, обеспечивая адгезию клеток [2, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено исследование, имевшее своей целью экспериментальную оценку эффективности ранозаживляющего действия гидрогелей с RGD-пептидом и фульвовыми кислотами, выделенными из сапропеля, на модели термического ожога кожи крыс Вистар (n=16). Лабораторные животные были рандоминизированно разделены на 2 группы (опытная и интактная). Указанные гели апплицировали на ожоговую рану лабораторным животным после иссечения струпа с поверхности раны через 72 часа после термической травмы 1 раз в сутки. В процессе наблюдения за животными в эксперименте определяли внешний вид раны, сроки десквамации первичного струпа, а также площадь поверхности раны в динамике. Среднее время заживления ран составило 23,1 ± 2,2 дней, при этом частота полной эпителизации на 26 сутки равна 100%. Среднее время заживления ран естественным путем составило 32,2 ± 1,8 дней.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Gnananath, K. Exploration of fulvic acid as a functional excipient in line with the regulatory requirement / K. Gnananath, K.S. Nataraj, B.G. Rao, K.P. Kumar, M.H. Mahnashi, M.K. Anwer, A. Umar, Z. Iqbal, M.A. Mirza. – Environmental Research, 2020. – P. 1-9.
2. Chen, B. Inhibited effect of an RGD peptide hygrogel on the expression of β1-integrin, FAK, and Akt in Tenon's capsule fibroblasts / B. Chen, P. Wu, L. Liang, C. Zhao, Z. Wang, L. He, R. Zhang, N. Xu. – Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Materials, 2021. – P. 1-9.
3. Daux, V. Sapropel-like pliocene sediments of Sicily deposited under oxygenated bottom water / V. Daux, A. Foucault, F. Melieres, M. Turpin. – Bull. De La Soc. Geol. De Fr., 2006. – P. 79-88.
4. Thomson, J. A geochemical application of the ITRAX scanner to a sediment core containing eastern Mediterranean sapropel units / J. Thomson, I.W. Croudace, R.G. Rothwell. – Geol. Soc. Lond. Spec. Publ., 2006. – P. 65-77
5. Baksiene, E. Dredging of lake and application of sapropel for improvement of light soil properties / E. Baksiene, A. Ciunys. – J. Environ. Eng. Landsc. Manag., 2012. – P. 97-103.
6. Pavlovska, I. Assessment of sapropel use for pharmaceutical products according to legislation, pollution parameters, and concentration of biologically active substances / I. Pavlovska, A. Klavina, A. Auce1, I. Vanadzins, A. Silova, L. Komarovska, B. Silamikele, L. Dobkevica, L. Paegle / Scientific reports, 2020. – P. 1-12.
7. Пансю, М. Анализ почвы. Справочник. Минералогические, органические и неорганические методы анализа: пер. 2-го англ. изд. под ред. Д.А. Панкратова / М. Пансю, Ж. Готеру. – Санкт-Петербург: ЦОП «Профессия», 2014. – 800 с.
8. Александрова, Л.Н. Органическое вещество почвы и процессы его трансформации / Л.Н. Александрова. – Ленинград: Наука, 1980. – 288 с.
9. Кононова, М.М. Проблема почвенного гумуса и современные задачи его изучения / М.М. Кононова. – Москва: Изд-во Акад. наук СССР, 1951. – 391 с.
10. Кононова, М.М. Органическое вещество почвы, его природа, свойства и методы изучения / М.М. Кононова. – Москва: Изд-во Акад. наук СССР, 1963. – 314 с.
11. Орлов, Д.С. Гумусовые кислоты почв / Д.С. Орлов. – Москва: Изд-во МГУ, 1974. – 333 с.

12. Орлов, Д.С. Гумусовые кислоты почв и общая теория гумификации / Д.С. Орлов. – Москва: Изд-во МГУ, 1990. – 324 с.
13. Пономарева, В.В. Гумус и почвообразование (методы и результаты изучения) / В.В. Пономарева, Т.А. Плотникова. – Ленинград: Наука, 1980. – 221 с.
14. Miiller-Wegener, U. Interaction of Humic Substances with Biota / U. Miiller-Wegener. – Humic Substances and Their Role in the Environment, 1988.
15. Hänninen, K. Historical and current progress in understanding the origin and structure of humic substances / K. Hänninen. – Chemistry and Ecology, 2010. – Vol. 2. – P. 1-11.
16. Бендерский, Н.С. Фульвовая кислота – биологически активная добавка или лекарство? / Н.С. Бендерский, О.М. Куделина, Е.В. Ганцгорн, А.В. Сафроненко. – Кубанский научный медицинский вестник, 2020. – С. 78-91.
17. Мамонтов, В.Г. Молекулярно-массовый состав фульвокислот городских почв / В.Г. Мамонтов, А.И. Филатова. – Известия ТСХА, 2016. – С. 5-11.
18. Беркович, А.М. Применение гуминовых и гуминоподобных препаратов в ветеринарии и медицине [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.humipharm.ru/research/prim.pdf. – Загл. с экрана. – (Дата обращения: 20.06.2022).
19. Петрович, Ю.А. RGD-пептиды. Интегрины. Применение дезинтегринов в терапии остеопороза / Ю.А. Петрович, Н.А. Гурин, А.Н. Гурин, С.М. Киненко. – Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2009. – Т. 2 – С. 37-41.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕОПИАТНЫХ АНАЛОГОВ ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ РАННИХ КАРДИАЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Гусев И.А.[1],

1. Аспирант, преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии.

ВВЕДЕНИЕ

Внутриутробная гипоксия (ВУГ) является распространенным осложнением беременности и является универсальным повреждающим механизмом в системе «мать-плацента-плод»., Гипоксемия в эмбриональном периоде возникает при таких обстоятельствах, как беременность в условиях высокогорья [1], преэклампсия [2], плацентарная недостаточность, респираторные или сердечно-сосудистые патологии матери [3], нарушение кровотока в маточных артериях, воспалительные процессы в материнском организме, а также при гестационном сахарном диабете и материнском ожирении [4].

Несмотря на то, что относительная гипоксия в эмбриогенезе тесно связана с физиологическим внутриутробным развитием, обеспечивая нормальный морфогенез сердца, рост сердечной трубки и коронарных сосудов [5], плацентацию, ангиогенез и кроветворение [6], чрезмерная гипоксемия плода и падение утилизации кислорода в миокарде приводит к возникновению структурного и функционального дефицита сердца. Окислительный стресс, развивающийся на фоне ВУГ, приводит к дисрегуляции роста миокарда, как нарушая естественные процессы созревания и дифференцировки кардиомиоцитов (КМЦ) и их выход из клеточного цикла [7], так и тормозя пролиферацию неонатальных мононуклеарных КМЦ [8]. В КМЦ под действием ВУГ происходит накопление активных форм кислорода (АФК), что серьезно нарушает биогенез митохондрий и их функционирование и в свою очередь вызывает активацию апоптотической гибели КМЦ. [8,9]

Описанные изменения обуславливают не только кардиальные патологии в раннем неонатальном онтогенезе, но и увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленные возрастные периоды. Согласно концепции фетального программирования, предложенной D.Barker, сформированный во время внутриутробного действия неблагоприятных факторов «экономный фенотип», который выражается в снижении метаболических потребностей клеток, в условиях нормального поступления кислорода и нутриентов теряет свое адаптивное значение. [9] «Перепрограммированные» таким образом метаболические системы определяют предрасположенность организма к целому ряду заболеваний, особенно к сердечно-сосудистой патологии. [10]

ВУГ может быть выявлена большим количеством доступных врачу методов: путем оценки ЧСС плода аускультативно и при помощи КТГ, проведения скальп-теста с измерением уровня лактата и pH крови плода, выполнения ЭКГ плода с оценкой сегмента ST (STAN 2007), а также с помощью фетальной пульсоксиметрии [11]. Однако методы лечения данного состояния остаются недостаточно изученными.

Согласно последним клиническим рекомендациям Минздрава РФ, при ВУГ проводятся только экстренные мероприятия: восстановление нормального сердечного ритма плода и родоразрешение при отсутствии эффекта от восстановительных мероприятий, а также при выявлении некорригируемых консервативно причин фетальной гипоксемии [12]. В рутинной клинической практике на данный момент не существует цитопротективных и метаболических препаратов, способных как корректировать ранние последствия ВУГ на КМЦ, так и снижать риск сердечно-сосудистой патологии у миокарда с «неблагоприятным антенатальным периодом» в отдаленном будущем. В связи с этим, большое значение имеет поиск веществ с потенциальной ранней и отсроченной кардиопротективной активностью.

Значительную роль в эндогенной кардиопротекции играет собственная опиоидергическая система сердца. Транскрипты мРНК предшественников эндогенных опиоидов (продинорфина, проопиомеланокортина, проэнкефалина) активно синтезируются в КМЦ, и их количество значительно превышает таковое в нервной ткани, что свидетельствует о высокой активности кардиальной опиоидной системы [13, 14]. Опиоидные пептиды миокарда обладают стресс-лимитирующими свойствами и выделяются в ответ на иммобилизационный стресс, геморрагический шок [15], и в особенности на фоне острой ишемии миокарда [16]. Агонисты «классических» опиатных рецепторов, такие как мет- и лей-энкефалин, способны обеспечить эффекты как пре-, так и посткондиционирования при ишемии-реперфузии [14,16].

Несмотря на выраженные кардиопротективные свойства, применение μ-, δ-и к- агонистов невозможно в неонатологии и акушерстве ввиду побочной активации опиатных рецепторов центральной нервной системы и риска гормонального импринтинга эндогенной опиоидергической системы [17]. Кроме того, неселективные опиатные агонисты, например, даларгин (Tyr-DAla-Gly-Phe-Leu-Arg), способны угнетать как ДНК-синтетическую, так и пролиферативную активность неонатальных КМЦ. [18]

Многие кардиопротективные эффекты опиоидных пептидов не опосредованы опиатными рецепторами и не исчезают при введении неселективного блокатора налоксона. Например, агонисты к-рецепторов независимо от их активации способны устранить ионный дисбаланс миокарда после ишемии-реперфузии и снизить риск развития аритмий. [19] В связи с этим «неопиатные аналоги» опиоидных пептидов, которые лишены сродства к классическим опиатным рецепторам (μ-, δ-и к-), но тем не менее сохраняют потенциальные кардиопротективные свойства, являются перспективными лекарственными средствами.

Потенциальным цитопротектором, имеющим антиоксидантную активность in vitro, является неопиатный аналог лей-энкефалина (НАЛЭ) – пептид со структурой Phe–D-Ala–Gly–Phe–Leu–Arg [20]. НАЛЭ не обладает аффинностью к опиатным рецепторам ввиду замены аминокислоты тирозин на N-конце на фенилаланин. НАЛЭ содержит аминокислоту аргинин, способную выступить донором оксида азота (NO).

Цель проекта – создание пептидного препарата на основе неопиатного аналога лей-энкефалина, не имеющего сродства к опиатным рецепторам, но обладающего кардиопротективной активностью в раннем онтогенезе.

Задачи проекта:

1) Оценка ранней кардиопротективной активности пептида НАЛЭ в экспериментальной модели ВУГ

2) Анализ роли системы оксида азота (NOS-NO) в эффектах пептида НАЛЭ

3) Изучение других потенциальных механизмов действия пептида НАЛЭ

4) Оценка эффектов пептида НАЛЭ на интактном фоне

5) Изучение отсроченной кардиопротективной активности пептида НАЛЭ

6) Анализ фармакокинетических параметров пептида НАЛЭ

Научная новизна: впервые показана кардиопротективная активность пептида НАЛЭ в отношении ранних последствий ВУГ на процессы пролиферации, аутофагии, карио- и нуклеометрические показатели неонатальных КМЦ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на первом этапе проекта показаны достоверные корректирующие эффекты пептида НАЛЭ в отношении ранних последствий ВУГ при введении в раннем неонатальном периоде, установлена частичная вовлеченность в реализацию данных кардиопротективных свойств системы NOS-NO, сделано предположение об участии в них рецепторов эндогенного опиоидного пептида ноцицептина (NOP), а также продемонстрировано наличие собственных эффектов у НАЛЭ на интактном фоне.

Реализация дальнейших этапов проекта позволит выяснить наличие у пептида НАЛЭ отсроченной кардиопротективной активности, определить характер зависимости «доза-эффект», после чего потребуются последующие доклинические испытания препарата. Возможная область применения препарата - педиатрическая и неонатальная практика.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Zhang P., Ke J., Li Y., et al. Long-term exposure to high altitude hypoxia during pregnancy increases fetal heart susceptibility to ischemia/reperfusion injury and cardiac dysfunction. // International Journal of Cardiology. – 2019 – Vol. 274. – № 274. – P. 7–15. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.046.
2. Zhou J, Xiao D, Hu Y, Wang Z, Paradis A, Mata-Greenwood E, Zhang L. Gestational hypoxia induces preeclampsia-like symptoms via heightened endothelin-1 signaling in pregnant rats. // Hypertension – 2013 – Vol. 62 – P. 599–607. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01449
3. Brain K. L., Allison B. J., Niu Y., et al. Intervention against hypertension in the next generation programmed by developmental hypoxia. // PLoS Biology – 2019 – Vol. 17 – № 1, doi: 10.1371/journal.pbio.2006552
4. Giussani D.A., Davidge S.T. Developmental programming of cardiovascular disease by perinatal hypoxia // Journal of developmental origins of health and disease. – 2013. – Vol. 4. – P. 328-37.
5. Yue X., Tomanek R.J. Stimulation of coronary vasculogenesis/angiogenesis by hypoxia in cultured embryonic hearts // Developmental Dynamics. – 1999. – Vol. 216, № 1. – P. 28-36.
6. Webster WS, Abela D. The effects of hypoxia in development. // Birth Defects Res C Embryo Today – 2007. – Vol.81 – P.215–228.
7. Botting KJ, Wang KC, Padhee M, McMillen IC, Summers-Pearce B, Rattanatray L, Cutri N, Posterino GS, Brooks DA, Morrison JL. Early origins of heart disease: low birth weight and determinants of cardiomyocyte endowment. // Clin Exp Pharmacol Physiol – 2012. – № 39 – P. 814–823, doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05649.x.
8. Chai N, Zhang H, Li L, Yu X, Liu Y, Lin Y, Wang L, Yan J, Nikolaevna SE, Zhao Y. Spermidine Prevents Heart Injury in Neonatal Rats Exposed to Intrauterine Hypoxia by Inhibiting Oxidative Stress and Mitochondrial Fragmentation. // Oxid Med Cell Longev. 2019 – Vol. 2019 – Article ID 5406468 – P.1-14. doi: 10.1155/2019/5406468.

9. Fajersztajn L, Veras MM. Hypoxia: From Placental Development to Fetal Programming. // Birth Defects Res. – 2017 – Vol. 109, № 17 – P. 1377-1385. doi: 10.1002/bdr2.1142. PMID: 29105382.
10. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 6. – С. 32-40.
11. Коваленко Л. В., Белоцерковцева Л. Д., Шерстюк Ю. А. Современные методы диагностики гипоксии плода в интранатальном периоде // Вестник СурГУ. Медицина. –2023. – Т. 16, №1. – С. 14–19. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-14-19.
12. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери». М: 2023. 30 с.
13. Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Лишманов Ю.Б. Роль эндогенной опиоидной системы в регуляции функционального состояния сердца // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 9. – С. 1017-1029.
14. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Там С.В., Богомаз С.А. Опиоидная система и устойчивость сердца к повреждениям при ишемии-реперфузии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 164-173.
15. Forman L.J., Hock C.E., Harwell M., Estilow-Isabell S. The results of exposure to immobilization, hemorrhagic shock, cardiac hypertrophy on beta-endorphin in rat cardiac tissue. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1994 – Vol. 206 – P. 124-129.
16. Oldroyd K.G., Harvey K., Gray C.E. et al. Beta-endorphin release in patients after spontaneous and provoked acute myocardial ischemia. // Br. Heart J. – 1992 – Vol.67 – P. 230-235.
17. Fricker L.D., Margolis E.B., Gomes I. Five Decades of Research on Opioid Peptides: Current Knowledge and Unanswered Questions // Mol Pharmacol. – 2020. – Vol.98, № 2. – P. 96-108.
18. Крыжановская С.Ю., Лебедько О.А., Сазонова Е.Н., Тимошин С.С., Молоканова Л.Е. Влияние синтетических аналогов дерморфина на тканевой гомеостаз миокарда новорожденных белых крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 10. – С. 413-416.
19. Peart J.N., Gross E.R., Gross G.J. Effect of exogenous kappa-opioid receptor activation in rat model of myocardial infarction // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 410-415.
20. Sazonova EN, Lebed'ko OA, Denisyuk GA, Zhmerenetskiy KV, Dobrykh VA. Cytoprotective effect of non-opioid leu-enkephalin analogue in primary culture of pulmonary fibroblasts in oxidative stress. Kazan Medical Journal // 2019 – Vol.100, № 1 – P.153-157. http://doi.org/10.17816/KMJ2019-153.
21. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии: руководство / под ред. Д.Э.Коржевского. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 127 с.
22. Fitzpatrick CM, Shi Y, Hutchins WC, Su J, Gross GJ, Ostadal B et al. Cardioprotection in chronically hypoxic rabbits persists on exposure to normoxia: role of NOS and KATP channels. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – Vol. 288 – № 1 – P. 62-68. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00701.2004
23. Talas ZS, Ozdemir I, Ciftci O, Cakir O, Gulhan MF, Pasaoglu OM. Role of propolis on biochemical parameters in kidney and heart tissues against L-NAME induced

oxidative injury in rats // Clin. Exp. Hypertens. – 2014. – Vol.36, № 7 – P. 492-496. doi: 10.3109/10641963.2013.863322.
24. Liu P, Xu B, Forman LJ, Carsia R, Hock CE. L-NAME enhances microcirculatory congestion and cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemia-reperfusion in rats. // Shock. – 2002. – Vol.17, № 3. – P. 185-192. https://doi.org/10.1097/00024382-200203000-00005
25. Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. // Pharmacol. Ther. – 2014 – Vol. 141, № 3 – P. 283-299. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.011
26. Kapusta DR, Burmeister MA, Calo' G, Guerrini R, Gottlieb HB, & Kenigs VA Functional selectivity of nociceptin/orphanin FQ peptide receptor partial agonists on cardiovascular and renal function. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – Vol. 314, № 2 – P. 643–651. doi: 10.1124/jpet.104.082768.
27. Kim KW, Chung YJ, Han JH et. al. Nociceptin/orphanin FQ increases ANP secretion in neonatal cardiac myocytes. // Life Sci. – 2002 – Vol. 70, № 9 – P. 1065-1074. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01474-6. PMID: 11860154.
28. Denys IB, Gao J, Sutphen JC, Zaveri NT, Kapusta DR. Cardiovascular and renal effects of novel nonpeptide nociceptin opioid peptide receptor agonists. // Br J Pharmacol. – 2022 – Vol. 179, № 2 – P. 287-300. doi: 10.1111/bph.15717.
29. Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, Higuchi Y, Hikoso S, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. // Nat. Med. – 2007 –Vol.13 – P:619–624
30. С.И.Зубенко, Лю Янь, М.О.Жульков, О.А. Лебедько, Е.Н.Сазонова Влияние антенатальной гипоксии на тканевой гомеостаз миокарда белых крыс: ранние и отдаленные последствия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2014 – Т.157 – № 3 – С. 294-297
31. 31. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, et al.. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. // Nat. Med. – 2016 – Vol.22 – P. 1428–1438
32. Long X, Boluyt MO, Hipolito ML, Lundberg MS, Zheng JS, O'Neill L, Cirielli C, Lakatta EG, Crow MT. p53 and the hypoxia-induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiac myocytes. // J Clin Invest. – 1997. – Vol. 99 – № 11 – P. 2635-43. doi: 10.1172/JCI119452.
33. Zhang J, Long K, Wang J, Zhang J, Jin L, Tang Q, Li X, Ma J, Li M, Jiang A. Yak miR-2285o-3p attenuates hypoxia-induced apoptosis by targeting caspase-3. // Anim Genet. – 2022 – Vol.53 – №1 – P. 49-57. doi: 10.1111/age.13153.
34. Levick S.P., Melendez G.C., Plante E., McLarty J.L., Brower G.L., Janicki J.S. Cardiac mast cells: The centrepiece in adverse myocardial remodelling. // Cardiovasc. Res. – 2011 – Vol. 89 – P. 12–19. doi: 10.1093/cvr/cvq272.
35. Shiota N, Rysa J, Kovanen PT, Ruskoaha H, Kokkonen JO, Lindstedt KA. A role for cardiac mast cells in the pathogenesis of hypertensive heart disease. // J Hypertens 2003 – Vol. 21 – P. 1823–1825.
36. Stewart JA, Wei CC, Brower GL, Rynders PE, Hankes GH, Dillon AR et al. Cardiac mast cell- and chymase-mediated matrix metalloproteinase activity and left ventricular remodeling in mitral regurgitation in the dog. // J Mol Cell Cardiol – 2003 – Vol. 35 – P. 311–319.
37. Marino A., Levi R. Salvaging the Ischemic Heart: Gi-Coupled Receptors in Mast Cells Activate a PKCε/ALDH2 Pathway Providing Anti-RAS Cardioprotection // Curr. Med.

Chem. – 2018. – Vol. 25 – № 34 – P. 4416-4431 doi: 10.2174/092986732566618021411 5127
38. Ramírez-Sánchez M., Prieto I., Segarra A-B., Martínez-Cañameroa M., et al Enkephalinase regulation // Vitamins and Hormones – 2019 – Vol. 111 – P. 105-129
39. Кооперативное действие регуляторных пептидов в подпороговых и пороговых концентрациях: отчет о НИР (промежуточ.): / Российский фонд фундаментальных исследований; рук. Ашмарин И.П. – РФФИ, 1996 – Исполн.: Лелекова Т.В., Пальмина Н.П., Соколова Н.А., Чепурнов С.А. –№ 96-04-50331
40. Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Кринцова Т.А., Самотруева М.А. Опиоидные пептиды: физиологическая роль, молекулярные механизмы и фармакологическая активность. // Российский журнал боли. – 2023. – Vol. 21, № 3 – P. 43–49. https://doi.org/10.17116/pain20232103143

ВАРТОНОВ СТУДЕНЬ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА В СОЗДАНИИ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОГО ПРОДУКТА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Калюжная-Земляная Л.И.[1], Кондратенко А.А.[2], Руснак М.В., Околитенко М.С., Болгарчук О.О., Товпеко Д.В.

1. Доктор медицинский наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (тканевой инженерии) научно-исследовательского отдела

2. Младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (тканевой инженерии) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований)

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

DAPI – 4’,6-диамидино-2-фенилиндол
EGF – эпидермальный фактор роста
FGF – фактор роста фибробластов
FTIR – инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье
GAG – гликозаминогликаны
H&E – гематоксилин и эозин
HLA – главный комплекс гистосовместимости
IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1
IL – интерлейкин
PDGF – фактор роста тромбоцитов
SDS – додецилсульфат натрия
TGF-α – трансформирующий фактор роста альфа
TGF-β – трансформирующий фактор роста бета
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
ВКМ – внеклеточный матрикс
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ВВЕДЕНИЕ

Организм человека имеет ограниченную способность к эффективной регенерации, поэтому поврежденная ткань или орган может полностью или частично утратить свою функцию, подвергаясь процессам организации с образованием рубца. Перспективным методом регенеративной медицины, позволяющим сохранить структурную и функциональную целостность после повреждения, является применение биосовместимых бесклеточных продуктов, имитирующих внеклеточный матрикс (ВКМ). Основой таких биоматериалов является комплекс

структурных и функциональных белков, необходимых для создания специфического микроокружения для резидентных клеток, поддерживая таким образом их миграцию, пролиферацию и жизнеспособность. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы, поиск адекватных источников данных биоматериалов по-прежнему находятся в центре внимания исследователей [1–6].

Одним из эффективных методов создания безопасного и биосовместимого неиммуногенного материала на основе естественного ВКМ является технология децеллюляризации. Метод заключается в удалении клеточных антигенов и других иммуногенных компонентов из донорских органов и тканей при сохранении ВКМ [1, 2, 6].

Интерес к применению провизорных органов в медицинских целях наблюдается уже долгое время. Например, использование мезенхимальных стромальных клеток плаценты и Вартонова студня для стимулирования регенерации поврежденных тканей было подробно описано [3]. Первое задокументированное использование ткани провизорных органов в современной практике относится к началу 20-го века, когда врач из больницы Джона Хопкинса Дж. У. Дэвис в 1910 году впервые опубликовал данные о применении плацентарной мембраны для кожной трансплантации, демонстрируя более высокую эффективность по сравнению с трупной тканью [4]. Одно из первых научных обоснований консервации донорских тканей и дальнейшей их трансплантации в целях получить необходимый лечебный эффект дал советский ученый, академик АМН СССР В.П. Филатов, введя инновационный метод тканевой терапии. Согласно его теории, выделенные из организма ткани при сохранении в неблагоприятных условиях, поддерживающих, однако, процессы жизнедеятельности клеток, способны выделять так называемые «биогенные стимуляторы», активирующие метаболизм, регенерацию тканей и органов [5]. Филатов считал, что эти вещества неспецифически действуют на любую ткань, однако сейчас ясно, что под «биогенными стимуляторами» можно понимать огромный спектр биологически активных молекул, цитокинов, факторов роста, которые имеют конкретные механизмы и специфическое воздействие на определенные клетки и ткани организма. Работы академика В.П. Филатова легли в основу того, чем сейчас является тканевая инженерия.

Биоматериал провизорных органов человека имеет широкий потенциал использования для регенеративной медицины, обусловленный их богатым компонентным составом ВКМ и содержанием в них большого количества сигнальных молекул и факторов роста. Благодаря своему происхождению ткани провизорных органов обладают уникальными биологическими свойствами, в том числе противовоспалительными, иммуномодулирующими и антимикробными [3]. В отличие от других источников биоматериала, провизорные органы (такие как плацента, пуповина и амниотическая оболочка) имеют постоянный возраст, их получают от проверенных в отношении инфекционных агентов доноров без инвазивных процедур. Еще одним их преимуществом является то, что нет этических ограничений для их использования и они утилизируются после родов как биологические отходы.

Потенциал провизорных органов для стимулирования процессов регенерации

Амниотическая мембрана (АМ) представляет собой самую внутреннюю часть плацентарной мембраны, которая непосредственно контактирует с эмбрионом и способствует его нормальному развитию, предотвращая иммунное отторжение со стороны материнского организма и микробное загрязнение. Терапевтический эффект АМ еще не до конца изучен, однако известно о содержании в ней противовоспалительных цитокинов (к примеру, антагонистов рецепторов к IL-10 и IL-1), антимикробных пептидов и тканевого ингибитора металлопротеиназ [7]. Особенностью данной ткани считалось отсутствие экспрессии клетками АМ молекулы HLA I класса. Позднее этот тезис был опровергнут, что, однако, не мешает ученым утверждать об иммунологической инертности продуктов из АМ, низкой реактивности главного комплекса гистосовместимости после трансплантации [8]. Также было продемонстрирова-

но, что АМ уменьшает фиброз в поврежденных тканях за счет подавления некоторых членов суперсемейства TGF-β, включая TGF-β1 и TGF-β2, при одновременной экспрессии TGF-3β, изоформе, обеспечивающей более физиологичное, безрубцовое заживление [9].

Большинство исследований с использованием АМ сосредоточено на регенерации мягких тканей. В офтальмологии благодаря своим физическим свойствам (прозрачности, высокой гидравлической проводимости), наличию противовоспалительных цитокинов, факторов роста, бесклеточные конструкции на основе АМ применяются для лечения кератопатий. Базальная мембрана АМ способствует миграции и адгезии эпителиальных клеток, строма поддерживает эпителиальные клетки роговицы [10]. Доказано, что АМ способна усиливать рост лимбальных эпителиальных клеток в культуре, что было продемонстрировано повышенной экспрессией их маркеров, что указывает на более высокую пролиферативную и регенеративную способность [11]. Другим распространенным применением децеллюляризованной АМ является культивирование аллогенных клеток кожи для создания заменителей кожи, которые могли бы восстанавливать критические дефекты, такие как незаживающие раны или тяжелые ожоги [12]. АМ способствует пролиферации и дифференцировке кератиноцитов и фибробластов человека in vitro, обеспечивает хемотаксис прогениторных клеток и слабый иммунный ответ после имплантации in vivo.

Амниотическая жидкость обеспечивает уникальную среду, которая поддерживает рост и движение плода, она играет большую роль в амортизации и защите плода от теплового и механического повреждения. Амортизирующие и смазывающие свойства компонентов внеклеточного матрикса, присутствующих в амниотической жидкости, таких как гиалуроновая кислота, хондроитин-6-сульфат, гепарансульфат, вызывают интерес у исследователей из-за их потенциального терапевтического эффекта при лечении боли в синовиальных сумках суставов и предотвращении образования спаек. Наличие этих свойств в сочетании с большим количеством противовоспалительных цитокинов, выделяемых фетальными клетками, в том числе фетальными макрофагами, делает амниотическую жидкость перспективным материалом для лечения остеоартрита, тендинита, подошвенного фасциита, заживления ран и предотвращения спаек [13]. Применение препаратов на основе амниотической жидкости при поражении твердых тканей ограничено вследствие агрегатного состояния источника биоматериала, низкого выхода продукта после лиофилизации.

Хорион является следующим внезародышевым органом, активно использующимся в регенеративной медицине. Он представляет собой самую толстую часть плацентарной мембраны, состоящую из ретикулярного слоя, базальной мембраны и слоя трофобласта. Базальная мембрана между ретикулярным слоем и трофобластами увеличивает структурную целостность хориона, обеспечивая клеточный каркас для слоя трофобласта и способствует иммунной привилегии ткани [14]. Слой трофобласта, самый внешний слой хориона, состоит из трофобластов, миофибробластов и макрофагов. ВКМ хориона состоит из коллагенов типов I, III, IV, V и VI, эластина, фибронектина, ламинина и гиалуроновой кислоты [15]. Такое сочетание структурных белков определяет структурную целостность и прочность всей плацентарной мембраны, способствует пролиферации и дифференцировки резидентных клеток, формируя необходимое микроокружение. Хорион богат факторами роста, такими как EGF, FGF, VEGF, TGF-α и TGF-β [13]. При чем известно, что хорион содержит более высокие концентрации некоторых факторов роста, связанных с остеогенезом (основной фактор роста фибробластов (bFGF), TGFβ-1 и EGF), по сравнению с амнионом [3]. Этот факт делает хорион более привлекательным источником для продуктов, способствующих регенерации костной ткани, в отличие от других провизорных органов, применение которых в основном связано с регенерацией мягких тканей.

Более широко используются продукты из всей плацентарной оболочки, содержащей амнион и хорион. Обработанные плацентарные мембраны успешно лечили венозные язвы нижних конечностей, диабетические язвы стопы и хронические раны, демонстрируя сокращение времени до закрытия раны [9]. Внеклеточный матрикс плацентарной мембраны обладает необходимым составом и структурной организацией, способствующей пролиферации, ангиогенезу, клеточной миграции, ремоделированию тканей и создает среду для уменьшения воспаления и качественного ремоделирования. Плацентарная мембрана успешно используется в офтальмологии в течение десятилетий для лечения поражений роговицы, отслойки сетчатки и регенерации клеток лимба. Известны также случаи использования данной мембраны в реконструктивных операциях, особенно в урологии, включая уретропластику [13].

Другим богатым источником белков ВКМ и факторов роста, которому, однако, уделяется недостаточно внимания, является плацента. Плацента состоит из хорионической пластинки (со стороны плода) и децидуальной оболочки (со стороны матери). Обеспечивая обменные процессы между плодом и материнским организмом, плацента имеет обильную васкуляризацию, что обеспечивает большой потенциал для применения в сосудистой хирургии или при разработке крупных тканевых конструкций. Разработаны протоколы децеллюляризации, позволяющие сохранить ключевые компоненты ECM и факторы роста, включая TGF-b1, bFGF, EGF, PDGF, IGF-1 и VEGF, обеспечивая таким образом соответствующие каркасы для регенерации кожи [16]. Полученный продукт демонстрировал хорошую интеграцию при имплантации *in vivo*, отсутствие выраженного иммунного ответа, неоваскуляризацию и привлечение прогениторных клеток в очаг повреждения, обеспечивая закрытие раны. Тканеинженерные конструкции из плаценты также доказали свою эффективность при лечении ишемического повреждения сердца и остеохондроза на животных моделях [17, 18]. Благодаря способности индуцировать неоангиогенез и модулировать иммунный ответ продукты на основе плаценты имеют большие перспективы использования для улучшения биосовместимости и интеграции биоматериалов *in vivo*.

Отдельным направлением использования плаценты является создание гидролизатов плаценты человека (ГПЧ). Одним из таких продуктов является препарат Лаеннек, созданный в 1958 году японским ученым Хиэдо Кэнтаро. В России данный препарат зарегистрирован как гепатопротектор, используется для лечения стеатогепатитов, вирусно-паразитарных заболеваний печени благодаря противовоспалительному, антиоксидантному действию, цитопротекции и устранению дислипидемии [19]. Также Лаеннек зарекомендовал себя в качестве препарата для ускорения заживления ран, лечения воспалительных заболеваний суставов и костной ткани благодаря своему пептидному составу, наличию факторов роста и провоспалительных цитокинов [20].

Одним из наиболее перспективных источников биоматериала для тканевой инженерии на наш взгляд является пуповина человека. Она представляет собой плотный тяж, соединяющий развивающийся эмбрион с плацентой, обеспечивая непрерывное снабжение плода питательными веществами и кислородом во время беременности. Для этого пуповина содержит две артерии и вену, окруженные Вартоновым студнем – слизистой тканью, богатой коллагенами I и III типов и гликозаминогликанами (GAG), особенно гиалуроновой кислотой. Такой состав обеспечивает высокую плотность, упругость, гидратированность пуповины, что способствует непрерывному обмену веществ между плодом и материнским организмом посредством пуповинных сосудов. Небольшое количество поперечных сшивок коллагена III типа, количество которого больше в пуповине, чем в тканях взрослого человека, ассоциируется с более эластичной структурой безрубцового восстановления. Гиалуроновая кислота, один из ключевых компонентов в составе Вартонова студня, взаимодействует с кластером дифференцировки CD-44, экспрессируемым во многих типах клеток, включая мезенхимальные стволовые

клетки, и пептидными факторами роста, такими, как IGF-1 и PDGF, которые играют роль в контроле клеточной пролиферации, дифференцировки, синтеза и ремоделирования внеклеточного матрикса [21]. Вартонов студень пуповины, помимо своей структурной композиции, привлекателен для регенеративной медицины благодаря большому количеству факторов роста, включая aFGF, bFGF, IGF-1, EGF, PDGF и TGF-β1 [22]. GAG способны связывать факторы роста во внеклеточном матриксе, выполняя функцию резервуара неактивных факторов и модулятора их высвобождения.

Продукты из пуповины человека имеют широкий спектр применения в тканевой инженерии. Благодаря описанной выше структурной композиции и наличию факторов роста, цитокинов конструкции на основе Вартонова студня пуповины после децеллюляризации могут успешно применяться для ускоренного безрубцового заживления острых и хронических ран мягких тканей [23]. Известно значимое увеличение ангиогенеза и перфузии тканей после имплантации продуктов из пуповины человека на моделях экспериментальных животных [24]. В хрящевой ткани каркасы из Вартонова студня оказались способны поддерживать прикрепление и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток, способствовать образованию хрящеподобной ткани и биосинтезу коллагена хондроцитами, замещая дефекты ткани [25, 26]. Подобные продукты также применялись в дефектах костной ткани, усиливая миграцию остеобластов хозяина в участок повреждения [27]. Сосуды пуповины используются для создания тканеинженерных сосудистых трансплантатов. Для получения структурно и механически функциональных сосудов пуповинные сосуды сначала децеллюляризируют, затем заселяют соответствующими резидентными клетками реципиента, такими как эндотелиальные, прогениторные и миокардиальные клетки [3].

Таким образом, провизорные органы отличаются друг от друга структурными и функциональными особенностями, в результате чего направления и общий спектр использования тканеинженерных продуктов на основе этих органов также различны. Пуповина человека представляется одним из наиболее универсальных биоматериалов, ее использование распространяется на повреждения как мягких тканей, так и твердых. С другой стороны, продукты из пуповины остаются недостаточно изученными, не имеют такого широкого распространения, как каркасы из других провизорных органов. В России только НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова занимается разработкой протоколов обработки Вартонова студня пуповины и его биологическими эффектами. Все эти преимущества делают пуповину человека перспективным источником биоматериала в регенеративной медицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность изготовления матрикса из биоматериала провизорных органов человека на примере Вартонова студня пуповины человека. Способ изготовления позволяет при эффективном удалении клеток сохранить компонентный состав пуповины человека. Пористая структура и сохранность гликозаминогликанов обуславливает способность матрикса впитывать влагу, особенно при 37 °С. Основную массу матрикса составляют коллагены, структура которых близка к нативной. Показана сохранность коллагена IV типа, ламинина, фибронектина и TGFβ3, которые играют важную роль на всех этапах заживления. Матрикс хорошо интегрировался в окружающие ткани in vivo при подкожной имплантации мышам и не вызывал нежелательных реакций отторжения.

Потенциально технология изготовления может быть применена для создания тканеинженерных бесклеточных продуктов с комбинированием биоматериалов провизорных органов человека с клетками.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Khademhosseini A., Langer R. A decade of progress in tissue engineering // Nat Protoc. – 2016 – Vol. 11, №. 10. – P. 1775-1781. DOI: 10.1038/nprot.2016.123
2. Costa A., Naranjo J.D., Londono R., Badylak S.F. Biologic scaffolds. Cold Spring // Harb Perspect Med. – 2017. – Vol. 7, №. 9. – P. a025676. DOI: 10.1101/cshperspect.a025676
3. Deus I.A., Mano J.F., Custódio C.A. Perinatal tissues and cells in tissue engineering and regenerative medicine // Acta Biomaterialia. – 2020. – Vol. 110. – P. 1-14. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.04.035
4. Davis J.W. Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital // Johns Hopkins Med J. – 1910. – Vol. 15. – P. 307-396.
5. Тканевая терапия [Текст] / Г.Е. Румянцев, заслуж. врач РСФСР ; Под ред. проф. А. Н. Гордиенко и хирурга П.Н. Снегирева. – Ростов н/Д: Ростиздат, 1950. - 168 с. : ил.; 22 см.
6. Hussey G.S., Dziki J.L., Badylak S.F. Extracellular matrix-based materials for regenerative medicine // Nat Rev Mater. – 2018. – Vol. 3, №. 7. – P. 159-173. DOI: 10.1038/s41578-018-0023-x
7. Hao Y. et al. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane // Cornea. – 2000. – Vol. 19, №. 3. – P. 348-352. DOI: 10.1097/00003226-200005000-00018
8. Arki M.K. et al. Amniotic Membrane and its derivatives: novel therapeutic modalities in liver disorders // Cells. – 2023. – Vol. 12, №. 16. – P. 2114. DOI: 10.3390/cells12162114
9. Castellanos G. et al. Amniotic membrane application for the healing of chronic wounds and ulcers // Placenta. – 2017. – Vol. 59. – P. 146-153. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.04.005
10. Said D.G. et al. Histologic features of transplanted amniotic membrane: implications for corneal wound healing // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116, №. 7. – P. 1287-1295. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.01.034
11. Lee H.J. et al. Comparative study of substrate free and amniotic membrane scaffolds for cultivation of limbal epithelial sheet // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, №. 1. – P. 14628. DOI: 10.1038/s41598-018-32914-0
12. Yang L. et al. Living skin equivalents constructed using human amnions as a matrix // J Dermatol Sci. – 2009. – Vol. 56, №. 3. – P. 188-195. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2009.09.009
13. Roy A. et al. Placental tissues as biomaterials in regenerative medicine // BioMed Res Int. – 2022. – Vol. 2022. DOI: 10.1155/2022/6751456
14. Hong J.S. et al. «Trophoblast islands of the chorionic connective tissue» (TICCT): A novel placental histologic feature // Placenta. – 2013. – Vol. 34, №. 4. – P. 360-368. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.01.012
15. Lei J. et al. Dehydrated human amnion/chorion membrane (dHACM) allografts as a therapy for orthopedic tissue repair // Techniques in Orthopaedics. – 2017. – Vol. 32, №. 3. – P. 149-157. DOI: 10.1097/BTO.0000000000000229
16. Choi J. S. et al. Full-thickness skin wound healing using human placenta-derived extracellular matrix containing bioactive molecules // Tissue Eng Part A. – 2013. – Vol. 19, №. 3-4. – P. 329-339. DOI: 10.1089/ten.TEA.2011.0738
17. Francis M.P. et al. Human placenta hydrogel reduces scarring in a rat model of cardiac ischemia and enhances cardiomyocyte and stem cell cultures //Acta biomaterialia. – 2017. – Vol. 52. – P. 92-104. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.12.027
18. Rameshbabu A. P. et al. Investigating the potential of human placenta-derived extracellular matrix sponges coupled with amniotic membrane-derived stem cells for osteochondral tissue engineering // J Mater Chem B. – 2016. – Vol. 4, №. 4. – P. 613-625. DOI: 10.1039/c5tb02321a

19. Торшин И. Ю., Громова О. А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Т. 1. – №. 10. – С. 79-89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89
20. Леонов С.В. и др. Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека: доказательный стандарт // Терапия. – 2017. – №. 4. – С. 75-83.
21. Sobolewski K. et al. Wharton's jelly as a reservoir of peptide growth factors // Placenta. – 2005. – Vol. 26, №. 10. – P. 747-752. DOI: 10.1016/j.placenta.2004.10.008
22. Kočí Z. et al. Extracellular matrix hydrogel derived from human umbilical cord as a scaffold for neural tissue repair and its comparison with extracellular matrix from porcine tissues // Tissue Eng Part C Methods. – 2017. – Vol. 23, №. 6. – P. 333-345. DOI: 10.1089/ten.TEC.2017.0089
23. Bullard J.D. et al. Evaluation of dehydrated human umbilical cord biological properties for wound care and soft tissue healing // J Biomed Mater Res B Appl Biomater. – 2019. – Vol. 107, №. 4. – P. 1035-1046. DOI: 10.1002/jbm.b.34196
24. Ungerleider J.L. et al. Extracellular matrix hydrogel promotes tissue remodeling, arteriogenesis, and perfusion in a rat hindlimb ischemia model // JACC: Basic Transl Sci. – 2016. – Vol. 1, №. 1. – P. 32-44. DOI: 10.1016/j.jacbts.2016.01.009
25. Safari F. et al. Human umbilical cord-derived scaffolds for cartilage tissue engineering // J Biomed Mater Res A. – 2019. – Vol. 107, №. 8. – P. 1793-1802. DOI: 10.1002/jbm.a.36698
26. Калюжная Л.И. и др. Применение биоматериала из пуповины человека для восстановления повреждений суставного хряща // Профилактическая и клиническая медицина. – 2019. – №. 4. – С. 45-52.
27. Jadalannagari S. et al. Decellularized Wharton's Jelly from human umbilical cord as a novel 3D scaffolding material for tissue engineering applications // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, №. 2. – P. e0172098. DOI: 10.1371/journal.pone.0172098
28. Tracy L.E., Minasian R.A., Caterson E.J. Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound // Adv Wound Care (New Rochelle). – 2016. – Vol. 5, №. 3. – P. 119-136. DOI: 10.1089/wound.2014.0561
29. Kurtz A., Oh S. J. Age related changes of the extracellular matrix and stem cell maintenance // Prev Med. – 2012. – Vol. 54. – P. S50-S56. DOI: 10.1016/j.ypmed.2012.01.003
30. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes // Biomaterials. – 2011. – Vol. 32, №.12. – P. 3233-3243. DOI 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057
31. Corbett S.A. et al. Covalent cross-linking of fibronectin to fibrin is required for maximal cell adhesion to a fibronectin-fibrin matrix //J Biol Chem. – 1997. – Vol. 272, №. 40. – P. 24999-25005. DOI: 10.1074/jbc.272.40.24999
32. Sethi K.K. et al. Evidence for sequential utilization of fibronectin, vitronectin, and collagen during fibroblast-mediated collagen contraction // Wound Repair Regen. – 2002. – Vol. 10, №. 6. – P. 397-408. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2002.10609.x
33. Belbachir K. et al. Collagen types analysis and differentiation by FTIR spectroscopy // Anal Bioanal Chem. – 2009. – Vol. 395, №. 3. – P. 829-837. DOI: 10.1007/s00216-009-3019-y
34. Gough K.M. et al. Fourier transform infrared evaluation of microscopic scarring in the cardiomyopathic heart: effect of chronic AT1 suppression // Anal Biochem. – 2003. – Vol. 316, №. 2. – P. 232-242. DOI: 10.1016/s0003-2697(03)00039-3

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА, АКТИВИРОВАННОГО БЕЛКОМ ТЕНАСЦИН С, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ РАН КОЖИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Мелконян К.И.[1], Асякина А.С.[2]

1. Заведующая ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

2. Младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины.

ВВЕДЕНИЕ

Среди проблем здравоохранения одной из актуальных является проблема восстановления повреждений кожи различной этиологии, в особенности в военно-полевых условиях, где достаточно частыми нарушения целостности кожных покровов при острых ранах являются порезы, донорские раны, ожоги первой и второй степени, волдыри, рваные раны и т.д. [1, 2]. Восстановление подобных дефектов представляют собой существенную медицинскую, социальную и немалую экономическую проблему. В медицинской практике необходимость замещения кожных дефектов возникает как при лечении системной патологии конкретного органа, так и нарушений целостности кожных покровов при острых ранах и хронических ранах (варикозные и пролежневые язвы, язвы при синдроме диабетической стопы) [3, 4]. Восстановление подобных дефектов представляет собой существенную медицинскую, социальную и немалую экономическую проблему. Затраты на лечение хронических ран значительны и составляют от 1 до 3% от общих затрат системы здравоохранения в развитых странах [5]. Ожоговый травматизм в 2020 году составил в среднем по РФ 76,2 случаев на 100 тыс. населения [6].

Для подавления гнойно-воспалительного процесса применяют местные лекарственные средства, эффективно действующие на микрофлору ран. Широкое распространение получили гели на гидрофильной основе [7]. В настоящее время практикуется включение в состав таких препаратов веществ, позволяющих улучшить процессы и скорость заживления ран за счет активной пролиферации клеток. Таким веществом может выступать гексамерный гликопротеин тенасцин С.

Тенасцин С представляет собой матриклеточный белок, основными функциями которого является модуляция межклеточных взаимодействий и клеточных функций и, как было установлено в многочисленных исследованиях, необходим для контроля клеточного воспаления, пролиферации, миграции и ангиогенеза [15, 16]. Тенасцин включает в себя четыре отдельных домена, каждый из которых может взаимодействовать с различными рецепторами клетки и другими внеклеточными компонентами [17]. Благодаря такой организации тенасцин С является чрезвычайно плейотропной молекулой и обеспечивает широкий спектр функций при повреждении тканей [18]. Тенасцин С синтезируется кратковременно во время процессов восстановления повреждений [19], а к моменту завершения регенерации экспрессия тенасцина С снижается и белок выводится из ткани. Известно, что тенасцин С синтезируются индуцированными в процессе воспаления интерстициальными фибробластами, взаимодейству-

ет с рядом других факторов, создавая провоспалительную петлю положительной обратной связи, которая генерирует более сильную воспалительную реакцию и активирует различные воспалительные клетки и факторы роста в месте повреждения. В неповрежденных тканях человека тенасцин С обнаруживается в незначительном количестве или вообще не обнаруживается [20]. При этом не было проведено исследований о влиянии данного белка на активацию кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, макрофагов и тромбоцитов при повреждениях кожи. Многие факторы роста и цитокины, вырабатывающиеся данными клетками, необходимы для регуляции раневого процесса и достижения эпителизации. Заживление раневого дефекта возможно лишь при хорошо организованном и точном взаимодействии биологических и молекулярных процессов миграции и пролиферации клеток и перестройки ВКМ. При замедлении одного из этих процессов время заживления увеличивается, и рана становится хронической. Все это говорит о целесообразности использования тенасцина С в качестве активатора процессов репарации кожных ран.

Новизна исследования. В настоящем исследовании впервые будет исследована эффективность лечения ран с применением белка тенасцин С по сравнению с традиционными методами местного лечения кожи при ожоговой и скальпированной ран с применением коммерческого препарата.

Цель исследования. Разработка состава и технологии получения эффективного препарата на основе рекомбинантного белка тенасцин С для восстановления поверхностных ран кожи за счет активации дермальных фибробластов.

Задачи:

Получение комплексной гидрогелевой основы препарата с использованием макроголин-400 и макроголин-4000;

Подбор оптимальной концентрации белка тенасцин С для эффективного заживления поверхностных ран кожи;

Оценка репаративного действия разработанного препарата на основе белка тенасцин С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, будет разработан препарат на основе гидрогеля, состоящей из макрогол-400, макрогол-4000 и действующего вещества на основе рекомбинантного белка тенасцин С.

Полученные данные могут быть использованы в области тканевой инженерии и регенеративной медицины для разработки различных методов восстановления и регенерации кожи для оптимизации косметических и функциональных результатов лечения в ожоговой хирургии и косметологической отрасли. Кроме того, в дальнейшем результаты исследования могут способствовать снижению расходов на лечение пациентов с глубокими ожогами, травматической отстройкой кожных покровов и рубцовых деформаций.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts / H. Sorg [et.al.] // European Surgical Research. 2017. V. 58, № 1-2. P. 81-94.
2. Низамова Г. Р. Применение антисептиков: от новаторских идей НИ Пирогова до современности // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. 2021. Т. 1? №. 1 (02). С. 28-34.

3. Eming S. A., Martin P., Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation // Science translational medicine. 2014. V. 6, № 265. P. 265sr6-265sr6.
4. Vecin N. M., Kirsner R. S. Skin substitutes as treatment for chronic wounds: current and future directions // Frontiers in medicine. 2023. V. 10. P. 1154567.
5. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy [Sen C. K. et al.] // Wound repair and regeneration. 2009. V. 17, № 6. P. 763-771.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации : офиц. сайт. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/056/980/original/%D0%9E%D1%82%D1%87%D0%B5%D1%82_%D0%B7%D0%B0_2020_%D0%B3%D0%BE%D0%B4_%D0%90%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%B5%D0%B5%D0%B2.pdf?1625041327 (дата обращения 20.10.2023).
7. Харитонов С. А., Королев В. А., Тараканов А. В. Современные методы лечения ожоговых ран // Скорая медицинская помощь. 2006. Т. 7, № 3. С. 133-134.
8. Giblin S. P., Midwood K. S. Tenascin-C: form versus function // Cell adhesion & migration. 2015. V. 9, № 1-2. P. 48-82.
9. Tenascin-C at a glance / K. S. Midwood [et al.] // Journal of cell science. 2016. V. 129, № 23. P. 4321-4327.
10. Orend G. Potential oncogenic action of tenascin-C in tumorigenesis // The international journal of biochemistry & cell biology. 2005. V. 37, № 5. P. 1066-1083.
11. Advances in tenascin-C biology / K. S. Midwood [et al.] // Cellular and molecular life sciences. 2011. V. 68. P. 3175-3199.
12. Impaired angiogenic response in the cornea of mice lacking tenascin C / T. Sumioka [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. 2011. V. 52, № 5. P. 2462-2467.
13. Trebaul A., Chan E. K., Midwood K. S. Regulation of fibroblast migration by tenascin-C // Biochemical Society Transactions. 2007. V. 35, № 4. P. 695-697.
14. Шубина В. С., Шаталин Ю. В. Регенерация кожи после химического ожога в присутствии препаратов на основе производных таксифолина // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. № 3. С. 160-166.
15. Изучение влияния препаратов-стимуляторов на регенерацию кожи при термической травме / О. Б. Жданова [и др.] // Вятский медицинский вестник. 2023. Т. 78, № 2. С. 69-74.
16. Регенерация инфицированной раны кожи в условиях экспериментальной стероидной гипергликемии / Л. А. Балыкова [и др.] // Научно-практический медицинский журнал. 2023. Т. 10, № 1. С. 90-99.
17. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment / D. S. Masson□Meyers [et al.] // International journal of experimental pathology. 2020. V. 101, № 1-2. P. 21-37.

РАЗРАБОТКА НАПИТКА С БЕЛКОВЫМ ГИДРОЛИЗАТОМ ДЛЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ

Организации: ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» Минздрава России

Проектная команда: Николина А.Д.[1], Зинина О.В.[2]

1.Магистр
2. Кандидат сельско-хозяйственных наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ

Продукты специализированного питания предназначены для питания лиц с особыми пищевыми потребностями. Важной составной частью продуктов специализированного питания являются белковые компоненты (так называемый «белковый модуль»), которые являются строительным материалом для тканей организма, а также выполняют ряд других важных функций [1-2].

В настоящее время во всем мире диабетом страдает по разным данным 230-347 миллионов человек, это примерно 6% взрослого населения земного шара. Наиболее распространен сахарный диабет II типа, который в большинстве случаев возникает у людей с избыточной массой тела и низкой физической активностью [1].

Сахарный диабет – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией вследствие дефекта секреции инсулина, дефекта действия инсулина или сочетания обеих причин.

Человеку с данной болезнью нужно легко усваиваемое, богатое витаминами питание, которое влечет за собой снижение уровня глюкозы в крови, для эффективного восстановления здоровья. В данном случае предусмотрена диета с умеренно сниженной энергоценностью за счет легкоусвояемых углеводов и животных жиров [3-4].

Одним из наиболее приемлемых типов питания для людей с данной болезнью могут являться напитки на основе гидролизата белка. В качестве сырья для производства белковых гидролизатов могут быть использованы любые полноценные по аминокислотному составу природные белки, источниками которых являются кровь и ее составные компоненты; отходы молочной и пищевой промышленности; пищевые и малоценные в пищевом отношении продукты, получаемые при переработке различных видов животных, птицы, рыбы; отходы производства мясокомбинатов и др. [3, 5].

Многие исследователи отмечают потенциал куриных субпродуктов как субстратов для получения белковых гидролизатов с различными функциональными свойствами и биологической активностью. Белковые гидролизаты представляют собой сложные и многокомпонентные системы, состоящие из нескольких фракций: аминокислот и низших пептидов в растворе, полипептидных агрегатов, коллоидных наночастиц и нерастворимых микрочастиц [5].

Белковые гидролизаты являются перспективным активным компонентом в специализированных продуктах питания [5]. Одним из рекомендуемых компонентов питания для больных сахарным диабетом являются белковые гидролизаты – источники биоактивных пептидов с ингибирующей ферменты активностью: дипептидилпептидазу-4, α-глюкозидазу и α-амилазу. Амилаза и глюкозидаза являются важнейшими ферментами в расщеплении углеводов.

Исходя из этого, актуальность проекта обоснована, с одной стороны, разработкой новой технологии производства напитка с добавлением белкового гидролизата для людей с диабетом, а с другой стороны, рациональным использованием вторичного сырья, получаемого в больших количествах на мясных производствах.

Цель проекта – моделирование рецептуры специализированного напитка для людей, болеющих диабетом, а также установление потенциальной гипогликемической активности напитка.

Для достижения цели сформулированы следующие задачи:

– проанализировать научные работы по вопросам потребности организма человека с заболеванием сахарный диабет;

– обосновать использование компонентов в напитке на основе анализа научной литературы;

– провести оценку качества белкового гидролизата;

– провести оптимизацию рецептуры напитка с использованием методов математического моделирования;

– изготовить в лабораторных условиях по разработанным рецептурам напитки для больных сахарным диабетом и оценить их органолептические характеристики;

– провести клинические исследования по установлению гипогликемической активности напитка на основе белкового гидролизата, полученного ферментацией желудков цыплят-бройлеров в молочной сыворотке, на лабораторных животных – крысах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате аналитического обзора литературы были выявлены пищевые потребности и влияние белкового гидролизата на уровень сахара в крови для людей с сахарным диабетом, а также обосновано использование выбранных компонентов в напитке.

По физико-химическим и технологическим показателям гидролизат белка имеет растворимость 91%, пенообразование – 46%. По полученным данным можно сделать вывод, что исследуемый гидролизат белка подходит для изготовления на его основе специализированных напитков.

Результаты исследований состава белкового гидролизата показали, что в нем содержатся активные пептиды, которые влияют на снижение уровня сахара в крови.

Разработаны и оптимизированы рецептуры в программе Excel, в результате выбраны две рецептуры, по которым были изготовлены напитки.

По результатам органолептической оценки было выявлено, что лучшими показателями обладает напиток, изготовленный по второй рецептуре.

Результаты исследований показывают, что напиток на основе БГ, содержащий в составе биоактивные пептиды с ингибирующей дипептидилпептидазу-4 и α-амилазу активностью, эффективен для снижения уровня глюкозы крови у лабораторных животных.

В свете того, что люди могут различным образом реагировать на одну и ту же диету, необходимо проведение клинических исследований на людях, чтобы оценить реальный эффект разработанного напитка на контроль уровня глюкозы у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Лукин, А.А., Применение молочной сыворотки в технологии продуктов питания / А.А. Лукин // Сборник работ 67-й научной конференции Секции технических наук, Челябинск, Издательский центр ЮУрГУ. – 2015. – № 48. – С. 523–527.
2. Симоненко, С.В. Использование компонентов молочной сыворотки для производства продуктов специализированного питания / С. В. Симоненко, Т. А. Антипова, С. В. Фелик [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 4 (118). – С. 184–187.
3. Ребезов М.Б. Вторичное сырье молочной отрасли: современное состояние и перспективы использования / Ребезов М.Б., Зинина О.В., Нурымхан Г.Н., Нургазезова А.Н., Смольникова Ф.Х. // АПК России. – 2016. – № 1. – С. 196–198.
4. Чертова, А. С. Способы ферментирования коллагенсодержащего сырья / А. С. Чертова, Д. Н. Рузаева // Инновационная наука. – 2017. – № 12. – С. 70–72.
5. Шингисов, А.У. Использование растительных добавок для производства ферментированных сывороточно-овощных напитков / Шингисов А.У., Курмангалиева К., Шиналиева А.Ж., Коштаева Г.Е. // Научные труды ЮКГУ им. М. Ауэзова. 2016. – № 4 (39). – С. 114–117.
6. Zinina, O. Optimization of Microbial Hydrolysis Parameters of Poultry By-Products Using Probiotic Microorganisms to Obtain Protein Hydrolysates. / Merenkova S., Galimov D. // Fermentation. – 2021. – № 7. – pp 1–16.
7. Salas-Salvadó, J. Dietary patterns emphasizing the consumption of plant foods in the management of type 2 diabetes: A narrative review. / Becerra-Tomás N., Papandreou C., Bullo M. // Adv Nutr. – 2021. – № 10. pp 320–331.
8. Sanchez, A. Bioactive peptides: a review. / Vazquez A. // FQS – 2017. – № 1. pp 29–46.
9. Smith, K. Thrice daily consumption of a novel, premeal shot containing a low dose of whey protein increases time in euglycemia during 7 days of free-living in individuals with type 2 diabetes. / Taylor, G.S., Brunsgaard L.H., Walker M., Bowden Davies K. A, Stevenson E. J, West D. J. // BMJ Open Diab Res Care. – 2022. – № 10. – pp 1-8.
10. The Dairy News // «В 2020 году Молвест нарастил экспорт молочной продукции до 525 тонн» – URL: https://www.dairynews.ru.
11. Tsugawa, H. A Cheminformatics approach to characterize metabolomes in stable-isotope-labeled organisms. / Nakabayashi, R., Mori, T., Yamada, Y., Takahashi, M., Rai, A., Saito, K. // Nat. Methods. – 2019. – № 16. – pp 295–298.
12. Wang, C. Y. Evaluation and exploration of potentially bioactive peptides in casein hydrolysates against liver oxidative damage in STZ/HFD induced diabetic rats. / Zheng L., Su G. W., Zeng X. A., Sun B. G., Zhao M. M. // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2020. – № 68 (8). – pp 2393–2405.
13. Рязанцева, К.А. Гидролизаты сывороточного белка как источник биологически активных пептидов для включения в функциональные продукты питания. / К.А. Рязанцева, К.А. // Актуальные вопросы молочной промышленности, межотраслевые технологии и системы управления качеством. – 2020. – № 4. – С. 20–23.
14. Smith, K., Taylor, G.S., Brunsgaard, L.H., Walker, M., Davies, K.A.B., Stevenson, E. J. (2022). Thrice daily consumption of a novel, premeal shot containing a low dose of whey protein increases time in euglycemia during 7 days of free-living in individuals with type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Research & Care, 10(3), Article e002820. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2022-002820.

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК СПОСОБ УВЕЛИЧЕНИЯ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Смахтина А.М.[1], Маль Г.С.[2], Чуланова А.А.[3], Мишина Е.С.[4]

1. Аспирант первого года обучения кафедры фармакологии;
2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии;
3. Ассистент кафедры биологической химии;
4. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, председатель Совета молодых ученых.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы потенцирования фармакологических препаратов в настоящее время активно разрабатываются, так как пептидные препараты активно используются в клинической практике. У олигопептидов есть ряд преимуществ по сравнению с лекарствами из других групп. Основные – высокая биологическая активность при небольших дозировках и низкая вероятность развития побочных эффектов, ведь пептиды метаболизируются до свободных аминокислот, которые в дальнейшем используются организмом для биосинтеза собственных белков. Но у препаратов пептидной природы есть и существенные недостатки: низкая устойчивость к протеолитической деградации и небольшие сроки хранения, так как олигопептиды подвергаются гидролизу и теряют фармакологическую активность [11].

По данным отечественных и зарубежных ученых, введение D-аминокислот в структуру молекулы пептида может защитить препарат от протеолиза и увеличить его эффективность [1, 11, 12, 14]. Но существует и другой механизм увеличения эффективности препарата после включения D-аминокислот в его структуру. Он реализуется за счет увеличения сродства пептида к его рецепторам, следствием чего может являться увеличение фармакодинамических эффектов [13]. Препараты с D-аминокислотами уже присутствуют на российском рынке: даларгин [1], циклоспорин, октреотид, лейпрорелин, лейтрагин [9] и другие, что показывает реальность использования данного способа защиты препарата сегодня.

Существуют и другие способы защиты пептидной молекулы от действия протеолитических ферментов. Известен препарат «Семакс» из группы ноотропов, в котором используется защитная группировка Pro-Gly-Pro (L-конфигурации пролина, глицина и пролина) [3]. Есть и другие модификации пептида, которые используются для защиты лекарственного средства от протеолиза: циклизация пептида, С-амидирование, N-ацетилирование и другие [11]. Но с позиции химического синтеза данные структурные модификации являются более сложными и дорогими, что увеличивает стоимость фармакологического препарата для покупателя и делает его менее доступным. Более того, использование таких модификаций может быть необоснованным, если возможно добиться сопоставимого или более выраженного эффекта более простой модификацией – присоединением одной аминокислоты.

Научная новизна – разработка нового стимулятора репаративной регенерации поврежденных тканей пептидной природы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новые аналоги тимогена, модифицированные D-аланином с N- и С-конца пептидной молекулы, в условиях поражения печени тетрахлорметаном оказывали более выраженное действие на активность свободно-радикальных реакций и репаративную регенерацию гепатоцитов по сравнению с оригинальным препаратом. Обобщая результаты обоих наших исследований, можно говорить о перспективности дальнейших исследований в данном направлении. Необходимо установить эффекты новых экспериментальных пептидов с другими защитными группировками для определения наиболее эффективного. На основе установленного в будущем аналога тимогена, обладающего наиболее выраженным действием на репарацию поврежденных тканей, возможно создание нового пролонгированного пептидного препарата, который может быть использован в гастроэнтерологии, спортивной и военной медицине, послеоперационной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата / С.А. Булгаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2016. - Т. 26, № 3. - С. 103-112.
2. Иммунотропные, антиоксидантные и репаративные эффекты нового аналога тимогена, модифицированного D-аланином / М.Ю. Смахтин, Я.И. Бобынцев, В.Т. Корошвили и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – № 1. – С. 77–82.
3. Исследование роли нейротрофических факторов в регуляции регенерационных процессов в поврежденных соматических нервах при действии пептидного препарата «Семакс» / М.В. Парчайкина, Т.П. Кузьменко, Е.В. Чудайкина и др. // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия химия, биология, экология. – 2023. – Т. 23, № 3. – С. 345-355
4. Маль Г.С. Разработка новых пептидэргических стимуляторов ранозаживления / Г.С. Маль, М.Ю. Смахтин, А.М. Смахтина // Сборник проектов конкурса «Всероссийская научная школа «Медицина молодая» (Москва, 7 декабря 2022 г.). – Москва: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2023. – С. 1146–1150.
5. Патент № 2782881 C1 Российская Федерация, МПК A61K 38/06, A61P 1/16. Гепатопротекторное средство с антиоксидантной и репаративной активностями: № заявки 2021138976: заявл. 27.12.2021: опубл. 7.11.2022 / А.А. Чуланова, М.Ю. Смахтин, И.И. Бобынцев, Е.С. Мишина и др. – 6 с.
6. Патент № 2790871 C1 Российская Федерация, МПК C07K 5/083, A61K 38/06, A61P1/16, A61P 39/06. Применение пептида H2N-D-ALA-L-GLU-L-TRP-COOH для гепатопротекторного воздействия: № заявки 2021139043: заявл. 27.12.2021: опубл. 28.02.2023 / А.А. Чуланова, М.Ю. Смахтин, И.И. Бобынцев, Е.С. Мишина и др. – 7 с.
7. Патент EA025690 B1, Int. Cl. A61K 38/06, A61P 37/04, A61P 39/06. Ранозаживляющее средство, обладающее иммуностимулирующим и антиоксидантными эффектами: № заявки 201400777: заявл. 15.07.2014: опубл. 30.01.2017 / В.Т. Корошвили, М.Ю. Смахтин, И.И. Бобынцев, З.А. Ардемасова и др. – 5 с.
8. Патент № 2555338 C1 Российская Федерация, МПК A61K 38/06, A61P 17/02. Средство для заживления ран, обладающее иммуностимулирующим эффектом: № заявки

2014129154/15: заявл. 15.07.2014: опубл. 10.07.2015 / М.Ю. Смахтин, И.И. Бобынцев, В.Т. Корошвили, З.А. Ардемасова и др. – 7 с.
9. Регистр лекарственных средств России (РЛС). Энциклопедия лекарств. Выпуск 30. Москва, 2022.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / отв. ред. А.Н. Миронов. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.
11. Сломинский, П.А. Пептидные лекарственные средства: возможности, перспективы и ограничения / П.А. Сломинский, М.И. Шадрина // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2018. – Т. 36, № 1. – С. 8–14.
12. D-amino acid substation enhances the stability of antimicrobial peptide polybia-CP / Fengiing J., Jiayi W., Jinxiu P. et al. // Acta Biochimica et Biophysica Sinica. – 2017. – V. 49, № 10. – P. 916-925.
13. Introduction of D-Phenylalanine enhanced the receptor binding affinities of gonadotropin-releasing hormone peptides / J. Lu, H.J., Hathaway, M.E. Royce et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 725–730.
14. Shi Y. Promising application of D-amino acids toward clinical therapy / Y. Shi, Z. Hussain, Y. Zhao // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 18. – ID 10794.

ФИМОЗ У ДЕТЕЙ. МЕТОДИКА КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проектная команда: Чепурной М.Г., Бедарев В.Г., Понятков Д.О., Прокофьева П.И., Студеникин А.Д., Сычугова П.К.

ВВЕДЕНИЕ

Ежедневно на прием к детскому урологу-андрологу обращаются пациенты с невозможностью открыть головку полового члена. Это заболевание носит название фимоз. Ежедневно в нашей стране и по всему миру практикующими врачами применяются консервативный и оперативный метод лечения данного заболевания. Тактика лечения при каждом конкретном случае выбирается индивидуально, исходя из текущего состояния пациента.

Актуальность. Фимоз является часто встречающимся урологическим заболеванием у детей, которое характеризуется узкостью крайней плоти, препятствующей обнажению головки полового члена. Фимоз может быть физиологическим или патологическим. У новорожденных и младенцев физиологический фимоз является нормой и представляет собой эпителиальный слой кератиноцитов, известный как шиповатый слой, который со временем дифференцируется в период мини-пубертата. После естественной десквамации наружного слоя внутренний листок крайней плоти и головки полового члена разделяются. Физиологический фимоз обычно самостоятельно исчезает к 3-5 годам. Патологический фимоз возникает из-за различных патологических факторов, таких как воспалительные процессы, травмы и хронические заболевания. Он характеризуется образованием спаечных и рубцовых изменений между внутренним листком крайней плоти и головкой полового члена в виде коллагеновых волокон и других белков соединительной ткани. Несмотря на то, что оперативное лечение фимоза является широко распространенным методом, консервативное лечение становится все более популярным.

Научная новизна. Научная новизна проекта заключается в разработке новых эффективных методов консервативного лечения фимоза с использованием инновационной ферментативной смеси с транскутанным проводником. Данные методы будут более безопасными, так как не требуют хирургического вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем проекте предлагается инновационная методика консервативного лечения фимоза у мальчиков. Данная методика ранее не применялась специалистами при лечении фимоза, она не имеет ряда побочных действий в сравнении с традиционно применяемыми методами лечения. Использование ферментативных препаратов успешно применяется в практическом здравоохранении. Однако новый метод будет альтернативой существующему методу, так как основан на прицельном фармакологическом действии. Наша методика будет актуальна для ведущих специалистов, занимающихся проблемой фимоза, и фармакологических компаний, создающих новые комплексные препараты.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Акрамов Н.Р., Патология крайней плоти: учебно-методическое пособие Акрамов Н.Р., Закиров А.К. - М.: Уромедиа, 2016.- 39 с.
2. Махотина М.В., Емельянова И.В., Петров А.Ю., Мельникова О.А. Исследование комплексообразующих свойств основы Тизоль геля // Актуальные проблемы медицины. 2017. №12 (261). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-kompleksoobrazuyuschih-svoystv-osnovy-tizol-gelya
3. Салистый П.В., Саидгалин Г.З., Бикташев В.С., Фаизьянов А.А., Приходько И.Г., Емельянов А.А., Махотина М.В. Опыт применения препарата «Карипаин Scar» в детском ожоговом отделении. Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова. 2021;25(5):346-351. https://doi.org/10.55308/1560-9510-2021-25-5-346-351
4. Manekar AA, Janjala N, Sahoo SK, Tripathy BB, Mohanty MK. Phimosis - Are we on right track? Afr J Paediatr Surg. 2022 Oct-Dec;19(4):199-202. doi: 10.4103/ajps.ajps_143_21. PMID: 36018197; PMCID: PMC9615947.
5. McPhee AS, Stormont G, McKay AC. Phimosis. 2023 Feb 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30247847.
6. Perkins OS, Cortes S. Balanoposthitis. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31971711.
7. Zhou G, Yin J, Sun J, Zhu W, Jin S, Li SL. The efficacy of topical 0.1% mometasone furoate for treating symptomatic severe phimosis: A comparison of two treatment regimens. Front Pediatr. 2022 Nov 1;10:1025899. doi: 10.3389/fped.2022.1025899. PMID: 36389352; PMCID: PMC9664212.

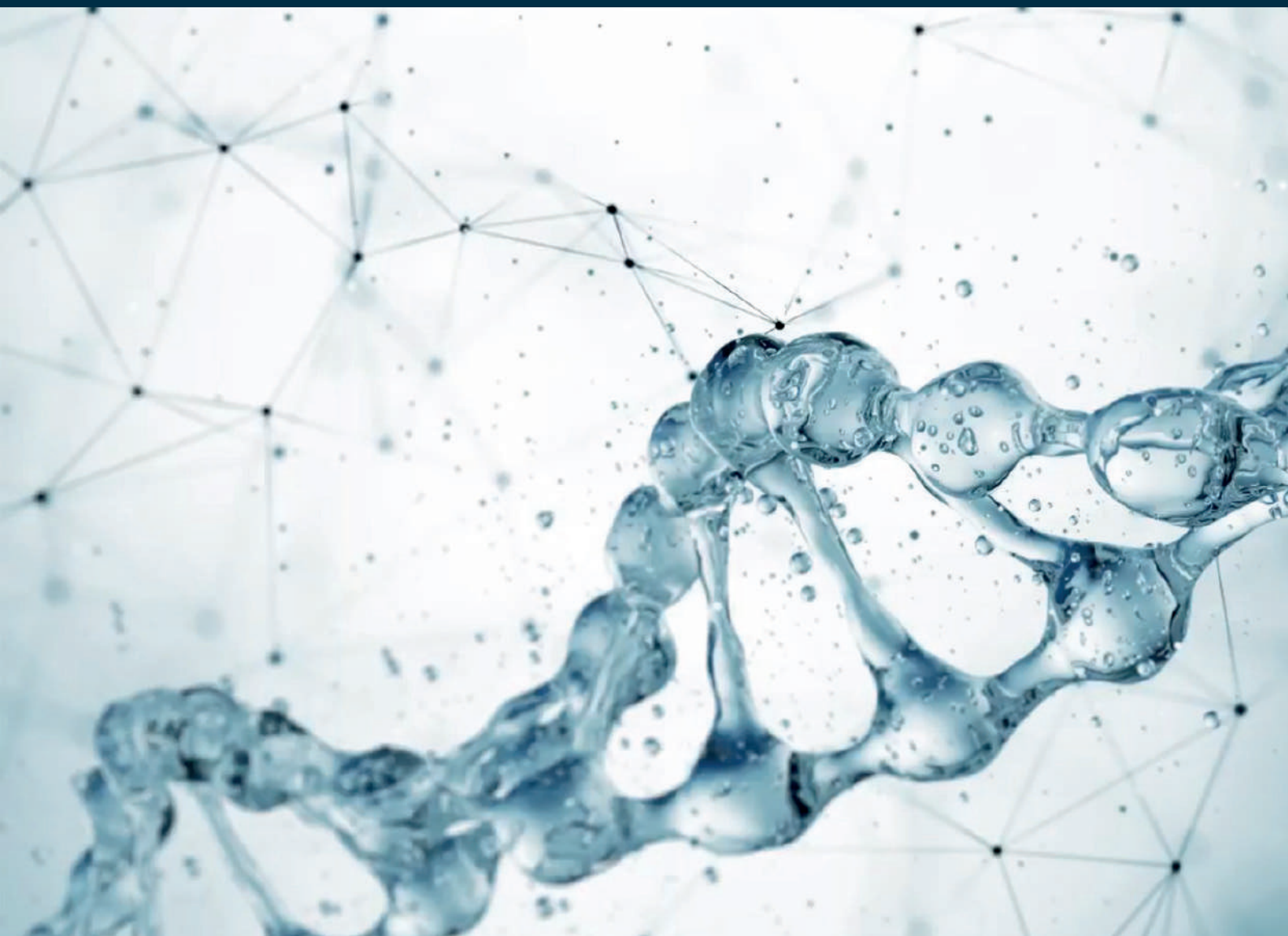
МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА

«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

ЖЕНЩИНА – УЧЕНЫЙ В МЕДИЦИНЕ

VI



IN VITRO МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ СТАНДАРТИЗАЦИИ СТИМУЛОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Проектная команда: Бахрушина Е.О., Сахарова П.С., Михел И.Б., Никоненко М.С.

ВВЕДЕНИЕ

Стимулочувствительные системы направленной доставки – один из трендов фармацевтической разработки таргетных препаратов. На 2023 год, по данным авторитетной международной базы медицинских публикаций PubMed, известно более 30 000 разработок, связанных со стимулочувствительной доставкой различных активных ингредиентов. При этом с 2020 года наблюдается всплеск исследовательского интереса к данной проблеме (рисунок 1).

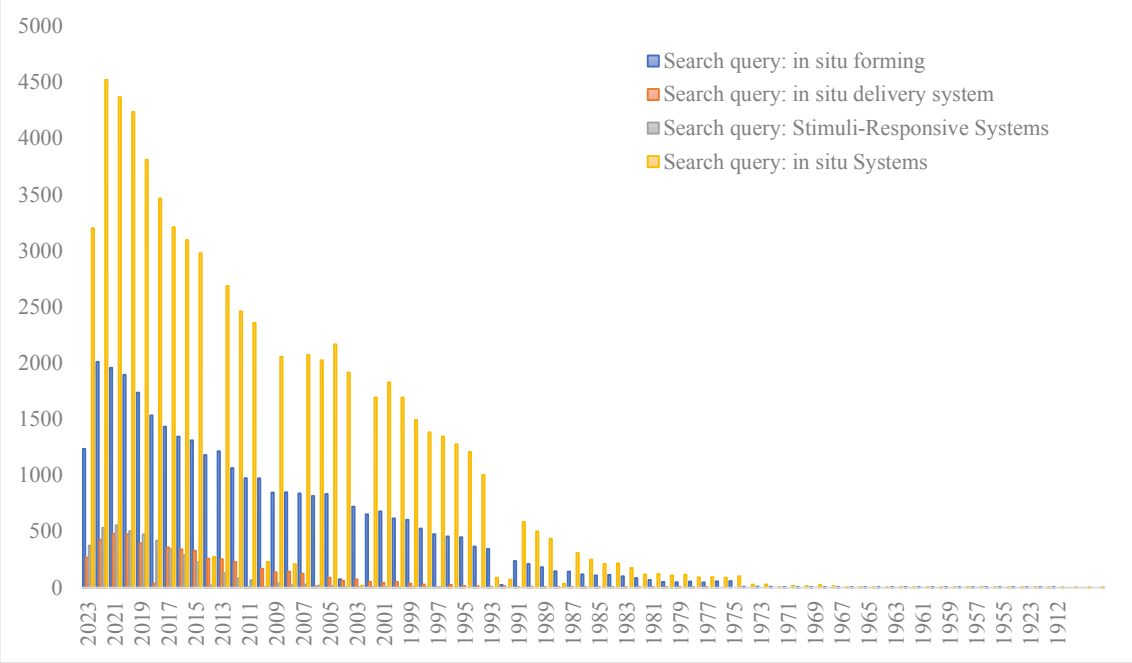


Рисунок 1 — Результаты ретроспективного анализа научной базы медицинских публикаций PubMed по ключевым словам.

Стимулочувствительные (*in situ*) системы представляют собой полимерные носители, способные на фазовый переход в ответ на изменение воздействующего стимула на месте применения (букв., с лат. «*in situ*» – на месте). Эти стимулы могут носить как физиологический (температура до 37 ^{0}C в зависимости от места применения, нормальный pH, ионный состав физиологических жидкостей, ферменты и т.д.), так и патологический характер (температура воспаления, ацидоз, появление медиаторов воспаления и т.д.), а также могут быть привнесены извне посредством

медицинской манипуляции (облучение локальной области светом на определенной длине волны, применение ультразвука для локального нагревания области до значений выше физиологических и патологических). Большинство исследователей на сегодняшний день выделяют восемь групп стимулов, потенцирующих образование систем *in situ*: температура, фазовая инверсия, pH, ионный состав, влага, свет, ферменты и окислительно-восстановительный потенциал.

Подобные системы востребованы в онкологии, где в локальной опухоли происходят воспалительные процессы, а многие из них характеризуются ацидозом; офтальмологии – благодаря специфическому составу слезной жидкости и температуре поверхности роговицы; стоматологии – в связи с возможностью диффузии растворителя в мягкие ткани десны с образованием твердых или пластичных имплантатов *in situ*; nose-to-brain доставке – в силу фазового перехода жидкой лекарственной формы, вводимой интраназально, под действием температуры носовой полости, и ионного состава назальной слизи, а также в гинекологии, гастроэнтерологии, хирургии и т.д. [1-5].

Фазовый переход на месте применения для стимулочувствительных систем ведет к образованию из жидкой формы, оптимальной для введения в различные локусы организма, вязко-пластичного геля, имплантата различной твердости, эмульсии и т.д. Также известны примеры разработок стимулочувствительных систем, вводимых в твердой форме, становящимися гелями на месте применения, что может быть актуально для поддержания стабильности иммунобиологических препаратов (вакцин), а также для гастроэнтерологических препаратов, направленных на длительную локальную экспозицию на слизистой желудка или кишечника.

В отличие от традиционных лекарственных форм, стимулочувствительные *in situ* системы для применения на слизистых способны к более длительной экспозиции, сохраняя удобство введения жидких лекарственных форм. За счет гелеобразования на месте применения они зачастую способны преодолевать мукоцилиарный клиренс, обладают высокими адгезивными свойствами, усиленными повышающейся вязкостью системы в ответ на действие внешнего стимула.

Таким образом, *in situ* гели уже на сегодняшний день способны эффективно конкурировать с классическими глазными каплями, так как будут обеспечивать эффект амортизации роговицы, осуществлять протекторную функцию, будучи способными к модифицированному высвобождению действующего вещества. Для интравагинального введения in situ гели будут обеспечивать меньшую преждевременную эвакуацию с места введения, что будет способствовать повышению полноты местного действия и эффективности терапии.

При всех вышеобозначенных преимуществах стимулочувствительных систем, на сегодняшний день необходимо отметить сравнительно небольшое, по сравнению с общим числом разработок, внедрение подобных технологий в медицинскую практику и ограниченное количество проводимых клинических исследований.

По состоянию на 2023 год согласно clinicaltrials.gov в мире зарегистрировано более 50 клинических исследований препаратов в форме стимулочувствительных систем. 30% исследуемых систем предназначены для внутриопухолевого введения, 28% – для подкожного применения, 18% – для ортодонтии и стоматологии, еще 18% представляют собой системы для вагинального введения.

Можно констатировать, что при сравнительно малом количестве проводимых клинических исследований стимулочувствительных систем, процент ввода подобных решений на фармацевтический рынок и в медицинскую практику является недопустимо малым, учитывая перспективность вышеописанной технологии.

Одним из примеров успешного внедрения стимулочувствительной технологии в медицинскую практику на сегодняшний день является фазочувствительная матрица Atrigel®, которая успешно используется для достижения пролонгированного системного действия таких активных фармацевтических ингридиентов (далее – АФИ) как рисперидон, тестостерон и т.д. Профиль побочных эффектов был сравним с другими формами введения рассма-

триваемых АФИ, система не вызывала раздражающих или токсических эффектов у пациентов. Препараты на основе Atrigel®: Atridox® и Eligard® – одобрены FDA и выпускаются в больших объемах в промышленных условиях.

В Российской Федерации интерес к теме стимулочувствительных систем в 2023 году ограничивается темой создания термочувствительных липосом для применения их в доставке противоопухолевых агентов (проекты реализуются в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ВГУ, МГУ), а также фундаментальными работами нашей научной группы Сеченовского Университета. Лекарственных препаратов в форме стимулочувствительных систем на сегодняшний день на территории Российской Федерации не зарегистрировано.

Таким образом, для Российской Федерации стимулочувствительные системы являются полностью инновационными разработками, а перспективы их внедрения в различные медицинские области обширны.

На фоне фундаментального изучения мирового опыта разработки и масштабирования технологий стимулочувствительных систем были выделены векторы для дальнейших исследований и инициатив, способные привести к внедрению технологий в медицинскую практику в Российской Федерации, а также обеспечить вклад в мировую науку.

Одной из таких возможностей является изучение сложности стандартизации стимулочувствительных систем. Подходы к стандартизации классических лекарственных форм в данном случае являются нерелевантным опытом, так как не всегда воспроизводят необходимый стимул, а также фактически не способны к воссозданию мульти-стимулов и к точному воспроизведению среды локуса применения.

На сегодняшний день мировыми исследователями используются простейшие и легко воспроизводимые тесты *in vitr*o, не имеющие, однако, релевантности с условиями *in vivo*. При этом не только формальные стимулы места введения, но и анатомические особенности органа или ткани оказывают значительное влияние на правильность скрининга оптимального состава стимулочувствительных систем. Некорректный и неэффективный скрининг составов противоречит QbD подходу в фармацевтической разработке и, очевидно, приводит к производству систем доставки, демонстрирующих неэффективность *in vivo*.

Так, естественным образом зарождается тренд на создание новых подходов к оценке качества подобных систем – и решение проблемы, по всей видимости, лежит в области конструирования достоверных и биорелевантных *in vitro* моделей.

Целью настоящего проекта было создание и апробация биорелевантных и анатомически достоверных *in vitro* моделей для оценки стимулочувствительного фазового перехода *in situ* систем доставки лекарств.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Разработка *in vitro* моделей проводилась в контексте разрабатываемых стимулочувствительных систем. Поскольку объектами исследовательского интереса команды были:

- стоматологические фазочувствительные системы;
- интраназальные термо- и ионо-чувствительные матрицы;
- термочувствительные имплантаты для введения в стекловидное тело глаза;
- а также термочувствительная интравагинальная система,

были разработаны модели альвеолярной лунки зуба, стекловидного тела глаза, носовой полости и вагинальная модель.

1. Модель альвеолярной лунки зуба.

Совместно с Институтом стоматологии им. Е.В. Боровского Сеченовского Университета с 2020 по 2022 годы было проведено исследование по оценке усредненных параметров объема

альвеолярных лунок взрослых пациентов после экстракции зубов. Объем лунки двукорневого зуба (клык) составил 400 ± 25 мкл, на основании чего был изготовлен слепок зуба усредненного размера, используемый в дальнейшем рутинном изготовлении *in vitro* моделей.

Поскольку разработанная модель должна коррелировать с мягкими тканями десны, предварительно были изучены публикации российских ученых, связанные с определением коэффициента диффузии и степени пористости *ex vivo* альвеолярных лунок свиньи [6,7]. В работах Селифонова А.А. и соавт. коэффициент диффузии для водорастворимого красителя метиленового синего (раствор 0,05-процентный) на альвеолярной слизистой десны свиньи при использовании спектрофотометрического определения в диапазонах длин волн от 200 до 800 нм и расчетах с использованием второго закона Фика и преобразований, основанных на законе Бугера-Ламберта-Бера, составлял $1{,}1 \cdot 10^{-6}$ см^2/с, при использовании *ex vivo* ткани толщиной около 0,5 см.



Рисунок 2 — Внешний вид и различные стадии использования агаровой модели.

Для конструирования модели использовали раствор агара в фосфатном буферном растворе pH 6,8 (4,0% масс/об). Агар постепенно растворяли в необходимом объеме буферного раствора, перемешивая при температуре 80 ^{0}C, постепенно нагревая до температуры кипения раствора. Кипятили в течение пяти минут и заливали вязкую однородную жидкость в силиконовые ячейки (3,3 х 3,3 х 2,0 см). Сверху в ячейки строго вертикально помещались слепки двукорневого зуба, заранее изготовленные на основе произведенных подсчетов. Затем ячейки доводили раствором агара до объема 22 см^3 (до метки). После остывания подготовленные агаровые блоки убирали в холодильник до окончательного затвердевания

модели. Для формирования модели из лунок изымали формы двукорневых зубов. Контроль объема внутренней полости (400 ± 25 мкл) при моделировании проводили с помощью автоматической пипетки. Внешний вид разработанной модели приведен на рисунке 2.

Модель была протестирована на корреляцию плотности по характеру диффузии красителя метиленового синего аналогично эксперименту Селифонова А.А. и соавт. Диффузия 0,05-процентного раствора красителя в агаровую модель альвеолярной лунки составила $1{,}2 \cdot 10^{-5}$ см^2/с при использовании блока толщиной около 2 см.

В экспериментах в ходе фармацевтической разработки альвеолярного стимулочувствительного имплантата кеторолака трометамина *in vitro*, модель альвеолярной лунки использовалась для оценки параметров диффузии красителя из матрицы, скорости формирования имплантата, а также высвобождения АФИ.

С целью более точной количественной оценки диффузии растворителя из вводимого имплантата в агаровую модель десны использовалось 3D-моделирование в программе Tinkercad (© 2022 Autodesk, Inc, All Rights Reserved). После измерения фронта движения растворителя в агар полученные данные вводились в программу, где по полученным в ходе измерений параметрам строились идентичные геометрические фигуры, сравнительные объемы которых соответствовали более или менее полной диффузии растворителя в окружающую полость.

2. Модель стекловидного тела глаза.

Для получения модели раствор 9-процентного агара с добавлением 0,9-процентного низкомолекулярной гиалуроновой кислоты PrincipHYAL® (400-600) при температуре 80 °С постоянно перемешивали на магнитной мешалке. Полученную смесь выливали в сферические силиконовые формы объемом 50 мл. После застывания агаровые сферы вынимались из формы, из них извлекалось внутреннее содержимое.

Для приготовления 1-процентного полиакрилатного геля полиакрилат натрия растворяли в буферном растворе при перемешивании на магнитной мешалке. Плотность геля устанавливали массо-объёмным способом. Также определяли его pH.

После нагревания полиакрилатного геля до физиологической температуры, гель заливался вовнутрь агаровой оболочки. Не дожидаясь его остывания, в модель с помощью шприца вводили 0,5 мл изучаемых образцов, предварительно окрашенных. Модель помещалась в термостатируемую камеру (поддерживаемая температура 37 ± 1 ^{0}C) на 30 минут, после чего она замораживалась при температуре -20 ^{0}C в течение 24 часов. По прошествии суток модель изымалась из морозильной камеры и разрезалась на четыре равные части. Измерялся объем распределения составов по полости модели. Результаты эксперимента фотофиксировали. Распределение состава по модели наблюдали визуально после построения 3D-модели в программе Tinkercad (© 2022 Autodesk, Inc, All Rights Reserved).

Изготовленная в ходе эксперимента *in vitro* модель использовалась для оценки степени диффузии исследуемых составов в стекловидном теле. На сегодняшний день известные несколько *in vitro* моделей стекловидного тела, предлагаемых учеными для оценки показателей интравитреальных имплантатов, таких как распределение, диффузия и высвобождение активного ингредиента [8-13]. Зачастую подобные *in vitro* модели представляют собой напечатанную с помощью 3D-принтинга сферу, заполненную полиакрилатом и агаром с добавлением гиалуроновой кислоты, что по вязкостным и реологическим характеристикам соответствует стекловидному телу глаза человека. Некоторые из моделей предусматривают вращение, подобное физиологическому. Использование для анализа тестеров «Растворение» – стандартизованных аппаратов 4 и 7 по USP, – описанное в ряде публикаций, не удовлетворяет требованию биорелевантности.

В предлагаемой модели плотность полиакрилатного геля отвечала характеристикам стекловидного тела человека и равнялась 0,9956 г/см³. pH полученного геля была равна 7,4, что соответствовало значениям pH стекловидного тела. За счёт агаровой оболочки модель сохраняла форму. Также она обеспечивала удобство введения образцов во внутрь модели и была наиболее биорелевантной по своей структуре, чем описанные в литературе in vitro модели стекловидного тела.

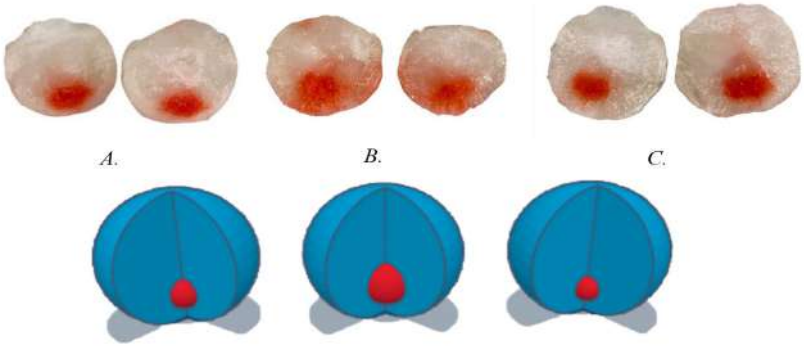


Рисунок 3 — Распределение вводимых в *in vitro* модель образцов, содержащих смесь гиалуроновых кислот (A), низкомолекулярную (B) или высокомолекулярную (C) гиалуроновые кислоты

Модель стекловидного тела глаза была протестирована на разрабатываемых образцах *in situ* имплантатов цефуроксима для лечения бактериального эндофтальмита. После измерения объема распределения окрашенных образцов, построения 3D-модели и визуальной оценки (рисунок 3) были сделаны выводы о том, что наибольший объем диффузии (25,3% объема модели) продемонстрировал состав с добавлением низкомолекулярной гиалуроновой кислоты. Образцы, содержащие высокомолекулярную гиалуроновую кислоту и смесь гиалуроновых кислот, показали гораздо меньший объем распределения (7,0% и 8,6% от объема модели).

3. Модель носовой полости.

In vitro модель носовой полости была разработана совместно с МГТУ «Станкин» методом 3D-печати на принтере ZAV-big из полиэтилена, модернизированного гликолем, и покрыта для лучшей адгезии и износостойкости акриловой краской ACRYL-ART Titanium White и глянцевым акриловым лаком DECOLA (рисунок 4). Модель была выполнена в размере 1:1 по результатам исследования Liu Y. et al. [14] 60 здоровых добровольцах и изучения строения их носовой полости методом компьютерной томографии. Для удобства использования модель была поставлена на специальную подставку, позволяющую ей сохранять физиологический наклон 25 градусов во время использования.



Рисунок 4. *In vitro* модель носовой полости

Разработанную модель перед каждым экспериментом орошали раствором, воспроизводящим минеральный состав носовой жидкости: 8,77 мг/мл NaCl, 2,98 мг/мл KCl и 0,59 $CaCl_2$ мг/мл (pH = 6 ± 0,1). Раствор для орошения модели содержал 4% (m/V) муцина свиного желудка типа II (Sigma Aldrich, кат. номер M 2378), представляющего собой смесь гликопротеидов, выделяемых пищеварительными железами свиньи, с содержанием N-ацетил-нейраминовой кислоты 0,5%.

После нанесения раствора для орошения (примерный объем раствора для проведения эксперимента 0,15 мл) модель закрывали пленкой, также предварительно обработанной раствором для орошения (0,05 мл). На выходе в носоглотку был прикреплен полимерный сборник для улавливания образца, покинувшего модель. Исследуемые образцы вводились в модель под углом 45 градусов через распылительную систему. Производили 10 впрыскиваний (~1,00 мл). Затем модель помещали в климатическую камеру Binder FD 115 (Binder, Германия) и выдерживали в течение 5 минут при температуре 37 ± 0,5 °C.

После пребывания в термостате удаляли приемник с эвакуировавшемся в ходе эксперимента образцом, фиксировали ***объем истекания***. Модель промывали и готовили к следующему опыту. Для каждого образца проводили пять последовательных испытаний.

Валидацию аналитической методики проводили согласно требованиям нормативной документации по параметрам: линейность, правильность и прецизионность (сходимость и внутрилабораторная прецизионность).

4. Вагинальная модель.

Вагинальная *in vitro* модель была разработана совместно с МГТУ «Станкин» методом 3D-печати на принтере ZAV-big из латуни (рисунок 5). Выбор материала для конструирования модели был определен характеристиками теплопроводности, позволяющей избежать длительного термостатирования модели для создания необходимой температуры на внутренней поверхности и дающей возможность использовать модель для рутинного скрининга образцов.

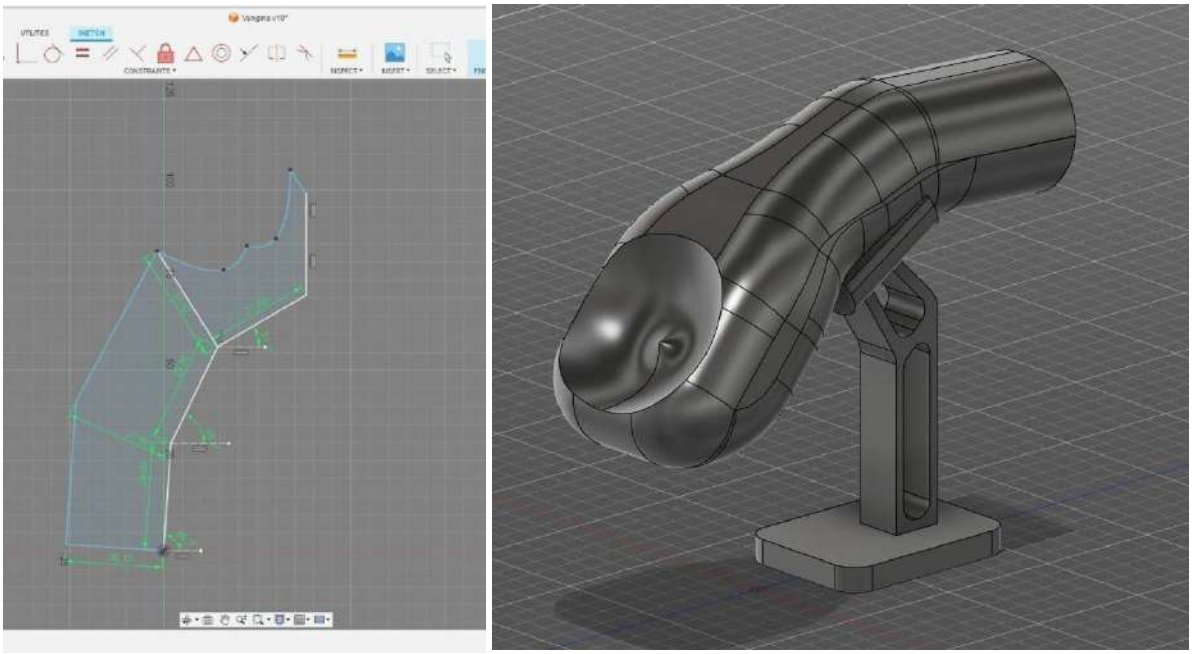


Рисунок 5 — 3D-макет вагинальной *in vitro* модели

Анатомические параметры для построения модели были взяты из публикации 2022 года Li S. et al., где рассматривались снимки 57 пациенток и приведены усредненные размерности [15]. Модель была снабжена съемной подставкой (рисунок 5), позволяющей ей находиться под физиологическим наклоном. Материал модели характеризуется хорошей теплопроводностью, что позволяет ей нагреваться от температуры окружающей среды за короткое время.

Вагинальная *in vitro* модель была разборной по продольному шву и герметично закрывалась с помощью штифтов и пазов. Для создания релевантных условий при измерении использовали нетканный материал Спандбонд, который раскраивали согласно геометрии модели и закрепляли на ее внутренней поверхности с помощью точечного нанесения 1-процентного раствора полиакрилата натрия. Сверху слой нетканного материала обильно увлажнялся искусственным вагинальным секретом следующего состава: 0,351% NaCl, 0,140% KOH, 0,022% $Ca(OH)_2$, 0,0018% бычьего сывороточного альбумина, 0,2% молочной кислоты, 0,1% уксусной кислоты, 0,016% глицерола, 0,04% мочевины, 0,5% глюкозы, с добавлением муцина свиного желудка типа II в концентрации 0,04% [16] до образования слизистого слоя толщиной 1 мм. Модель собиралась, при необходимости дополнительно герметизировалась по шву, устанавливалась на подставку.

В вагинальную *in vitro* модель вводили с помощью гинекологической насадки 5 мл исследуемого препарата. Предварительно проводили калибровку дозатора для выявления количества нажатий, необходимого для достижения точности дозирования.

С помощью модели определяли процент удерживания состава (как разность масс вводимой и вытекающей дозы), рассчитываемый после экспозиции состава на модели в течение 5 минут (температура 37 ± 0,5 ^{0}C), а также площадь орошения окрашенного состава на внутренней полости модели. Для расчета данного показателя после использования модель разбирали, а внутренний выстилающий ее спандбонд, фотофиксировали на предмет размеров окрашенных зон. Дальнейшую обработку фотографий и расчет площади проводили по количеству пикселей в программе Addobe Photoshop.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период с 2021 по 2023 годы на базе Института фармации им. А.П. Нелюбина нашей проектной командой были разработаны и апробированы четыре *in vitro* модели для оценки качества стимулочувствительных систем для интравентрикулярного, интраназального, интравагинального и альвеолярного применения. Эти модели были использованы для эффективного скрининга систем в условиях, релевантных физиологическим.

С применением разработанного инструментария была проведена эффективная разработка четырех стимулочувствительных препаратов, которые в настоящее время проходят масштабирование с целью наработки образцов для доклинических исследований.

По результатам реализованных проектов по *in vitro* моделированию были опубликованы научные работы (1 статья WoS, Q1, 4 статьи ВАК):

1. Bakhrushina, E.O.; Dubova, A.I.; Nikonenko, M.S.; Grikh, V.V.; Shumkova, M.M.; Korochkina, T.V.; Krasnyuk, I.I., Jr.; Krasnyuk, I.I. Thermosensitive Intravitreal In Situ Implant of Cefuroxime Based on Poloxamer 407 and Hyaluronic Acid. Gels 2023, 9, 693. https://doi.org/10.3390/gels9090693
2. Сахарова П.С., Бахрушина Е.О., Краснюк И.И. In vitro моделирование для оценки биофармацевтических показателей фазозависимых стоматологических *in situ* имплантатов. МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ПУЛЬС» 2022, Том 24, №8, с.31-35. http://dx.doi.org//10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-8-31-35

3. Бахрушина Е.О., Ермачкова М.А., Дубова А.И., Демина Н.Б., Краснюк И.И. Разработка *in situ* имплантата для лечения воспалительных заболеваний слезного канала с использованием методов *in vitro* моделирования. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2022. №4. С.83-89
4. Бахрушина Е.О. Применение *in vitro* моделирования для проведения фармацевтической разработки *in situ* систем. МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ПУЛЬС» 2022, Том 24, №6. С. 137-142 http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-6-137-142
5. Бахрушина Е.О., Шуликина Д.С., Михел И.Б., Демина Н.Б., Краснюк И.И. Разработка и апробация *in vitro* модели носовой полости для стандартизации систем доставки *in situ*. Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2023, (в печати).

Готовится подача заявки на изобретение.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Thakur RR, McMillan HL, Jones DS. Solvent induced phase inversion-based in situ forming controlled release drug delivery implants. J Control Release. 2014 Feb 28; 176:8-23. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.12.020. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24374003.
2. Vigani B, Rossi S, Sandri G, Bonferoni MC, Caramella CM, Ferrari F. Recent Advances in the Development of In Situ Gelling Drug Delivery Systems for Non-Parenteral Administration Routes. Pharmaceutics. 2020 Sep 10;12(9):859. doi: 10.3390/pharmaceutics12090859. PMID: 32927595; PMCID: PMC7559482.
3. Agrawal M., Saraf S., Saraf S., Dubey SK., Puri A., Gupta U., Kesharwani P., Ravichandiran V., Kumar P., Naidu VGM., Ajazuddin USM., Alexander A. Stimuli-responsive In situ gelling system for nose-to-brain drug delivery. J Control Release. 2020 Nov 10; 327:235-265. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.07.044.
4. Kempe S, Mäder K. In situ forming implants - an attractive formulation principle for parenteral depot formulations. J Control Release. 2012 Jul 20;161(2):668-79. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.04.016. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22543012.
5. Thakur RR, McMillan HL, Jones DS. Solvent induced phase inversion-based in situ forming controlled release drug delivery implants. J Control Release. 2014 Feb 28; 176:8-23. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.12.020. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24374003.
6. Селифонов А.А., Тучин В.В. Кинетические параметры изменения оптических свойств ткани слизистой десны при иммерсии в глицерине: исследования *ex vivo* // Молекулярная медицина. 2021. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kineticheskie-parametry-izmeneniya-opticheskih-svoystv-tkani-slizistoy-desny-pri-immersii-v-glitserine-issledovaniya-ex-vivo (дата обращения: 17.08.2023).
7. Селифонов А.А., Тучин В.В. Разработка персонифицированного подхода при выявлении патологических участков слизистой оболочки полости рта на основе определения проницаемости десны к метиленовому синему // Молекулярная медицина. 2021. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-personifitsirovannogo-podhoda-pri-vyyavlenii-patologicheskih-uchastkov-slizistoy-obolochki-polosti-rta-na-osnove (дата обращения: 17.08.2023).
8. Auel T, Scherke LP, Hadlich S, Mouchantat S, Grimm M, Weitschies W, Seidlitz A. Ex Vivo Visualization of Distribution of Intravitreal Injections in the Porcine Vitreous and Hydrogels Simulating the Vitreous. Pharmaceutics. 2023 Feb 27;15(3):786. doi: 10.3390/pharmaceutics15030786. PMID: 36986647; PMCID: PMC10056607.

9. Henein C, Awwad S, Ibeanu N, Vlatakis S, Brocchini S, Tee Khaw P, Bouremel Y. Hydrodynamics of Intravitreal Injections into Liquid Vitreous Substitutes. Pharmaceutics. 2019 Aug 1;11(8):371. doi: 10.3390/pharmaceutics11080371. PMID: 31374925; PMCID: PMC6723562.
10. Auel T, Großmann L, Schulig L, Weitschies W, Seidlitz A. The EyeFlowCell: Development of a 3D-Printed Dissolution Test Setup for Intravitreal Dosage Forms. Pharmaceutics. 2021 Sep 3;13(9):1394. doi: 10.3390/pharmaceutics13091394. PMID: 34575470; PMCID: PMC8464925.
11. Zafar A, Alsaidan OA, Imam SS, Yasir M, Alharbi KS, Khalid M. Formulation and Evaluation of Moxifloxacin Loaded Bilosomes In-Situ Gel: Optimization to Antibacterial Evaluation. Gels. 2022 Jul 4;8(7):418. doi: 10.3390/gels8070418. PMID: 35877503; PMCID: PMC9323078.
12. Stein S, Auel T, Kempin W, Bogdahn M, Weitschies W, Seidlitz A. Influence of the test method on in vitro drug release from intravitreal model implants containing dexamethasone or fluorescein sodium in poly (d,l-lactide-co-glycolide) or polycaprolactone. Eur J Pharm Biopharm. 2018 Jun;127:270-278. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.02.034. Epub 2018 Feb 25. PMID: 29490233.
13. Stein S, Bogdahn M, Rosenbaum C, Weitschies W, Seidlitz A. Distribution of fluorescein sodium and triamcinolone acetonide in the simulated liquefied and vitrectomized Vitreous Model with simulated eye movements. Eur J Pharm Sci. 2017 Nov 15;109:233-243. doi: 10.1016/j.ejps.2017.08.018. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28823853.
14. Liu Y, Johnson MR, Matida EA, Kherani S, Marsan J. Creation of a standardized geometry of the human nasal cavity. J Appl Physiol (1985). 2009 Mar;106(3):784-95. doi: 10.1152/japplphysiol.90376.2008. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19131483.
15. Li S, Wen X, Gao Z, Ke K, Yang J, Wang H, Mo Y, Zeng Y, Li Y, Tian D and Shen J (2022) Comparison of the Axes and Positions of the Uterus and Vagina Between Women With and Without Pelvic Floor Organ Prolapse. Front. Surg. 9:760723. doi: 10.3389/fsurg.2022.760723
16. Шестопалов А.В., Мирошниченко Ю.А., Рымашевский А.Н. Содержание муцинов (muc 5 ac, muc 6) и трефоилового пептида-3 (tff-3) в эндометрии и цервико-вагинальном секрете у женщин с физиологической беременностью // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12-1. – С. 104-106; URL: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33045 (дата обращения: 03.08.2023).

ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА И ОЦЕНКИ МНОГОФАКТОРНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В МНОГОПРОФИЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Проектная команда: Белякова Е.Н.[1]

1. Кандидат медицинских наук, врач-эпидемиолог.

ВВЕДЕНИЕ

По данным официальной статистики, ежегодно регистрируется около 25-30 тыс. случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) (менее 0,1% от числа госпитализируемых пациентов). ИСМП поражают в среднем около 10% пациентов, находящихся в стационарах страны, составляя ежегодно не менее 2,5-3 млн. случаев увеличивая продолжительности их лечения на 7-10 дней. Не отражает реальной эпидемиологической ситуации и является результатом значительного недоучета случаев ИСМП. В Российской Федерации в 2022 году было зарегистрировано 69 645 случаев ИСМП. В результате возникновения ИСМП возрастают прямые затраты медицинских организаций при оказании стационарной медицинской помощи не менее чем на 60-85 млрд. руб., около 15% всего объема бюджетных ассигнований по отрасли здравоохранения.

Наиболее распространенными формами ИСМП являются инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ); инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), в том числе ИВЛ-ассоциированных ИНДП; инфекции кровотока (ИК), в том числе катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК); ИСМП, связанных с применением эндоскопических методов исследования; инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), в том числе катетер-ассоциированных ИМВП; постинъекционные инфекции; ИСМП, связанные с переливанием крови и препаратов крови; острые кишечные инфекции; воздушно-капельные инфекции; ИСМП у медицинского персонала.

В Клиническом центре Сеченовского Университета в 2022 году было зарегистрировано 102 случая ИСМП (12,8‰) без учета случаев COVID-19, что в 1,5 раза меньше чем в 2019 году (18,2‰). По полученным данным прогноза заболеваемость будет снижаться и находиться в пределах от $I^{средн.}_{прогн.}$ до $I^{min}_{прогн.}$ и составлять от 16,9‰ до 13,1‰.

На протяжении последних 10 лет основная доля в общей заболеваемости ИСМП принадлежала хирургическим и прочим стационарам. При этом в 2022 году значимость хирургических стационаров в заболеваемости ИСМП приобрела больший удельный вес, в них зарегистрирован 34,16% от всех случаев ИСМП (31,0% в 2021 году). На протяжении последних 4 лет основная доля в общей заболеваемости ИСМП в Клиническом центре принадлежала акушерскому стационару. В структуре ИСМП в 2022 году по-прежнему преобладали случаи COVID-19 – 77,26%, но их доля снизилась на 6,91% от общего числа зарегистрированных случаев ИСМП (в 2021 году – 84,17%).

Диагноз ИСМП устанавливается на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. В настоящее время принятие управленческих решений в системе эпидемиологического надзора за ИСМП осуществляется на основании выявленных (зарегистрированных) случаев заболеваний, при этом не учитывается влияние таких явлений, как состояние здоровья пациента, его социально-экономический статус, показатели санитарно-гигиенического состояния стационара, технологические критерии качества работы службы стационара, данные о нагрузочных показателях работы и укомплектованности медицинским персоналом медицинского учреждения.

Для проведения прогнозирования возникновения и развития ИСМП необходимо проанализировать значительный объем клинических, эпидемиологических и лабораторных данных, что невозможно без применения методов машинного обучения.

Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи является одной из важнейших медико-социальных характеристик общества, отражающих влияние комплекса неблагоприятных факторов на здоровье населения.

Актуальность внедрения технологий искусственного интеллекта в эпидмониторинге позволит: обеспечить распространение опыта и знаний ведущих эпидемиологов на всех эпидемиологов в Российской Федерации; обеспечить принятие обоснованного, непротиворечивого и доказательного решения; обеспечить принятие решения в предельно сжатые сроки, в условия стресса и неполноты информации; обеспечить требуемую полноту анализа данных на основании сценариев развертывания противоэпидемиологических мероприятий; обеспечить обработку максимального количества данных о состоянии здоровья госпитализированных пациентов.

Новизна предлагаемой темы. Цифровая трансформация эпидемиологического мониторинга и оценки многофакторного риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в многопрофильном медицинском стационаре – переход к организации мониторинга, при которой существенно повышается его эффективность за счет использования результатов обработки и анализа больших объемов медицинских данных в цифровом виде.

Основные направления развития цифровой трансформации:

- организация электронного документооборота между субъектами (подразделениями многопрофильного медицинского стационара) эпидемиологического мониторинга;
- применение комплекса математических моделей для оценки и прогнозирования эпидемиологических ситуаций в подразделениях многопрофильного медицинского стационара;
- применение математических методов (включая методы искусственного интеллекта, методы обработки больших данных) при обработке данных эпидемиологического мониторинга и автоматизированной поддержки принятия управленческих решений.

Локальный эпидемиологический мониторинг факторов риска развития ИСМП – это систематический, непрерывный процесс сбора, анализа и представления данных по ИСМП, необходимых для планирования, внедрения и оценки профилактических и противоэпидемических мероприятий в медицинской организации. Полученная в рамках мониторинга информация имеет практические точки приложения, включая организацию лечебных и профилактических мероприятий.

Ожидаемые эффекты от цифровой трансформации:

- обеспечение высокой производительности и масштабируемости решений;
- проверка гипотез и выявление причинно-следственных связей средствами многомерного анализа данных;

- настройка процессов сбора данных с распределенных организационных структур и их согласование;
- решение всех задач эпидемиологического мониторинга в рамках одной цифровой платформы;
- работа через Интернет-браузер, без установки дополнительного программного обеспечения;
- работа с версиями данных и структур, гибкая система хранения показателей.

Создание системы эпидемиологического мониторинга в медицинских организациях позволит решить следующие вопросы:

- автоматизации регистрации случаев ИСМП в медицинских организациях, усовершенствование форм учета заболеваемости ИСМП;
- организации эпидемиологического надзора за ИСМП и их факторами риска на основе использования современных информационных технологий и специальных программ;
- автоматизации методов и схем мониторинга возбудителей ИСМП, получения научных данных о динамике их устойчивости к антибиотикам и дезинфицирующим средствам;
- создания единой базы данных микроорганизмов с высокой антимикробной устойчивостью;
- распространения передового опыта организации системы мероприятий по профилактике ИСМП;
- повышения образовательного уровня различных категорий специалистов в области профилактики ИСМП;
- оптимизации организационно-штатной структуры медицинских организаций и ресурсного обеспечения в области профилактики ИСМП;
- снижения прямых затрат медицинских организаций и уровня социально-экономического ущерба от ИСМП.

Цель проекта: разработать подходы к автоматизации процессов локального эпидемиологического мониторинга и оценки многофакторного риска развития ИСМП пациентов в многопрофильном медицинском стационаре, используя методы машинного обучения.

Задачи проекта:

1. Создать автоматизированную систему локального эпидемиологического мониторинга и оценки многофакторного риска развития ИСМП (АС ЭМ) в подразделениях Клинического центра Сеченовского Университета;
2. Сформировать электронную базу данных пациентов различных подразделений многопрофильного медицинского стационара с наличием и отсутствием ИСМП на основании выборки данных из историй стационарных больных.
3. Определить основные клинические и эпидемиологические факторы риска развития ИСМП у пациентов различных подразделений многопрофильного медицинского стационара на основании анализа доступной научной литературы.
4. Интегрировать в созданную электронную базу данных системы локального мониторинга основные клинические и эпидемиологические факторы риска развития ИСМП у пациентов различных подразделений многопрофильного медицинского стационара.
5. Построить прогностическую (предиктивную) модель на базе многослойного персептрона с прямым распространением сигнала на основании клинических и эпидемиологических факторах риска развития ИСМП у пациентов различных подразде-

лений многопрофильного медицинского стационара для оценки многофакторного риска развития заболевания.
6. Дать характеристику системы эпидемиологического надзора за ИСМП и определить возможности применения методов машинного обучения для определения оптимальных стратегий профилактики и эпидемиологического надзора за ИСМП в многопрофильном медицинском стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- АС ЭМ позволит осуществлять оценку многофакторного риска развития ИСМП в различных подразделениях многопрофильного медицинского стационара и провести сравнение с реальным (зарегистрированным) уровнем заболеваемости.
- Предложенная модель позволяет стандартизировать процесс принятия управленческих решений, проводить эффективные мероприятия, направленные на наиболее значимые на данный момент факторы риска, и является инструментом упреждающего определения степени риска развития ИСМП.
- Мониторинг клинических и эпидемиологических данных по каждому случаю позволяет рассчитать вероятность развития ИСМП, отследить развитие данного прогноза (реализован/ не реализован) и принять мотивированное управленческое решение.
- Данный подход позволяет в режиме «реального времени» в рамках конкретной медицинской организации доводить в интерактивной форме информацию по состоянию ИСМП до специалистов, с целью принятия клинических и управленческих решений.
- Мониторинг клинических и эпидемиологических данных по каждому пациенту подразделения многопрофильного медицинского стационара, позволит рассчитать вероятность развития ИСМП, отследить развитие прогноза (реализован/ не реализован) и принять мотивированное управленческое решение.
- Предложенная АС ЭМ позволит стандартизировать процесс принятия управленческих решений, проводить эффективные мероприятия, направленные на наиболее значимые на данный момент факторы риска, и определять степень риска развития ИСМП пациентов различных подразделений многопрофильного медицинского стационара;
- АС ЭМ позволит снизить прямые затраты медицинских организаций при оказании стационарной медицинской помощи не менее чем на 40 млрд. руб., около 10% всего объема бюджетных ассигнований по отрасли здравоохранения, а также сократить продолжительность лечения одного пациента на 7-10 дней.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 29.07.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
2. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2012 г. №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения»
3. Указ Президента Российской Федерации от 12.05.2009 г. №537 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года»
4. Поручение Председателя Правительства Российской Федерации Д.А. Медведева по совершенствованию системы эпидемиологического надзора и мер профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) (пункт 10 Прото-

кола совещания у Председателя Правительства Российской Федерации от 12.12.2016 г. №ДМ-П12-75пр)
5. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2012 г. №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения»
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294 «Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения»»
7. Приказ Минздрава России от 29.11.2021 № 1108н «Об утверждении порядка проведения профилактических мероприятий, выявления и регистрации в медицинской организации случаев возникновения инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, номенклатуры инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, подлежащих выявлению и регистрации в медицинской организации»
8. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»
9. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020 г. № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678 - 20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг»
10. Ahnfeldt-Mollerup P, Petersen LK, Kragstrup J, Christensen RD, Sørensen B. Postpartum infections: occurrence, healthcare contacts and association with breastfeeding. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Dec;91(12):1440-4. doi: 10.1111/aogs.12008
11. Axelsson D, Brynhildsen J, Blomberg M. Maternal obesity and the risk of postpartum infections according to mode of delivery. J Matern Fetal Neonatal Med. 2023 Dec;36(2):2245102
12. Bakhtawar S, Sheikh S, Qureshi R, Hoodbhoy Z, Payne B, Azam I, von Dadelszen P, Magee L. Risk factors for postpartum sepsis: a nested case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 May 14;20(1):297. doi: 10.1186/s12884-020-02991-z.
13. Bola R, Ujoh F, Ukah UV, Lett R. Assessment and validation of the Community Maternal Danger Score algorithm. Glob Health Res Policy. 2022 Feb 11;7(1):6. doi: 10.1186/s41256-022-00240-8
14. Chen RJ, Wang JJ, Williamson DFK, Chen TY, Lipkova J, Lu MY, Sahai S, Mahmood F. Algorithmic fairness in artificial intelligence for medicine and healthcare. Nat Biomed Eng. 2023 Jun;7(6):719-742. doi: 10.1038/s41551-023-01056-8
15. Chomutare T, Tejedor M, Svenning TO, Marco-Ruiz L, Tayefi M, Lind K, Godtliebsen F, Moen A, Ismail L, Makhlysheva A, Ngo PD. Artificial Intelligence Implementation in Healthcare: A Theory-Based Scoping Review of Barriers and Facilitators. Int J Environ Res Public Health. 2022 Dec 6;19(23):16359. doi: 10.3390/ijerph192316359
16. Conroy K., Koenig A.F., Yu Y.H., Courtney A., Lee H.J., Norwitz E.R. Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk. Rev. Obstet. Gynecol. 2012; 5(2): 69–77
17. Dave M, Patel N. Artificial intelligence in healthcare and education. Br Dent J. 2023 May;234(10):761-764. doi: 10.1038/s41415-023-5845-2
18. DeNoble AE, Heine RP, Dotters-Katz SK. Chorioamnionitis and Infectious Complications after Vaginal Delivery. Am J Perinatol. 2019 Dec;36(14):1437-1441. doi: 10.1055/s-0039-1692718

19. Epundu UU, Ilika AL, Ibeh CC, et al. The epidemiology of female genital mutilation in Nigeria. A twelve year review. Afrimedic J. 2018;6(1):1–10
20. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, Wang Y, Dong Q, Shen H, Wang Y. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke Vasc Neurol. 2017 Jun 21;2(4):230-243. doi: 10.1136/svn-2017-000101
21. Kawakita T., Landy H.J. Surgical site infections after cesarean delivery: epidemiology, prevention and treatment. Matern. Health Neonatol. Perinatol. 2017; 3: 12
22. Khalid N, Qayyum A, Bilal M, Al-Fuqaha A, Qadir J. Privacy-preserving artificial intelligence in healthcare: Techniques and applications. Comput Biol Med. 2023 May;158:106848. doi: 10.1016/j.compbiomed.2023.106848
23. O'Connor S, Yan Y, Thilo FJS, Felzmann H, Dowding D, Lee JJ. Artificial intelligence in nursing and midwifery: A systematic review. J Clin Nurs. 2023 Jul;32(13-14):2951-2968. doi: 10.1111/jocn.16478
24. Robb KA, Habiyakare C, Kateera F, Nkurunziza T, Dusabe L, Kubwimana M, Powell B, Koch R, Gruendl M, Ngamije P, Riviello R, Hedt-Gauthier B. Variability of water, sanitation, and hygiene conditions and the potential infection risk following cesarean delivery in rural Rwanda. J Water Health. 2020 Oct;18(5):741-752. doi: 10.2166/wh.2020.220
25. Savadogo LGB, Zombra A, Tamini C, et al. Maternal mortality Risk factors in regional hospital of Burkina Faso. Open J Epidemiol. 2014;4:57–62. doi: 10.4236/ojepi.2014.42010
26. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014;2:e323–e333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
27. Ticona-Rendón M, Pacora-Portella P, Huanco-Apaza D, Ticona-Vildoso M. Retraso del crecimiento intrauterino en el Perú: factores estresantes y resultados perinatales en hospitales del Ministerio de Salud [Intrauterine growth retardation in Peru: stressors and perinatal outcomes Hospital Ministry of Health]. Ginecol Obstet Mex. 2014 Nov;82(11):725-36. Spanish
28. WHO GLOSS Research Group. Availability of facility resources and services and infection-related maternal outcomes in the WHO Global Maternal Sepsis Study: a cross-sectional study. Lancet Glob Health. 2021 Sep;9(9):e1252-e1261. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00248-5
29. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году»
30. Лебедев Георгий Станиславович, Фомина Ирина Владиленовна, Шадеркин Игорь Аркадьевич, Лисненко Александр Алексеевич, Рябков Илья Валерьевич, Качковский Сергей Викторович, Мелаев Дмитрий Викторович Основные направления развития интернет технологий в здравоохранении (систематический обзор) // Социальные аспекты здоровья населения. 2017. №5.

СИСТЕМА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Проектная команда: Бобровская Т.М.

ВВЕДЕНИЕ

Начиная с 2021 года в РФ отмечается рост количества программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта (ТИИ) для медицинской диагностики, которое получает статус медицинского изделия (МИ). По состоянию на 4 апреля 2023 года Росздравнадзором одобрено 23 МИ на основе ТИИ, из них 17 отечественных [1]. Большая часть предназначена для решения задач в лучевой диагностике, таких, например, как определение наличия патологии на изображениях (рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и т.д.), оценка степени тяжести признаков заболевания с последующей сортировкой пациентов с целью приоритизации оказания медицинской помощи [2]. Кроме того, МИ на основе ТИИ используются для диагностики социально значимых заболеваний при проведении скрининговых исследований [3]. Например, при проведении скрининговой маммографии законодательством РФ предусмотрен двойной просмотр результатов («двойное чтение») [4], что на практике бывает трудно реализовать в связи с высокой загруженностью в период эпидемий или отсутствием специалистов соответствующей квалификации. ТИИ в таких условиях могут помочь в интерпретации исследований в качестве «второго чтения», тем самым повысив его диагностическую точность [5].

Одним из самых успешных проектов по использованию ТИИ в области здравоохранения является Эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы [2]. На сегодняшний день в нем участвуют уже 56 МИ на основе ТИИ (так называемые ИИ-сервисы) по 29 направлениям лучевой диагностики, и их количество продолжает расти [6].

Для обеспечения безопасности пациентов и в соответствии с требованиями законодательства РФ в сфере оборота медицинских изделий такое программное обеспечение должно проходить пострегистрационный мониторинг, однако универсальных технических средств для проведения такого мониторинга на данный момент нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема проведения пострегистрационного мониторинга МИ на основе ТИИ является уникальной и актуальной. Данный проект позволяет оценивать работу МИ на основе ТИИ «на потоке» комплексно (по техническим и клиническим параметрам), тем самым обеспечивая проведение пострегистрационного мониторинга в соответствии с требованиями законодательства в сфере оборота медицинских изделий. Также данная система позволяет сформировать отчет с конкретными рекомендациями по дальнейшим действиям (например, по доработке МИ на основе ТИИ).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Портал оперативного взаимодействия участников ЕГИСЗ [Электронный ресурс]. 2023. URL: https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/ (дата обращения: 25.10.2023).
2. Компьютерное зрение в лучевой диагностике: первый этап Московского эксперимента: монография / под ред. Ю. А. Васильева, А. В. Владзимирского. М. : Издательские решения, 2022. 388 с.
3. Морозов С. П., Ветшева Н. Н., Овсянников А. Г. [и др.]. Московский скрининг: организация маммографического скрининга как способ повысить выявляемость рака молочной железы на ранних стадиях // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. Т. 27, № S. С. 623-629. DOI 10.32687/0869-866X-2019-27-si1-623-629.
4. Морозов С. П., Ветшева Н. Н., Диденко В. В. [и др.]. Организация программы популяционного скрининга злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения // Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики. М. : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020;55:44. https://tele-med.ai/biblioteka-dokumentov/organizaciya-programmy-populyacionnogo-skrininga-zlokachestvennyh-novoobrazovanij-molochnoj-zhelezy-sredi-zhenskogo-naseleniya (дата обращения: 25.10.2023).
5. Арзамасов К. М., Васильев Ю. А., Владзимирский А. В. [и др.]. Применение компьютерного зрения для профилактических исследований на примере маммографии // Профилактическая медицина. 2023. Т. 26, № 6. С. 117–123. DOI: 10.17116/profmed202326061117.
6. Эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы [Электронный ресурс]. 2023. URL: https://mosmed.ai/ai/ (дата обращения: 25.10.2023)
7. Четвериков С. Ф., Арзамасов К. М., Андрейченко А. Е. [и др.]. Подходы к формированию выборки для контроля качества работы систем искусственного интеллекта в медико-биологических исследованиях // Современные технологии в медицине. 2023. Т. 15, № 2. С. 19-27. DOI 10.17691/stm2023.15.2.02.
8. Подготовка набора данных для обучения и тестирования программного обеспечения на основе технологии искусственного интеллекта: Учебно-методическое пособие / сост. Ю. А. Васильев, К. М. Арзамасов, А. В. Владзимирский [и др.]. М. : Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, 2023. 108 с.
9. Арзамасов К. М., Семенов С. С., Кокина Д. Ю. [и др.] Критерии применимости компьютерного зрения для профилактических исследований на примере рентгенографии и флюорографии органов грудной клетки // Медицинская физика. 2022. № 4(96). С. 56-63. DOI: 10.52775/1810-200X-2022-96-4-56-63.
10. И. А. Тыров, Ю. А. Васильев, К. М. Арзамасов [и др.] Оценка зрелости технологий искусственного интеллекта для здравоохранения: методология и ее применение на материалах Московского Эксперимента по компьютерному зрению в лучевой диагностике // Врач и информационные технологии. 2022. № 4. С. 76-92. DOI: 10.25881/18110193_2022_4_76.

БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Брус Т. В.[1]

1. К.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Современное состояние исследований по данной проблеме.

Одним из приоритетных направлений современной медицины, объединяющим интересы различных специалистов (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов), является изучение патогенеза и клинических проявлений жировой дистрофии печени, имеющей широкую распространенность и безусловную социальную значимость.

В настоящее время термин «жировая дистрофия печени» (ЖДП) представляет собой гетерогенную группу патологических изменений печени, характеризующихся жировой дистрофией гепатоцитов или воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов [1, 2]. Выделяют стадии ЖДП: стеатоз печени (СП), стеатогепатит (СГ), цирроз печени [3].

ЖДП выявляется у 25% населения мира, и ее высокая распространенность определяет частое развитие заболеваний печени смешанного генеза. Основными этиопатогенетическими факторами развития СП и СГ остаются алкоголь, ожирение, инсулинорезистентность [3, 4].

Наибольший удельный вес в структуре гепатоцеллюлярных липидов составляют триглицериды (ТГ) [5, 6]. Накопление свободно расположенных и/или вакуолизированных в цитоплазме клеток печени липидных капель может быть как следствием избыточного поступления жирных кислот в печень, так и усиленного их синтеза самой печенью из предшественника – ацетилкоэнзима А. Таким образом, продукция ТГ в гепатоците находится в прямой зависимости от содержания в нем жирных кислот, ацетилкоэнзима А и глюкозы. Если образование ТГ превалирует над синтезом липопротеидов и секрецией последних из гепатоцита, происходит прогрессивное накопление липидов в гепатоците, что приводит к усилению процессов свободнорадикального окисления, накоплению продуктов перекисного окисления и развитием апоптотических и некротических процессов в гепатоцитах [5, 6, 7].

Длительная гипертриглицеридемия в условиях инсулинорезистентности нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию, способствует усилению биологического окисления, вызывая оксидативный стресс и является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза [8].

Высококалорийное питание, малоподвижный образ жизни у генетически предрасположенных лиц вызывает выраженную гиперлипидемию, а также активацию липолиза и, как следствие, избыточное образование свободных жирных кислот (СЖК), что оказывает прямое липотоксическое действие на β-клетки поджелудочной железы; стимулирует гликоге-

нолиз в печени [9,10,11]. Избыточная концентрация СЖК и постпрандиальная гиперлипидемия являются дополнительными предикторами формирования инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и атеросклероза, замыкая тем самым порочный круг патогенеза ЖДП [3, 8].

Несмотря на длительный период изучения этого заболевания, своевременная диагностика ЖДП, ее профилактика и лечение остаются одними из наиболее актуальных проблем медицины. Вместе с тем помочь решить эти проблемы может разработка эффективных адекватных моделей основных форм патологии печени метаболического и токсического генеза: неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), алкогольной жировой болезни печени (АЖБП) и жировой дистрофии смешанного генеза (СЖБП). Согласно современным рандомизированным исследованиям, частота развития СЖБП, еще ее называют метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МЖБП), неуклонно растет с каждым годом [9, 10]. Арсенал эффективных и безопасных лекарственных средств, применяемых для решения этой задачи, ограничен. Важным компонентом комплексной терапии гепатозов и гепатитов различного генеза являются гепатопротекторы, действие которых направлено на нормализацию метаболизма, функции и цитоархитектоники печени.

Механизмы действия гепатопротекторов разнообразны: усиление и/или нормализация метаболизма гепатоцитов за счет инактивации свободных радикалов, активации ферментативных и неферментативных эффекторов антиоксидантной системы, увеличения запасов гликогена, адеметионина, таурина, сульфатов и других соединений и репарация мембранных структур клетки [11, 12]. Основными гепатопротективными препаратами, используемыми для терапии гепатопатий различного генеза, являются препараты на основе эссенциальных липидов. Вместе с тем, детальная оценка изменения метаболической активности клетки под действием этих соединений, структурно-функциональные изменения печени на микро- и макроскопическом уровнях и их влияние на отдельные компоненты патогенеза поражений печени различного генеза недостаточно полно описаны в научной литературе и зачастую носят регистрационно-описательный характер.

Также, существуют противоречия в оценке клинической интерпретации ЖДП, дискутабельными и сложными остаются определение степени выраженности факторов риска, степени прогрессирования воспаления и повреждения гепатоцитов, а также отсутствие четких дифференциальных критериев ЖДП и метаболического СГ, что диктует необходимость поиска инновационных подходов к диагностике и коррекции этих осложнений [13, 14, 15].

Несмотря на существенный интерес, медико-социальную важность рассматриваемой проблемы, не вполне изученным является аспект значимости МАЖБП в отношении прогнозирования риска осложнений.

1.2. Научная значимость и актуальность решения обозначенной проблемы.

В настоящее время, в виду отсутствия четкого понимания причин и патогенеза МАЖБП, нет эффективных методов профилактики и лечения этих состояний. Ключевую роль в изучении этиологии и механизмов патогенеза играет поиск адекватных экспериментальных моделей печеночной недостаточности.

Регламентированных алгоритмов лечения МАЖБП не существует. Эффективность, подтвержденную результатами ряда исследований, продемонстрировали только немедикаментозные методы, связанные с модификацией образа жизни: снижение массы тела, увеличение физической нагрузки, строгое соблюдение диеты. Вместе с тем ни в одном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании не доказано влияние лекарственных средств на течение и исход МАЖБП. Сказанное означает, что подход к фармакотерапии МАЖБП должен быть пересмотрен. В настоящее время ряд препаратов с потенциальной эффективностью при МАЖБП находятся в стадии доклинических испытаний.

Несмотря на существенный интерес, медико-социальную важность рассматриваемой проблемы, не вполне изученным является аспект значимости МАЖБП в отношении прогнозирования риска осложнений.

2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

В связи с этим, были сформулированы цель и задачи настоящего проекта.

Цель: оценить динамику биохимических и морфологических изменений печени у лабораторных крыс при метаболически ассоциированной жировой болезни печени до и после фармакологической коррекции.

Задачи:

1. Осуществить моделирование МАЖБП.
2. Оценить степень выраженности клинических, морфологических и лабораторных изменений в экспериментальных группах.
3. Оценить выраженность системного воспалительного ответа при МАЖБП.
4. Произвести фармакологическую коррекцию развившейся патологии тремя фармакологическими препаратами: Метформин, Лецитин, Витамин Д.
5. Оценить эффективность и сравнить метаболические и морфологические эффекты исследуемых препаратов при МАЖБП в эксперименте.

2.1. Научная новизна исследований, обоснование достижимости решения поставленных задач и возможности получения предполагаемых результатов.

С патофизиологической точки зрения, существует ряд ключевых вопросов, которые впервые детально планируется рассмотреть в текущем исследовании. Связана ли МАЖБП с сердечно-сосудистыми осложнениями как следствие общих факторов риска или же МАЖБП способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний независимо от сопутствующих факторов? Повышается ли риск сердечно-сосудистого риска также у пациентов с гепатозом или же системное воспаление неалкогольного стеатогепатита является необходимым проатерогенным стимулом? Тесные корреляционные связи между жировой болезнью печени, абдоминальным ожирением и резистентностью к инсулину чрезвычайно затрудняют определение точных причинно-следственных взаимодействий, лежащих в основе повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с МАЖБП. Биологические механизмы, вероятно ответственные за ускоренный атерогенез при МАЖБП, по-видимому, берут свое начало в избыточности висцеральной жировой ткани, при этом печень является одновременно мишенью возникающих системных нарушений и источником проатерогенных молекул, которые усиливают повреждение эндотелия сосудов. Из адипоцитов высвобождается широкий спектр молекул, потенциально вовлеченных в развитие резистентности к инсулину и атеросклероза, включая свободные жирные кислоты, ИЛ 6, ФНО-α и другие провоспалительные цитокины. Своевременная постановка диагноза согласно гистологическим изменениям печени при различных формах ЖДП и их фармакологическая коррекция открывает новые перспективы в лечении данной патологии. В настоящее время акцент следует делать на устранение этиологических, патогенетических факторов, вызвавших жировую дистрофию и модификацию образа жизни, использовать препараты, доказавшие эффективность при отдельных вариантах ЖДП, и симптоматическую терапию. Это становится возможно лишь при правильно верифицированным диагнозом с учетом гистологической картины заболевания. На основании вышеизложенного основными посылами для настоящего исследования системной воспалительной реакции при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии являются непрерывность и единство патологических про-

цессов, а также вероятность обратимости фиброза. Представляется актуальным изучение патогенетических механизмов, морфологических изменений, анамнестических и клинических особенностей на примере маркеров воспаления для совершенствования диагностической и лечебной тактики в отношении таких пациентов.

2.2. Предлагаемые методы и подходы, общий план работы на весь срок выполнения проекта и ожидаемые результаты.

Для достижения поставленной цели в работе будет использован комплекс методов: от результатов изучения литературных данных к сравнительно-сопоставительному анализу данных экспериментально-лабораторного материала для получения адекватных и достоверных результатов исследования. Отработка экспериментальной модели МАЖБП с использованием современных методов экспериментального моделирования различных патологических состояний организма, экстраполируемых в клинике.

Моделирование МАЖБП на животных позволяет изучать патогенез заболевания, проводить доклинические испытания лекарственных препаратов, искать возможные способы приостановить развитие и прогрессирование заболевания.

Выбраны современные высокоинформативные методы, которые планируется выполнить на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. План исследования, стандартизированные операционные процедуры и сопроводительная документация пройдут этическую экспертизу Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для решения поставленных задач специально для настоящего исследования разработан способ лечения жировой дистрофии печени смешанного генеза в эксперименте (Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза у крыс. Брус Т.В. и соавт. Патент на изобретение 2757199 C1, 12.10.2021. Заявка No 2020139933 от 03.12.2020).

Объект исследования: 100 самцов альбиносов крыс Wistar (Rattus norvegicus, John Berkenhout, 1769). Для получения лабораторных животных планируется использовать ресурсы вивария Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Планируется провести биохимические исследования крови с целью определения концентрации общего билирубина (ОБ) и его прямой фракции (ПБ), активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержания общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ).

С помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) планируется определить уровень интерлейкина 1, интерлейкина 6, гепсидина, эндотелина 1 для оценки включения системного воспалительного ответа в патогенез МАЖБП.

Гистологическое исследование печени лабораторных крыс планируется выполнить с помощью метода световой микроскопии.

Для статистической обработки и анализа полученных результатов будут применяться пакеты Microsoft Office 2010 и STATISTICA 10.0.

2.3. Общий план работы.

1. Анализ и реферирование литературы, нормативной документации и других материалов, относящихся к разработанной теме.
2. Набор запланированного для исследования материала и постановка эксперимента.

3. Сравнительный анализ биохимических и гистологических показателей при МЖБП в экспериментальных группах.

4. Фармакологическая коррекция развившейся МЖБП у лабораторных крыс препаратами Метформин, Лецитин, витамин Д.

5. Статистическая обработка данных.

6. Выводы о возможных патогенетических механизмах развития МЖБП.

7. Выводы о целесообразности определения исследуемых фармацевтических препаратов при МЖБП.

2.4. Описание предполагаемых подходов и методов.

Исследование планируется провести в соответствии с «Правилами лабораторной практики», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н, Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденными Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 02 декабря 2009 г. № 544-ст, Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержании вивариев, утвержденными Главным Государственным санитарным врачом 06.04.1973 г. № 1045-73 и локальными актами СПбГПМУ, регламентирующими проведение научно-исследовательских работ с использованием лабораторных животных. В рамках исследования будут изучены 60 самцов альбиносов серых крыс Wistar (Rattus norvegicus, John Berkenhout, 1769), массой тела на момент включения в исследование – 220-240 г., на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Животные получены из ФГУП ПЛЖ «Пущино» РАМН (Московская область).

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с Позицией экспертных советов РНФ по биоэтике и «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123», Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. –Washington, D.C., 1996. Перед началом исследования, его план и стандартные операционные процедуры были рассмотрены и утверждены Локальным этическим комитетом ГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Планируется сформировать 6 экспериментальных групп.

1. «Контроль» (n=12) – здоровые, интактные крысы, у которых производили исследование параметров метаболизма для расчета фоновых, референсных значений («нормальные показатели»).

2. «МАЖБП» (n=12) – крысы, которые на протяжении всего эксперимента в течение 30 дней в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 31% белок, 15% животный жир, 30% фруктоза, 13% целлюлоза, 5% минеральные вещества (по ГОСТу), 1 % витамины (по ГОСТу) и вместо питьевой воды 10-процентный раствор этанола.

3. «МАЖБП+Метформин» (n=12) – крысы, у которых моделировали развитие МЖБП и с 31 суток от начала эксперимента начинали терапию: на протяжении 30 суток ежедневно, однократно в качестве пищевой добавки вводили Метформин в дозировке 300 мг/кг массы тела животного.

4. «МАЖБП + Лецитин» (n=12) – крысы, у которых моделировали развитие МЖБП и с 31 суток от начала эксперимента начинали терапию: на протяжении 30 суток ежедневно,

однократно в качестве пищевой добавки вводили Лецитин в дозировке 14 мг/кг массы тела животного.

5. «МАЖБП+Витамин Д» (n=12) – крысы, у которых моделировали развитие МЖБП и с 31 суток от начала эксперимента начинали терапию: на протяжении 30 суток ежедневно, однократно в качестве пищевой добавки вводили Витамин Д в дозировке 5000 МЕ/кг массы тела животного.

В ходе исследования планируется произвести морфометрическую оценку изменения массы тела лабораторных животных и массы печени, биохимический анализ основных метаболических показателей крови, гистологическое исследование печени.

Биохимические исследования крови планируется осуществить общепринятыми методами in vitro, определяя концентрацию общего билирубина и его прямой фракции, активность ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержание общего холестерина и триглицеридов.

Гистологическое исследование планируется выполнить с помощью метода световой микроскопии гистологических срезов печени экспериментальных животных.

Статистический анализ будет оуществлен с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8.

2.5. Имеющийся у руководителя проекта научный задел по проекту, наличие опыта совместной реализации проектов.

Участник конкурса Брус Татьяна Викторовна с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2013 году по специальности «Лечебное дело».

В 2014 г. поступила в очную аспирантуру на кафедру патологической физиологии с курсом иммунопатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2018 г. защитила диссертацию на соискания степени кандидата медицинских наук «Моделирование неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести лабораторных крыс и возможности ее коррекции» по специальности 14.03.03 Патологическая физиология.

Научно-педагогический стаж – 8 лет. На протяжении этого времени активно ведет научную работу согласно общекафедрального плана, преподает дисциплину «Патологическая физиология» и «Клиническая иммунопатология» студентам 2-го, 3-го, 4-го и 6-го курсов факультетов «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология», «Медбиофизика», «Медико-профилактическое дело» и читает лекции.

С 2021 г. – по настоящее время является доцентом кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Является автором 1 патента, 4 учебно-методических пособий и более 70 публикаций, из них более 30 входят в базу данных РИНЦ, 15 в журналах ВАК, 6 в журналах RSCI.

3. ОЖИДАЕМЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования будет отработана модель МАЖБП, которая может быть использована в дальнейших фундаментальных исследованиях по изучению патогенеза этой патологии.

Настоящие исследования могут служить теоретическим обоснованием целесообразности фармакологической коррекции у подопытных животных при МАЖБП, которое в последствие возможно экстраполировать на человека. Полученные результаты дополнят патофизиологические аспекты изучения состояния организма при МАЖБП, позволят с помощью биохимических маркеров определить степень выраженности системного воспалительного ответа, спрогнозировать тяжесть заболевания, вовремя ее скорректировать и оценить результат лечения. Полученные данные могут быть рекомендованы для применения в практической медицине с целью ранней диагностики и своевременно начатой терапии для купирования основных проявлений и осложнений МАЖБП.

Внедрение результатов исследования в практику повысит уровень организации гастроэнтерологической медицинской помощи за счет ранней диагностики системного воспалительного ответа и своевременной фармакологической коррекции при МАЖБП.

Также результаты научного исследования могут быть вовлечены в учебный процесс в ходе преподавания курса патофизиологии на кафедре патологической физиологии с курсом иммунопатологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и других ВУЗов Санкт-Петербурга.

Для решения поставленных задач специально для настоящего исследования разработан способ лечения жировой дистрофии печени смешанного генеза в эксперименте (подана заявка на патент № 2022103497 от 10.02.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Unalp-Arida A., Ruhl C.E. Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the U.S. population. Journal of Hepatology. 2016; 63: 1170–1183.
2. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective. Journal of Hepatology. 2019; 70(3): 531–544.
3. Zeinab S., Mahboobe R., Mahyar M., Bita B., and Ehsan A. Comparison of platelet number and function between non-alcoholic fatty liver disease and normal individuals. Journal of Research in Medical Sciences. 2017; 22: 75.
4. Kanwar P., Kowdley K.V. The Metabolic syndrome and its influence on non-alcoholic steatohepatitis. Clinics in Liver Disease. 2016; 20: 225-243.
5. Winkler T.W., Gunther F., Hollerer S. et al. A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications. Nature Communication. 2018; 9(1): 1946.
6. Federico A., Dallio M., Masarone M., Persico M., Loguercio C. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelialdysfunction. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2016; 20 (22): 4731-4741.
7. Sayiner M. A., Koenig, L. Henry, Z.M. Younoss. Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. Clinics in Liver Disease. 2016; 20: 205-214.
8. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases. Translational Gastroenterology and Hepatology. 2020; 5:16.
9. Chang Y., Cho Y.K., Kim Y. et al. Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. Hepatology. 2019; 69(1): 64–75.

10. Rich N.E., Oji S., Mufti A.R. et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018; 16(2): 198–210.
11. Asgharpour A. A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. Journal of Hepatology. 2016; 65: 579-588.
12. Haas J.T., Francque S., Staels B. Pathophysiology and mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease. Annual Review of Physiology. 2016; 78: 181-205.
13. Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. Journal of Hepatology. 2017; 67(4): 829–846.
14. Patel V., Sanyal A.J., Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Clininics in Liver Disease. 2016.; 20.: 277-292.
15. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. World Journal of Hepatology. 2017; 9(16): 715-732.

ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»

Проектная команда: Гильмутдинова И.Р.[1], Гребень А.И.[2]

1. Ведущий научный сотрудник;
2. Младший научный сотрудник.

ВВЕДЕНИЕ

Достижение успеха в лечении термических повреждений в большей степени заключается в раннем закрытии дефектов кожных покровов [1]. Уменьшение сроков заживления ран и улучшение регенерации кожных покровов являются основными задачами современной регенеративной медицины [2]. Наиболее перспективным терапевтическим направлением с целью достижения поставленных задач является использование клеточных технологий, а именно мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), содержащихся в различных тканях взрослого человека и оказывающих значительное влияние на процессы заживления [3]. Среди всех имеющихся источников ММСК наиболее предпочтительным на данный момент считается использование жировой ткани (ЖТ) ввиду малоинвазивности процедуры забора источника для получения клеточного продукта [4]. В различных исследованиях было показано, что ММСК ЖТ индуцируют заживление кожных покров, влияют на процессы ремоделирования коллагена в процессе репарации, увеличивают плотность сосудистой сети и активируют процессы адипогенеза, что в совокупности оказывает значительное влияние на сроки восстановления пациентов и конечный косметический результат [5]. Однако согласно проведенным исследованиям ММСК ЖТ, полученные от пожилых пациентов, характеризуются более низким пролиферативным потенциалом, что может сказаться на ожидаемом клиническом эффекте и удовлетворенности пациента [6].

Физиотерапевтические методы воздействия, такие как низкоинтенсивное лазерное излучение, являются неотъемлемым звеном реабилитационного процесса, ввиду доказанного положительного влияния на различные системы организма человека при широком спектре патологий [7]. Фотобиомодуляция как основной механизм и принцип действия лазеров оказывает стимулирующий эффект на процессы регенерации тканей и оказывает важное противовоспалительное действие [8]. Новой парадигмой в развитии регенеративной медицины является комбинированное использование клеточных технологий и переформированных физических факторов с целью увеличения их лечебного потенциала.

Учитывая актуальность проблемы эффективного лечения термических повреждений кожных покровов и наличие определенной доказательной базы, целью данного исследования является изучение влияния низкоинтенсивных физических факторов на регенеративный потенциал стромально-васкулярной фракции жировой ткани. Данная работа направлена на изучение биологических эффектов комбинированного применения регенеративных клеточ-

ных продуктов и низкоинтенсивных физических факторов для разработки новых медицинских технологий стимуляции процессов регенерации.

Для выполнения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать схему эксперимента in vitro на моделях клеточной культуры человека (ММСК жировой ткани) и подобрать параметры воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения.

2. Провести сравнительный анализ пролиферативного потенциала основного пула, жизнеспособности и клеточного цикла регенеративных клеток стромально-васкулярной фракции на модели острого и хронического воспаления.

3. Оценить эффективность и безопасность применения модифицированной стромально-васкулярной фракции на регенеративный потенциал поврежденных тканей в эксперименте на животной модели термического ожога.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Анализ современного состояния проблемы. Несмотря на наличие определенных достижений в лечении ожоговых ран, значительно снизивших общую смертность, все еще необходимы новые эффективные подходы к улучшению состояния данной категории пациентов [9]. Бурное развитие клеточных технологий привело к появлению альтернативных методов улучшения регенерации кожных покровов, а их терапевтическая эффективность была продемонстрирована в ряде исследований [10-16].

На данном этапе развития регенеративной медицины ЖТ является самым перспективным и востребованным источником стволовых клеток, что объясняется ее доступностью, достаточным количеством клеток, менее болезненной процедурой забора и продемонстрированной эффективностью в лечении широкого спектра патологий [17]. Стромально-васкулярная фракция (СВФ), в свою очередь, представляет собой гетерогенную клеточную популяцию клеток, состоящую из гладкомышечных и иммунных клеток, преадипоцитов, эндотелиальных клеток (ЭК) и стволовых клеток (эндотелиальные и гемопоэтические клетки-предшественники (ЭПК), перициты и стволовые клетки жирового происхождения (ADSC) [18]. При этом в СВФ ЖТ количество стволовых клеток, по данным некоторых источников, может достигать рекордных 30%, тем самым делая данный источник наиболее «концентрированным» в сравнении с другими [19]. Важно отметить иммунномодуляторные свойства данного типа клеточного продукта, что особенно актуально в лечении ожоговых ран, характеризующихся хроническим воспалительным процессом [20]. Паракринные противоапоптические, противовоспалительные, проангиогенные и антисклеротические эффекты СВФ ЖТ оказывают непосредственное влияние на перестройку рубцовых тканей, образующихся в процессе восстановления обширных повреждений кожных покровов [21].

Известно, что полное восстановление повреждений кожи возможно лишь при эффективном процессе регенерации тканей, каждая стадия которого характеризуется собственным значением кислотности раневого ложа. Так, например, стадия острого воспаления сопровождается «закислением» до pH 5,5-6, на стадии пролиферации и ремоделирования кислотность составляет порядка pH 7,0, в то время как хроническое воспаление характеризуется щелочной (pH 8,0) реакцией [23]. Кислотность среды оказывает значительное влияние на функциональные характеристики клеток: их пролиферацию, клеточный цикл, синтез белков и цитокинов, внутриклеточные сигнальные каскады и т.д. [24-27].

Низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие, доказано улучшает процессы заживления и восстановления различных тканей [28]. Эффективность данной методики была показана в лечении широкого спектра

заболеваний, а неинвазивность и дешевизна, длительный срок службы аппаратов, стабильная интенсивность светового излучения и возможность использования в различном диапазоне длин волн являются явными преимуществами ее адъювантного применения [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам работы могут быть сделаны следующие выводы:

1. Способ обработки ЖТ (механический или ферментативный) оказывает значительное влияние на характеристики клеточного продукта. При выделении ферментативным методом клеточный продукт характеризуется большим выходом ядросодержащих клеток, аналогичным выходу клеток при ручном ферментативном способе, и высоким пролиферативным потенциалом ММСК ЖТ.

2. Предварительное облучение ММСК ЖТ лазером с длиной волны 365 нм с достижением плотности энергии в 0,035 Дж/см2 и лазером с длиной волны 635 нм с достижением плотности энергии в 0,7 Дж/см2 не влияет на клеточный цикл ММСКжт и стимулирует пролиферативный потенциал и жизнеспособность культуры клеток при моделировании хронического воспаления.

3. Использование клеточных продуктов жировой ткани на модели лечения тяжелого термического ожога приводит к ускоренной регенерации поврежденных тканей. При предварительном облучении СВФ лазером с длиной волны 635 нм можно наблюдать более выраженный терапевтический эффект.

Таким образом, было показано, что предварительное облучение низкоинтенсивными физическими факторами стимулирует процессы регенерации стволовых клеток жировой ткани, повышает количество жизнеспособных клеток и снижает долю некротических в условиях, имитирующих хроническую фазы воспаления. Воздействие лазеров не приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, и как следствие не приводит к мутациям клеток. Экспериментальная работа на животной модели тяжелого термического ожога показала не только эффективность клеточной терапии в лечении ожоговых травм, но и обоснованность разработки методов активации регенераторного потенциала стволовых клеток при помощи переформированных физических факторов. В целом получены обнадеживающие основания для изучения перспектив использования стромально-васкулярной фракции жировой ткани с активированным регенеративным потенциалом не только для лечения повреждений кожи, но и для применения в практическом здравоохранении других патологий.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Peck M.D. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: distribution and risk factors. Burns. 2011;37:1087–1100.
2. Ghieh F., Jurjus R., Ibarahim A., Geagea A.G., Daouk H., El Baba B. The use of stem cells in burn wound healing: a review. BioMed Res Int. 2015:684084
3. Hocking A.M., Gibran N.S. Mesenchymal stem cells: paracrine signaling and differentiation during cutaneous wound repair. Exp Cell Res. 2010;316:2213–2219.
4. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng. 2001;7:211–228.
5. Karimi H., Soudmand A., Orouji Z., Taghiabadi E., Mousavi S.J. Burn wound healing with injection of adipose-derived stem cells: a mouse model study. Ann Burns Fire Disasters. 2014;27:44–49.

6. Liang J., Zhang H., Kong W., et al. Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: A long-term retrospective study // Stem Cell Res. Ther. 2018. Vol. 9. P. 312. doi: 10.1186/s13287-018-1053-4
7. Traverzim M., Makabe S., Silva D.F.T., Pavani C., Bussadori S.K., Fernandes K.S.P., Motta L.J. Effect of led photobiomodulation on analgesia during labor: study protocol for a randomized clinical trial. Medicine (Baltimore) 2018; 97(25): 11120, https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011120
8. Dompe C., Moncrieff L., Matys J., Grzech-Leśniak K., Kocherova I., Bryja A., Bruska M., Dominiak M., Mozdziak P., Skiba T.H.I., Shibli J.A., Angelova Volponi A., Kempisty B., Dyszkiewicz-Konwińska M. Photobiomodulation-Underlying Mechanism and Clinical Applications. J Clin Med. 2020; 9(6): 1724, https://doi.org/10.3390/jcm9061724
9. Bliley J.M., Argenta A., Satish L., McLaughlin M.M., Dees A., Tompkins-Rhoades C. Administration of adipose-derived stem cells enhances vascularity, induces collagen deposition, and dermal adipogenesis in burn wounds. Burns. 2016;42(6):1212–1222.
10. Atalay S., Coruh A., Deniz K. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. Burns. 2014;40:1375–1383.
11. Foubert P., Barillas S., Gonzalez A.D., Alfonso Z., Zhao S., Hakim I. Uncultured adipose-derived regenerative cells (ADRCs) seeded in collagen scaffold improves dermal regeneration, enhancing early vascularization and structural organization following thermal burns. Burns. 2015;41:1504–1516.
12. Yong K.W., Wan Safwani W.K., Xu F., Wan Abas W.A., Choi J.P., Pingguan-Murphy B. Cryopreservation of human mesenchymal stem cells for clinical applications: current methods and challenges. Biopreserv Biobanking. 2015;13:231–239.
13. Li Y.H., Zhu C. A modified Boyden chamber assay for tumor cell transendothelial migration in vitro. Clin Exp Metastasis. 1999;17:423–429.
14. Lataillade J.J., Doucet C., Bey E., Carsin H., Huet C., Clairand I. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. Regen Med. 2007;2:785–794.
15. Bey E., Prat M., Duhamel P., Brachet M., Trompier F., Battaglini P. Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. Wound Repair Regen. 2010;18:50–58.
16. Lewis C.J. Stem cell application in acute burn care and reconstruction. J Wound Care. 2013;227-8, 10, 12-6.
17. Mazini L., Rochette L., Amine M., Malka G. Regenerative Capacity of Adipose Derived Stem Cells (ADSCs), Comparison with Mesenchymal Stem Cells (MSCs) // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, N. 10. P. 2523. doi: 10.3390/ijms20102523
18. Gaur M., Dobke M., Lunyak V.V. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18. P. 208. doi: 10.3390/ijms18010208
19. Lataillade J.J., Magne B., Bey E., et al. Skin engineering for severe burns // Transfus. Clin. Biol. 2017. Vol. 24. P. 245–250. doi: 10.1016/j.tracli.2017.06.022
20. Palumbo P, Lombardi F, Siragusa G, et al. Methods of isolation, characterization and expansion of human adipose-derived stem cells (ASCs): an overview // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19. P. 1897.
21. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis // Immunity. 2016. Vol. 44. P. 450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015

22. Gaur M., Dobke M., Lunyak V.V. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18. P. 208. doi: 10.3390/ijms18010208
23. Schneider L.A., Korber A., Grabbe S., et al. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy. Arch Dermatol Res.-2007- Vol 298. P 413–420.
24. Matsuki T., Pédron T., Regnault B., et al. Epithelial cell proliferation arrest induced by lactate and acetate from Lactobacillus casei and Bifidobacterium breve. PLoS One,- 2013 - Vol 8(4), e63053. doi: 10.1371/journal.pone.0063053
25. Shan T., Chen S., Chen X., et al. M2 TAM subsets altered by lactic acid promote T cell apoptosis through the PD L1/PD 1 pathway. Oncol Rep. – 2020 – Vol 44, №5. P. 1885–1894. doi: 10.3892/or.2020.7767
26. Quinn W.J. 3rd, Jiao J., TeSlaa T., et al. Lactate Limits T Cell Proliferation via the NAD(H) Redox State. Cell Rep. -2020- Vol 33, №11 P. 108500. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108500
27. Gomez-Gutierrez J.G., Bhutiani N., McNally M.W., et al. The neutral red assay can be used to evaluate cell viability during autophagy or in an acidic microenvironment in vitro. Biotech Histochem. -2021- Vol 96, №4. P. 302–310. doi: 10.1080/10520295.2020.1802065
28. Ramos R.M., Burland M., Silva J.B., Burman L.M., Gelain M.S., Debom L.M., Bec J.M., Alirezai M., Uebel C.O., Valmier J. Photobiomodulation improved the first stages of wound healing process after abdominoplasty: an experimental, double-blinded, non-randomized clinical trial. Aesthet Plast Surg 2019; 43(1): 147–154, https://doi.org/10.1007/s00266-018-1271-2
29. Arany P. Photobiomodulation therapy—Easy to do, but difficult to get right. Laser Focus World. 2019; 55: 22–24.

ОБНАРУЖЕНИЕ ОЧАГОВ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ПО ИЗОБРАЖЕНИЯМ МРТ С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОННОЙ СЕТИ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Организации: Центр Нейросетевых Технологий на базе Института урологии и репродуктивного здоровья человека

Проектная команда: Казанцева В.В.1, Мустакимова С.Р.

1. Стажер-инженер Центра Нейросетевых Технологий.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – самое распространенное нетравматическое инвалидизирующее заболевание, поражающее молодых людей [1]. По оценкам, в мире насчитывается 2,8 млн. человек, страдающих РС, при этом показатель распространенности составляет 35,9 на 100 тыс. населения [2]. Каждые пять минут в мире регистрируется новый случай РС [3].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время является наиболее эффективным инструментом для диагностики РС [4]. Однако диагностика РС с помощью МРТ занимает много времени, утомительна и подвержена ручным ошибкам. Поэтому для автоматизации диагностики РС используется искусственный интеллект (ИИ) с применением методов машинного обучения и глубокого обучения (ГО) [5, 6].

В последние годы нейронные сети и искусственный интеллект приобрели огромную популярность в области медицинской диагностики. Использование методов машинного обучения позволяет достичь высокой точности и эффективности в определении очагов склероза на изображениях МРТ. Сегментация поражений позволяет получить визуальные биомаркеры тяжести заболевания, которые могут помочь в мониторинге прогрессирования болезни и визуализации ответа на лечение. Ручное выделение очагов поражения на МРТ утомительно и субъективно, в то время как автоматические методы сегментации обеспечивают большую объективность и скорость, что особенно важно при анализе больших массивов данных [7].

В данной статье представлено исследование, в ходе которого была разработана и обучена нейронная сеть для автоматизированного определения очагов рассеянного склероза на изображениях МРТ. Для этого использовался набор данных XXX пациентов с подтвержденным диагнозом РС.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность институту компьютерных наук и математического моделирования Сеченовского университета за доступ к вычислительному кластеру. Также авторы выражают признательность Черненькому Ивану Михайловичу, Марухину Александру Владимировичу и Ушакову Николаю Александровичу за оказанную помощь при проведении данного исследования.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol. 2019;26(1):27-40.
2. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. 2020;26(14):1816-1821.
3. Abstracts of the 5th Congress on Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases (Ufa, September 28—30, 2023). Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2023;123(7 2):136 180.
4. Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. Mult Scler Relat Disord. 2020;37:101452.
5. Shoeibi A, Khodatars M, Jafari M, et al. Applications of deep learning techniques for automated multiple sclerosis detection using magnetic resonance imaging: A review. Comput Biol Med. 2021;136:104697.
6. Bonacchi R, Filippi M, Rocca MA. Role of artificial intelligence in MS clinical practice. Neuroimage Clin. 2022;35:103065.
7. Diaz-Hurtado M, Martínez-Heras E, Solana E, et al. Recent advances in the longitudinal segmentation of multiple sclerosis lesions on magnetic resonance imaging: a review. Neuroradiology. 2022;64(11):2103-2117.
8. Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, Petersen J, Maier-Hein KH. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. Nat Methods. 2021;18(2):203-211.
9. Thakur SP, Schindler MK, Bilello M, Bakas S. Clinically Deployed Computational Assessment of Multiple Sclerosis Lesions. Front Med (Lausanne). 2022;9:797586.

СИСТЕМА ИМИТАЦИИ ПУЛЬСОВОГО ПОТОКА В КРУПНЫХ СОСУДАХ ДЛЯ КТ-АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Организация: Департамент здравоохранения города Москвы Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий департамента здравоохранения города Москвы»

Проектная команда: Коденко М.Р.

ВВЕДЕНИЕ

Компьютерная томографическая ангиография (КТА) является золотым стандартом диагностики большинства сосудистых патологий [1]. Ангиографическое исследование предполагает использование рентгеноконтрастных веществ (РКВ) для выделения области сосуда на фоне окружающих тканей, имеющих близкие значения рентгеновской плотности [2, 3]. Несмотря на наличие стандартных протоколов проведения КТА-исследований [4], задача оптимизации данной диагностической процедуры не теряет своей актуальности [5]. Дозовая нагрузка [1] с использованием потенциально нефротоксичных контрастных веществ, а также риск возникновения РКВ-ассоциированных аллергических реакций [6] ограничивают возможность поисковых исследований в данной области с участием пациентов, поэтому оптимальным методом совершенствования КТА является использование физических моделей, имитирующих реальный сосуд.

При разработке подобных моделей необходимо учесть основные влияющие на формирование КТА-изображения параметры биообъекта (сосуд и содержимое):

- рентгеновская плотность;
- динамическая деформация, определяемая совокупностью биомеханических и гемодинамических характеристик биообъекта.

Литературный анализ демонстрирует наличие зарубежных разработок, предназначенных в основном для симуляции внутрисосудистого стентирования под контролем КТА [7, 8]. Персонализованность подобных систем, обусловленная их предназначением (планирование операции у конкретного пациента), значительно сужает область применимости, а также ограничивает возможность выявления общих взаимосвязей между параметрами биообъекта и его КТА-изображением. Стоит также отметить, что разработка отечественных систем с подобным функционалом в настоящее время слабо представлена в литературе. Из уровня техники известны устройства для моделирования сердечной деятельности, а также тест-объекты, имитирующие рентгеновские и/или биомеханические свойства сосудов. В качестве прототипа разрабатываемой полезной модели (ПМ) можно рассмотреть систему для имитации внутрисосудистого протезирования брюшного отдела аорты под контролем КТА, представленную в статье Meess и соавт. [7]. Среди основных недостатков прототипа можно выделить:

- невозможность генерации пульсовой волны заданной формы – вместо этого имитируется работа сердечной мышцы, что не позволяет подключать отдельный участок сосудистого русла напрямую (без воспроизведения предшествующих сегментов);

- отсутствие имитации тест-объектом рентгеновских свойств сосуда при КТА: величина рентгеновской плотности тканеимитирующего материла не соответствует значениям, характерным для тканей аорты в артериальную фазу КТА;

отсутствие контроля параметров потока.

Целью работы является создание системы имитации пульсового кровенаполнения брюшного отдела аорты для КТА. Разработанная полезная модель (ПМ) относится к области прорывных идей в развитии медицинской науки и клинической практики, в частности, к медицинским симуляторам для компьютерной томографической ангиографии (КТА), и может использоваться для оптимизации ангиографических протоколов сканирования, научных исследований гемодинамики крупных сосудов, а также отработки хирургических навыков. Полезная модель предназначена для имитации гемодинамики в макете крупного сосуда (в частности, аорты) при томографическом исследовании с использованием контрастного вещества (в частности, при КТА). Существенными отличительными признаками заявляемой полезной модели по сравнению с прототипом являются: генератор пульсовой волны, способный создавать пульсовую волну давления, форма и параметры (скорость и давление) которой соответствуют реальным для отдельно взятого сегмента сосудистой системы; тест-объект, одновременно имитирующий биомеханические и рентгеновские свойства крупных артериальных сосудов на КТ-ангиографическом исследовании; система датчиков для динамического контроля параметров потока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана система имитации пульсового кровенаполнения крупных сосудов на КТА-исследовании. Экспериментальный образец успешно апробирован в ходе испытаний на базе ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», результаты исследования представлены на научно-практических конференциях [19-21], материалы обобщены и поданы в виде заявки на патентование и статьи (принята к печати).

Техническим результатом заявляемой полезной модели является обеспечение следующих функциональных возможностей:

- генерация пульсовой волны, профиль которой достоверно коррелирует с управляющим сигналом заданной формы;
- генерация пульсовой волны со следующим диапазоном параметров (с возможностью двустороннего увеличения диапазона):
- частота – от 0,5 до 1,5 Гц,
- давление – от 30 до 200 мм рт. ст.,
- скорость – от 2 до 8 л/мин;
- возможность прямого подключения тест-объекта (без необходимости имитации остальных сегментов сосудистой системы);
- имитация биомеханических свойств биообъекта;
- имитация рентгеновской плотности сосуда в артериальную фазу КТА (112; 125 единиц Хаунсфилда);
- динамический мониторинг параметров потока (давление, скорость);
- прямое управление и динамическая регулировка параметров пульсаций (частота и амплитуда) и, следовательно, параметров потока (частота, давление, скорость).

Существенными отличительными признаками заявляемой полезной модели по сравнению с аналогами являются: генератор пульсовой волны, способный создавать пульсовую волну давления, форма и параметры (скорость и давление) которой соответствуют реальным для отдельно взятого сегмента сосудистой системы; тест-объект, одновременно ими-

тирующий биомеханические и рентгеновские свойства крупных артериальных сосудов на КТ-ангиографическом исследовании; система датчиков для динамического контроля параметров потока.

Полезная модель может использоваться для:

- имитации и анализа пульсирующего кровотока у человека;
- имитации гемодинамики сосудов на КТ-исследовании;
- отработки навыков хирургического доступа в околососудистой (например, парааортальной при имитации операций на позвоночнике) либо сосудистой области.

Использование заявляемой полезной модели обеспечит получение навыков: работы с пульсирующим сосудом, близким по своим биомеханическим характеристикам к реальному объекту; проведения КТ-исследований сосудов с различными параметрами работы сердечной мышцы.

Социальная значимость разработки заключается в снижении лучевой нагрузки на пациента при повторяющихся исследованиях за счет оптимизации протокола сканирования. Кроме того, ожидается снижение риска инвалидизации населения за счет своевременного выявления патологии, комплексного предоперационного планирования и, как следствие, снижения операционных рисков. При использовании разработки для отработки хирургических навыков ожидается повышение качества и снижение временных затрат на обучение студентов медицинских вузов.

Инвестиционная привлекательность разработки заключается в сравнительно невысокой себестоимости изготовления устройства при высокой стоимости готового продукта: согласно результатам предварительного анализа рынка, стоимость подобных симуляторов – порядка 10 000$ [22].

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Erbel, R. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) / R. Erbel, V. Aboyans, C. Boileau, et al. // Eur Heart J. Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35, No. 41. – P. 2873–2926.
2. Robinson, J. D. Imaging of blunt abdominal solid organ trauma / J. D. Robinson, C. K. Sandstrom, B. E. Lehnert // Seminars in roentgenology. –WB Saunders. – 2016. – Vol. 51, No. 3. – P. 215–229. – DOI: 10.1053/j.ro.2015.12.003.
3. Barnard, R. Machine Learning for Automatic Paraspinous Muscle Area and Attenuation Measures on Low-Dose Chest CT Scans / R. Barnard, J. Tan, B. Roller // Acad Radiol. – 2019. – Vol. 26, No. 12. – P. 1686–1694. – DOI: 10.1016/j.acra.2019.06.017.
4. Шаблоны протоколов описания исследований по специальности «Рентгенография». Магнитно-резонансная томография // НПКЦ ДиТ ДЗМ : [сайт]. – Москва, 2016. – URL: https://telemedai.ru/biblioteka-dokumentov/shablony-protokolov-opisanij-po-specialnosti-rentgenologiya-magnitno-rezonansnaya-tomografiya (дата обращения: 25.03.2023).
5. Faggioni, L. Iodine concentration and optimization in computed tomography angiography: current issues / L. Faggioni, M. Gabelloni // Investigative Radiology. – 2016. – Vol. 51, No. 12. – P. 816–822. – DOI: 10.1097/RLI.000000000000028.
6. Andreucci, M. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention / M. Andreucci, R. Solomon, A. Tasanarong // BioMed research international. – 2014. – P. 741018. – DOI: 10.1155/2014/741018.

7. Meess, K. M. 3D printed abdominal aortic aneurysm phantom for image guided surgical planning with a patient specific fenestrated endovascular graft system / K. M. Meess, R. L. Izzo, M. L. Dryjski, et al. // Medical imaging 2017: imaging informatics for healthcare, research, and applications. – SPIE. – 2017. – Vol. 10138. – P. 159–172. – DOI: 10.1117/12.2253902.
8. Kärkkäinen, J. M. Simulation of endovascular aortic repair using 3D printed abdominal aortic aneurysm model and fluid pump / J. M. Kärkkäinen, G. Sandri, E. R. Tenorio, et al. // CardioVascular and Interventional Radiology. – 2019. – Vol. 42, No. 11 – P. 1627–1634. – DOI: 10.1007/s00270-019-02257-y.
9. Парашин, В. Б. Биомеханика кровообращения / В. Б. Парашин, Г. П. Иткин. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет), 2005. – С. 10–50.
10. WebPlotDigitizer – Extract data from plots, images, and maps // URL: https://automeris.io/WebPlotDigitizer/ (дата обращения: 24.02.2023).
11. Основные методы изготовления силиконовых изделий // «Резинопласт» : [сайт]. – URL: https://rezinaplast.ru/articles/tehnologii-proizvodstva-silikonovyh-izdeliy- (дата обращения: 24.02.2023).
12. Kwon, J. Mimicking the mechanical properties of aortic tissue with pattern-embedded 3D printing for a realistic phantom / J. Kwon, J. Ock, N. Kim // Materials. – 2020. – Vol. 13, No. 21. – P. 5042.
13. Jonovic, K. Evaluation of radiodensity and dimensional stability of polymeric materials used for oral stents during external beam radiotherapy of head and neck carcinomas / K. Jonovic, M. Özcan, N. Al-Haj Husain, et al. // Clinical and translational radiation oncology. – 2022. – Vol. 36. – P. 31–39.
14. Greenway, K. Hounsfield unit, 2015. Reference article / K. Greenway, F. Gaillard, D. Bell, et al. // Radiopaedia.org. – 2015. – DOI: 10.53347/rID-38181.
15. Shapiro, S. S. An analysis of variance test for normality (complete samples) / S. S. Shapiro, M. B. Wilk // Biometrika. – 1965. – Vol. 52, No. 3/4. – P. 591–611.
16. Conover, W. J. A Kolmogorov Goodness-of-Fit Test for Discontinuous Distributions / W. J. Conover // Journal of American Statistical Association. – 1972. – Vol. 67, No. 339. – P. 591–596.
17. ПО Видар – Медицинские Информационные Системы : [сайт]. – URL: https://povidar.ru/ (дата обращения: 24.02.2023).
18. Student. The probable error of a mean / Student // Biometrika. – 1908. – Vol. 6 (1). – P. 1–25.
19. Коденко, М. Р. Устройство для имитации пульсового кровенаполнения брюшного отдела аорты / М. Р. Коденко, А. В. Гусева // Digital Diagnostics. – 2023. – Т. 4, № S1. – С. 35–36. – DOI 10.17816/DD430337. – EDN SATOLX.
20. Коденко, М. Р. Гидроконтур для имитации пульсового потока в фантоме брюшного отдела аорты / М. Р. Коденко // Вторая Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии», г. Москва, 31.03.2023. Секция «Перспективы лучевой диагностики в хирургии». – Москва, 2023.
21. Коденко, М. Р. Разработка системы имитации пульсового кровенаполнения сосудов на КТ / М. Р. Коденко // Научно-практическая конференция «Цифровые решения для здравоохранения», г. Москва, 07.09.2023 г. – Москва, 2023.
22. Doppler Flow Pump // CIRS : [web site]. – URL: https://www.cirsinc.com/products/ultrasound/zerdine-hydrogel/doppler-flow-pump/ (дата обращения: 24.10.2023).

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА С РАЗРАБОТКОЙ ФЕНОТИП-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Корочина К.В.[1]

1. Кандидат медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – это самое распространенное инвалидизирующее заболевание суставов с неблагоприятным прогнозом качества жизни и функционального статуса больных. Он поражает около 10% населения земного шара, занимая ведущее место в структуре ревматической патологии не только в России, но и во всем мире [1]. Распространенность ОА ежегодно увеличивается. Так, по данным официальной статистики, с 2000 по 2010 годы число больных ОА в России увеличилось почти 2,5 раза [2], десятилетие назад им уже страдало более 4 миллионов человек [3], при этом реальная распространенность ОА, как оказалось, превышает данные статистики в 5 раз, составляя 13% [4]. Все больше исследований свидетельствуют о быстром вовлечении лиц трудоспособного возраста, «омоложении» ОА в целом [1] и лидирующих позициях поражения коленного сустава (гонартроз) среди возможных локализаций заболевания [5].

Длительное время ОА понимался как «болезнь изнашивания» («wear and tear»), но относительно недавно произошла смена научной парадигмы, с изменением терминологии: с дегенеративного «остеоартроза» на воспалительный «остеоартрит». В российских клинических рекомендациях ОА определен как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава [6]. Согласно современным представлениям, ОА – это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Изменения, происходящие первоначально на молекулярном уровне, приводят затем к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т.д.) и развитию заболевания [1].

Краеугольным камнем ОА является его выраженная гетерогенность с вариабельными манифестациями и множеством факторов риска. Среди них выделяют «классические» немодифицируемые: возраст [7], пол [8], раса [9], генетические факторы [10], и модифицируемые: физическая активность [11], профессиональная деятельность [12], травмы [13], ожирение [14]. Выявлены относительно новые факторы: метаболический синдром (МС) [15], остеопороз [16], нестабильность сустава [17], уровень мочевой кислоты [18] и другие. Этиопатогенетическое разнообразие ОА определяет актуальность его стратификации, тем более что даже в определении данного термина понимается «…группа заболеваний…».

В последнее десятилетие наблюдается неимоверное количество попыток сгруппировать ОА с использованием разных классификационных критериев, в результате появилось обилие форм заболеваний, так что стало невозможно определить их иерархическое место. В литературе предложены «классификации» [19], «фенотипы» [20], «субфенотипы» [21], «подгруппы» [22], «подтипы» [23], «профили» [24], «субпопуляции» [25] и «эндотипы» [26] ОА. Для разграничения разных форм часто использовался термин «фенотип», однако длительное время в научном мире наблюдалось отсутствие единого понимания, что же должен представлять из себя фенотип данного заболевания. Наконец, в 2020 году было предложено определение, согласно которому фенотипы представляют собой подтипы ОА с общими патобиологическими и болевыми механизмами, а также их структурными и функциональными исходами [27]. Это обнажило новую сторону проблемы фенотипизации ОА, так как многие подтипы ОА, именуемые раннее фенотипами, по факту не соответствуют установленным критериям, а проблема стратификации заболевания сохраняется, главным образом в связи с поиском оптимальной стратегии лечения пациентов с ОА.

Наиболее распространенными и не потерявшими своей значимости фенотипами являются метаболический и посттравматический ОА. На последний приходится примерно 12% всех случаев, он нередко возникает у лиц молодого трудоспособного возраста, быстро прогрессирует, вызывая потребность в эндопротезировании суставов в среднем на 10 лет раньше [28]. Метаболический фенотип «базируется» на крайне распространенном факторе риска ожирении, сопровождаясь выраженным болевым синдромом [29]. К сожалению, ни один из предлагаемых ныне фенотипов ОА не имеет четкого описания и морфологической основы, при этом актуальность фенотипического подхода сохраняется – для развития персонифицированной лекарственной терапии и рационального финансирования со стороны системы здравоохранения.

Одной из активно изучаемых проблем ОА также является коморбидность. Чаще всего обнаруживаются сердечно-сосудистые заболевания [30], атеросклероз [31], ожирение/метаболический синдром [32], сахарный диабет (СД) [33], заболевания щитовидной железы [34], желудочно-кишечного тракта [35], депрессия [36]. Большинство заболеваний изучалось с позиций статистической коморбидности, однако последние научные данные открывают патогенетические взаимосвязи с ОА, способность модифицировать картину основного заболевания. Доказано негативное влияние полиморбидности, приводящей к увеличению риска полипрагмазии и смертности, на течение ОА, что позволяет рассматривать мультиморбидность в целом как одну из главных проблем системы здравоохранения [37].

Хотя общие закономерности реорганизации суставных структур при ОА изучены [38, 39], в ходе морфологического исследования обнаруживаются неоднозначные данные, например, повреждение базофильной линии и проникновение сосудов в хрящ у лиц без ОА [40]. К тому же большинство отечественных работ носят описательный характер без использования унифицированных шкал, позволяющих объективизировать полученные данные. Комплексные работы по изучению клинических и морфологических аспектов ОА с учетом влияния разных факторов риска, формирования фенотипов и оценкой коморбидного фона в литературе не представлены.

Структурные изменения при ОА, как правило, опережают его клинический дебют, и их изучение у человека весьма проблематично, поэтому ранние стадии заболевания представляется перспективным изучать на экспериментальных животных. В настоящее время существует множество моделей ОА, и воспроизводят его чаще всего с помощью травматических манипуляций: рассечение передней крестовидной [41], медиальной коллатеральной [42] связок, менискэктомия [43], дефекты хряща, кости, связочного аппарата [44], нарушение кровоснабжения сустава [45], внутрисуставные инъекции [46] и так далее. В результате раз-

виваются грубые изменения тканей суставов, которые сложно экстраполировать на ОА человека нетравматического генеза. Моделирование нетравматического ОА можно проводить путем двусторонней овариоэктомии [47], введения дексаметазона [48], высококалорийной диетой [49], интоксикацией [50], однако оно предполагает реализацию только одного из факторов риска заболевания и имеет ряд осложнений. Модели «спонтанного» ОА с модификацией генетического аппарата животных [51] тяжело воспроизводимы и финансово затратны. Механическая перегрузка суставов [52] не отражает метаболические аспекты ОА. Можно заключить, что в экспериментальной ревматологии представлено неупорядоченное множество моделей ОА с разными способами воспроизведения, экспериментальными животными, получаемыми стадиями и особенностями. Формируемая ранее концепция поиска «золотого стандарта» моделирования требует пересмотра, а клинико-патогенетическая вариабельность ОА у человека определяет развитие новых взглядов на его воспроизведение у животных с максимальной имитацией конкретного фенотипа.

Таким образом, в клинической и экспериментальной ревматологии накопилось большое количество новых данных по ОА, требующих систематизации, пересмотра, а также обнаружен ряд актуальных проблем:

1. Проблема стратификации ОА и выявления классификаций, соответствующих и не соответствующих его современной концепции фенотипа.
2. Проблема систематизации существующих экспериментальных моделей ОА.
3. Проблема клинико-морфологической верификации фенотипов для разработки персонализированного подхода в лечении ОА.
4. Проблема коморбидности и ее влияния на клиническую картину ОА.
5. Проблема разработки новой фенотип-ориентированной экспериментальной модели ОА.

Поставленные проблемы определили цель, задачи и методы нашего научного исследования.

Целью исследования было провести комплексное клинико-морфологическое исследование гонартроза различного генеза с идентификацией структурного ремоделирования тканей коленных суставов и разработкой новой фенотип-ориентированной экспериментальной модели ОА.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Проанализировать состояние проблемы клинико-патогенетической вариабельности ОА по данным научной литературы, стратифицировать существующие классификации заболевания и оценить их на предмет соответствия современной концепции фенотипов.
2. Проанализировать состояние проблемы экспериментального моделирования ОА по данным литературы и систематизировать существующие модели заболевания.
3. Провести клинико-функциональное, инструментальное обследование, оценить морфологию суставных структур, коморбидный фон и качество жизни пациентов с гонартрозом III, IV рентгенологических стадий возрастного, посттравматического, метаболического и смешанного генеза.
4. Провести статистический анализ полученных данных с выделением предикторов неблагоприятного клинического течения гонартроза и разработкой программной системы для его прогнозирования на поздних стадиях.
5. В экспериментальных условиях воспроизвести изученные факторы риска ОА, наиболее значимые коморбидные состояния, проанализировать морфофункциональную реорганизацию структур коленных суставов животных, на основе полученных данных разработать и апробировать новую модель нетравматического ОА, наиболее близкую к метаболическому фенотипу заболевания у человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы по результатам выполненного научного исследования

1. Только некоторые из предлагаемых в литературе подтипов ОА соответствуют современной концепции фенотипов, обладая комплексом общих патогенетических механизмов, однотипного структурного ремоделирования и сходных клинических манифестаций.
2. В экспериментальной ревматологии наблюдается переход концепции моделирования ОА от «поиска золотого стандарта» к фенотип-ориентированному подходу.
3. В зависимости от превалирующего действия факторов риска возраста, предшествующей травмы и ожирения у больных с III-IV стадиями гонартроза формируются возрастной, посттравматический, метаболический или смешанный фенотипы ОА, которые характеризуются различными клинико-морфологическими особенностями.
4. Возрастной фенотип ОА характеризуется поздним клиническим дебютом, умеренными болью и дисфункцией коленных суставов, выраженными дегенеративно-дистрофическими изменениями хряща и синовиальной оболочки; посттравматический фенотип отличается удовлетворительным клинико-функциональным состоянием суставов и качеством жизни пациентов, выраженным повреждением хряща с активацией репаративных механизмов и фиброзом синовиальной оболочки; метаболический фенотип ОА отличается резким гендерным дисбалансом, частым клиническим синовитом, выраженными клинико-функциональными манифестациями и низким качеством жизни больных, васкуляризацией хряща и эндохондральной оссификацией, резкими нарушениями микроциркуляции синовиальной оболочки; смешанный фенотип характеризуется наиболее часто выявляемой IV стадий, вариабельной клинико-морфологической картиной.
5. Наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, метаболического синдрома, гипотиреоза сопровождается более значимыми клинико-функциональными нарушениями коленных суставов у больных с гонартрозом поздних стадий, сахарного диабета - нивелированием его манифестаций.
6. В экспериментальных условиях возраст, ожирение и сердечно-сосудистая патология обуславливают развитие раннего ОА с различными морфологическими особенностями: при старении у животных появляются мелкие дефекты поверхности хряща, гипертрофия и вакуолизация хондроцитов, обеднение васкуляризации синовиальной оболочки, активация ММР-9; на фоне хронической сердечной недостаточности наблюдаются эрозии на поверхности хряща, разволокнение, снижение содержания коллагена II типа и протеогликанов, активация апоптоза и экспрессии ММР-9, фиброз и синовит; для ожирения характерны незначительные дефекты поверхности хряща, гиперклеточность и апоптоз хондроцитов, повреждение базофильной линии, липоматоз синовиальной оболочки; при сочетании метаболических и сосудистых нарушений наблюдаются наиболее выраженные патологические изменения, что подтверждает концепцию коморбидности ОА.

Новизна научного исследования. Полученные нами данные обладают несомненной новизной. Так, впервые нами был проведен комплексный сравнительный анализ результатов общеклинического обследования, клинико-функциональных манифестаций гонартроза поздних рентгенологических стадий, морфологической картины структур коленных суставов, качества жизни и коморбидного фона у больных при различном генезе ОА: возраст-обусловленном, посттравматическом, метаболическом и смешанном. Были обнаружены пре-

дикторы неблагоприятного клинического течения гонартроза на поздних стадиях. Впервые в экспериментальных условиях была воспроизведена клинически актуальная коморбидность сосудистых и метаболических нарушений, что легло в основу новой модели ОА. Впервые было продемонстрировано триггерное влияние системной сосудистой дисфункции на развитие патологии суставов. Проведена систематизация классификаций ОА и способов его экспериментального воспроизведения с учетом последних данных, позволившая верифицировать фенотипы и выявить перспективы дальнейшего моделирования ОА в эксперименте.

По теме исследования у автора имеется патент на изобретение, 6 свидетельств на программы ЭВМ, 4 рационализаторских предложения, подтверждающие новизну исследования.

Теоретическая и практическая значимость научного исследования

1. Представлена методологическая основа дифференцированного подхода в лечении пациентов с гонартрозом различного генеза в зависимости от фенотипа. Обнаружено, что возрастной фенотип формируется как исход дегенеративно-дистрофического поражения суставов у пациентов старшего возраста, наиболее соответствуя концепции «болезни изнашивания». Посттравматический фенотип ОА характеризуется глубоким неравномерным повреждением хряща с сохранением регенеративных потенций. При метаболическом фенотипе ОА вовлечение субхондральной кости и сосудистого русла с нарушением микроциркуляции и интенсивным воспалением обуславливают выраженные клинико-функциональные нарушения у больных с отягощенным коморбидным фоном.
2. При выявлении метаболического фенотипа требуется больший акцент на обезболивающее противовоспалительное лечение, коррекцию фактора риска ожирения и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.
3. Разработана прикладная компьютерная программа «Программная система прогнозирования клинико-функциональных параметров ОА у пациентов с поражением коленных суставов» для выявления высокого риска развития клинико-функциональных нарушений суставов и принятия решения об эндопротезировании на поздних стадиях.
4. Создана новая экспериментальная биологическая модель ОА нетравматического генеза на основании воспроизведения у животных хронической сердечной недостаточности и ожирения, что является физиологичным, близким к реальным клиническим условиям способом моделирования метаболического фенотипа данного заболевания.
5. Предложена новая систематизация накопленных данных о способах фенотипирования и экспериментального моделирования ОА для развития фенотип-ассоциированной стратегии ведения пациентов.
6. Результаты исследования внедрены в практику работы травматолого-ортопедического отделения ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница им. В.И.Войнова», в учебную работу кафедры внутренних болезней и работу студенческого научного кружка кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, что подтверждается соответствующими актами о внедрении.

В настоящий момент у автора исследования имеется 73 публикации по проблемам ОА, из них 8 статей и 24 тезиса в изданиях, включенных в международные базы цитирования (Scopus, PubMed, Excerpta Medica); 10 статей и 4 тезиса в журналах, рекомендованных ВАК; 5 статьи и 5 тезисов в изданиях, индексируемых РИНЦ; 17 тезисов в сборниках материалов международных и всероссийских конференций.

Основные положения научной работы были представлены автором на 28 Конференциях/Конгрессах/Съездах всероссийского и международного уровня, в том числе на регулярных конгрессах Международного сообщества по изучению ОА OARSI (2016, Амстердам; 2021, виртуальный конгресс; 2022, Берлин; 2023, Денвер), Съезде Европейской антиревматической лиги EULAR (2021, виртуальный конгресс; 2022, Копенгаген), на регулярных конференциях ревматологов Болгарии (Поморие, 2016; Ахелой, 2017; Правец, 2018; Золотые пески 2019; Свети Влас, 2021; Золотые пески, 2022), Конгрессах Международной ассоциации морфологов (Петрозаводск, 2016; Астрахань, 2018; Ханты-Мансийск, 2020), на Съездах ревматологов России (Москва, 2017), на IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018), на Всероссийских конгрессах «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (2017, 2018, 2019, 2021, 2022), на II Международном конгрессе Ассоциации ревмоортопедов (Москва, 2018) и др. Научные достижения автора получили признание не только в России, но и за рубежом, имеется рекомендательное письмо д.м.н., профессора, председателя Болгарского общества ревматологов Румена Стоилова.

Выполняя данное научное исследование, автор был дважды победителем областного конкурса грантов (для студентов, 2013; для аспирантов, 2018), дважды победитель конкурса на соискание премий Губернатора Оренбургской области в сфере науки и техники (2016, 2022), победитель конкурса «Талантливая молодежь» (2017), лауреат стипендии Правительства РФ (2017/18), победитель конкурса «Золотая молодежь Оренбуржья» (2018), победитель конкурса на соискание стипендии Губернатора Оренбургской области для молодых кандидатов наук (2020), лауреат всероссийской молодежной премии «Надежда России» (2022).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019. № 2. С. 9-21.
2. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 50, N 3. С. 10-12.
3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 2. С. 120–124
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, N 1. С. 32–39.
5. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции // Современная ревматология. 2019. Т. 13, N 2. С. 105-111.
6. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 42-50.
7. Алексеева Л. И. Факторы риска при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. 2000. № 2. С. 36-45.
8. Oliveria S.A., Felson D.T., Reed J.I., et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization // Arthritis Rheum. 1995. Vol. 38, Iss. 8. P. 1134-1141.
9. Dominick K.L., Baker T.A. Racial and ethnic differences in osteoarthritis: prevalence, outcomes, and medical care // Ethn Dis. 2004. Vol. 14, Iss. 4. P. 558-566.

10. Забелло Т.В., Мироманов А.М., Мироманова Н.А. Генетические аспекты развития остеоартроза // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-9. С. 1970-1976.
11. Vannini F., Spalding T., Andriolo L., et al. Sport and early osteoarthritis: the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016. Vol. 24, Iss. 6. P. 1786-1796.
12. Jordan K., Jinks C., Croft P. A prospective study of the consulting behaviour of older people with knee pain // Br J Gen Pract. 2006. Vol. 56, Iss. 525. P. 269-276.
13. Paradowski P.T., Lohmander L.S., Englund M. Osteoarthritis of the knee after meniscal resection: long term radiographic evaluation of disease progression // Osteoarthritis Cartilage. 2016. Vol. 24, Iss. 5. P. 794-800.
14. Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis // Curr Opin Rheumatol. 2017. Vol. 29, Iss. 1. P. 79-85.
15. Baudart P., Louati K., Marcelli C., et al. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis // RMD Open. 2017. Vol. 29, Iss. 3, N 2:e000442.
16. Lee K.M., Chung C.Y., Sung K.H. et al. Risk factors for osteoarthritis and contributing factors to current arthritic pain in South Korean older adults // Yonsei Med J. 2015 Vol. 56, Iss. 1. P. 124-131.
17. Vina E.R, Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update // Curr Opin Rheumatol. 2018. Vol. 30, Iss. 2. P. 160-167.
18. Ma C.A., Leung Y.Y. Exploring the Link between Uric Acid and Osteoarthritis // Front Med (Lausanne). 2017 Vol. 13, Iss. 4. P. 225.
19. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г, Таскина Е.А. Остеоартрит. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения. 2016.
20. Dell'Isola A, Allan R., Smith S.L., et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature // BMC Musculoskelet Disord. 2016 Vol. 12, Iss. 17(1), P. 425.
21. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014. Vol. 22, Iss. 3. P. 363-88.
22. Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J.A., Bruyère O., et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment // Maturitas. 2017. Vol. 96. P. 54-57
23. Waarsing J.H., Bierma-Zeinstra S.M., Weinans H. Distinct subtypes of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative // Rheumatology (Oxford). 2015; Vol. 54, Iss. 9. P. 1650-1658.
24. Frey-Law L.A., Bohr N.L., Sluka K.A., et al. Pain sensitivity profiles in patients with advanced knee osteoarthritis // Pain. 2016; Vol.157, Iss 9. P. 1988-1999.
25. Roze R.H., Bierma-Zeinstra S.M., Agricola R., et al. Differences in MRI features between two different osteoarthritis subpopulations: data from the Osteoarthritis Initiative // Osteoarthritis Cartilage. 2016. Vol. 24, Iss. 5. P. 822-826.
26. Werdyani S., Liu M., Zhang H., et al. Endotypes of primary osteoarthritis identified by plasma metabolomics analysis // Rheumatology (Oxford). 2020 Nov 7:keaa693.
27. Van Spil W.E., Bierma-Zeinstra S.M.A., Deveza L.A., et al. A consensus-based framework for conducting and reporting osteoarthritis phenotype research // Arthritis Res Ther. 2020. Vol. 22, Iss. 1 P. 54.
28. Каратеев А.Е., Черникова А.А., Макаров М.А. Посттравматический остеоартрит: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, подходы к фармакотерапии // Современная ревматология. 2023. Т. 17, N 1. С. 108–116.

29. Громова М. А., Кисляк О. А., Стародубова А. В. и др. Остеоартрит и метаболический синдром: взгляд на фенотипический подход // Клинический разбор в общей медицине. 2021. № 9. С. 37-42.
30. Ребров А.П. Остеоартрит и сердечно-сосудистые заболевания: непростые взаимоотношения // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023. Т. 4, N 2. С. 18-24.
31. Наумов А. В. и др. Остеоартрит у кардиологического больного: как это происходит //Кардиология: от науки к практике. 2014. №. 2. С. 121-132.
32. Кабалык М.А., Суняйкин А.Б. Клинико-молекулярные взаимосвязи дислипидемии и метаболического фенотипа остеоартрита // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2017. Т. 25, N. 3, С. 391-398.
33. Журавлева Л. В., Федоров В. А., Олейник М. А. К вопросу о патогенезе поражения суставов при сахарном диабете. Therapia. 2017. № 3 (118). С. 8–11.
34. Волошина Л.А., Смиян С.И. Патоморфоз метаболического фенотипа остеоартроза: роль ожирения,сахарного диабета и гипотиреоза (возрастные и гендерные аспекты) // Международный эндокринологический журнал, Т. 13, N. 5, 2017, С. 303-310.
35. Хитров Н. А. Остеоартроз. Совокупность клинических форм и сопутствующих заболеваний // Российский медицинский журнал. 2015. № 7. С. 363.
36. Knoop J., van der Leeden M., Thorstensson CA, et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011. Vol. 63, N. 11. P. 1535-1542.
37. Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., и др. Мультиморбидность при остеоартрите. Научно-практическая ревматология. 2022. Т, 60, N 3. P. 306–313.
38. Раденска-Лоповок С. Г. Ревматические заболевания. Морфологическая диагностика: руководство для врачей [патологоанатомов, ревматологов, иммунологов. М.: Практическая медицина, 2014. – 94 с.
39. Нигора К.Г., Исматилло С.Н. Молекулярный состав хряща при остеоартрите коленного сустава // Science and Education, vol. 4, no. 5, 2023, pp. 483-495.
40. Wyatt L.A., Moreton B.J., Mapp P.I et al. Histopathological subgroups in knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2017 Vol. 25, Iss. 1. P. 14-22.
41. Новочадов В.В, Крылов П.А., Зайцев В.Г. Неоднородность строения гиалинового хряща коленного сустава у интактных крыс и при экспериментальном остеоартрозе // Вестник Волгоградского государственного университета. Сер. 11, Естественные науки. 2014. Т. 4, № 10. С. 7-16.
42. Boulocher C, Duclos M.E., Arnault F., et al. Knee joint ultrasonography of the ACLT rabbit experimental model of osteoarthritis: relevance and effectiveness in detecting meniscal lesions // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16, Iss. 4. P. 470-479.
43. McDermott I.D., Amis A.A. The consequences of meniscectomy // J Bone Joint Surg Br. 2006; Vol. 88, Iss. 12. P. 1549-1556.
44. Ступина Т.А., Петровская Н.В., Степанов М.А. Изучение регенерации хрящевой и костной ткани при моделировании щелевидного костно-хрящевого дефекта пателлярной поверхности мыщелков бедра в эксперименте // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №. 5-1. С. 68-71.
45. Шевцов В. И. и др. К вопросу моделирования остеоартроза коленного сустава у собак для изучения патогенеза (экспериментально-морфологическое исследование) // Гений ортопедии. 2012. №. 1. С. 38-42.
46. Adães S., Mendonça M., Santos T.N., et al. Intra-articular injection of collagenase in the knee of rats as an alternative model to study nociception associated with osteoarthritis // Arthritis Res Ther. 2014. Vol. 15, Iss. 16(1):R10.

47. Yuan P. et al. Characterization of a model of ovariectomy-induced knee osteoarthritis in guinea pigs //Osteoarthritis and Cartilage. 2017. T. 25. C. S306-S307.
48. Зупанец И. А. Терапевтическая эффективность оригинального комбинированного хондропротектора на модели системного стероидного артроза у крыс // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014. Т.14, № 4. С.196-201.
49. Brunner A.M., Henn C.M., Drewniak E.I., et al. High dietary fat and the development of osteoarthritis in a rabbit model // Osteoarthritis Cartilage. 2012; Vol. 20, Iss. 6. P. 584-592.
50. Amir G., Goldfarb A.W., Nyska M., et al. 2-Butoxyethanol model of haemolysis and disseminated thrombosis in female rats: a preliminary study of the vascular mechanism of osteoarthritis in the temporomandibular joint // Br J Oral Maxillofac Surg. 2011. Vol. 49, Iss. 1. P. 21-5.
51. Horcajada M.N., Sanchez C., Membrez Scalfo F., et al. Oleuropein or rutin consumption decreases the spontaneous development of osteoarthritis in the Hartley guinea pig. // Osteoarthritis Cartilage. 2015 Vol. 23, Iss. 1. P. 94-102.
52. Poulet B., Hamilton R.W., Shefelbine S., Pitsillides A.A. Characterizing a novel and adjustable noninvasive murine joint loading model // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63, Iss. 1. P. 137-147.
53. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. 1957. Vol. 16. P. 494- 501
54. Altman R. D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis // The Journal of Rheumatology. 1991. Vol. 18. N 27. P. 10-12
55. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee // The Journal of Rheumatology. 1988. Vol. 15. P. 1833-1840.
56. Lequesne M.G., Mery C., Samson M., Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests // Scand. J. Rheumatol. 1987. Vol. 65, suppl. P. 85—89.
57. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – 2-е издание / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «Олма Медиа Групп», 2007. – 320 с.
58. Mankin H.J. Biochemical and metabolic aspects of osteoarthritis // Orthop Clin North Am. 1971. Mar; 2(1). P. 19-31.
59. Pritzker K.P., Gay S., Jimenez S.A., et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging // Osteoarthritis Cartilage. 2006 Vol. 14, Iss 1. P. 13-29.
60. Krenn V., Morawietz L., Häupl T. et al. Grading of chronic synovitis--a histopathological grading system for molecular and diagnostic pathology // Pathol Res Pract. 2002; Vol. 198, Iss. 5. P. 317-325.
61. Махинько В.И., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс // Эволюция темпов индивидуального развития животных. М.: Наука, 1977. С. 249-265.
62. Инчина В.И. [и др.] Состояние миокарда в модельной ситуации активации гипертензивных механизмов // Тезисы докладов Второго Российского конгресса по патофизиологии. М., 2000. С. 68.
63. Kraus V.B., Huebner J.L., DeGroot J., Bendele A. The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig // Osteoarthritis Cartilage. 2010. Vol. 18 Suppl 3(Suppl 3):S35-52

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ КЛЕТОК ЗРЕЛОГО ГРУДНОГО МОЛОКА У ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА.

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Проектная команда: Кретова Е. А.[1], Сиротченко Т. А.[2]

1. Студентка 2 курса II медицинского факультета ФГБОУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии дополнительного профессионального образования и пропедевтики педиатрии ФГБОУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. По данным Всемирной организации здравоохранения основным фактором, влияющим на здоровье человека, является его образ жизни, в том числе питание. Для развивающегося детского организма здоровое питание особенно важно. Лучшей его формой для маленького ребенка, согласно рекомендациям ВОЗ, является грудное молоко. Оно имеет уникальный состав и не только является источником всех необходимых ребенку питательных веществ, но и содержит большое количество защитных факторов, обеспечивающих пассивный иммунитет и дальнейшее развитие собственного иммунитета ребенка [3, 9, 16].

Материнские клетки защищают ребенка от инфекций и способствуют развитию собственной защиты. Накопленные данные свидетельствуют о существенном влиянии грудного вскармливания на снижение риска многих острых и хронических заболеваний. Следует отметить, что клетки грудного молока не только функционируют в организме ребенка, но и защищают молочную железу от инфекции во время лактации [37, 43].

Количественный и качественный состав клеток различается в зависимости от ряда факторов. Большинство исследователей отмечают существенное различие в клеточном составе грудного молока на разных стадиях лактации. Максимальное количество лейкоцитов наблюдается в молозиве [9]. К концу 1-й недели после родов число этих клеток быстро уменьшается. Переходное и зрелое молоко характеризуются очень низким содержанием лейкоцитов при условии, что и мать, и ребенок здоровы [37].

Проблематика исследования. Важный вопрос, касающийся клеточного состава молока, – изменение количества и состава клеток в зависимости возраста женщин. Изучение этого вопроса поможет выявить возрастные изменения клеточного состава грудного молока и установить критические периоды в развитии молочных желез.

Цель работы. Поэтому целью нашей научной работы стало исследование морфологического состава клеток зрелого грудного молока у женщин разного возраста.

Для достижения цели работы были поставлены следующие задачи:

- исследовать морфологический состав клеток зрелого грудного молока;
- провести сравнительны анализ количества клеток грудного молока у женщин разного возраста.

Объектом для исследования послужило зрелое грудное молоко, полученное от женщин разного возраста. Предметом исследования были клетки зрелого женского грудного молока, полученного на 4-м месяце лактации.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследований послужило зрелое грудное молоко, полученное от женщин разного возраста: до 20 лет, 21-25 лет, с 26 до 30 лет и старше 30 лет на 4-м месяце лактации. Клетки грудного молока выявляли методом прямого подсчета в камере Горяева и на мазках, окрашенных по Паппенгейму, в соответствии с методическими рекомендациями изложенными И.П. Кондрахиным (2004) [20]. Фотографирование клеток молока осуществляли с помощью цифровой камеры «Olimpus X-775» (Китай). Статистическую обработку полученных данных проводили согласно методическим рекомендациям С.Б. Стефанова, Н.С. Кухаренко (1988) [22].

Гипотеза и ожидаемые результаты. Проведенные исследования подтверждают преимущество и незаменимость грудного вскармливания для оптимального развития ребенка и позволяют рекомендовать женщинам планировать грудное вскармливание в возрасте 26-30 лет, что обусловлено секрецией в этот период более оптимального по химическому и клеточному составу грудного молока.

Научная новизна исследований. В работе впервые проведен сравнительный анализ клеточного состава грудного молока у женщин разного возраста

Вклад автора в выполнение работы. Научно-исследовательская работа выполнена в период с октября 2019 года по сентябрь 2022 года. Исследования проводились на базе кафедры педиатрии дополнительного профессионального образования и пропедевтики педиатрии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Автор работы проводила литературный поиск, сбор грудного молока, морфологические исследования клеток грудного молока и статистическую обработку полученных данных.

Структура работы. Научно-исследовательская работа состоит из введения, основной части, теоретического обоснования выбранной темы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, списка использованной литературы. Содержание работы изложено на 23 страницах машинописного текста, содержит 1 таблицу, 4 рисунка. Библиографический список состоит из 49 источников, в том числе 22 латиницей.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Теоретическое обоснование выбранной темы.

Первый год жизни ребенка является критическим периодом продолжающегося морфологического и функционального созревания всех органов и систем, во время которого наиболее ярко проявляется программирующий характер питания. Нарушение питания в этот период приводит к стойким изменениям метаболизма и повышению риска развития метаболического синдрома – ожирения, сердечно-сосудистой патологии, остеопороза, гиперхолистеринемии, сахарного диабета 2 типа в последующие возрастные периоды [6, 28, 31, 35].

Открытия в области иммунологии, эпигенетики, микробиома матери и ребенка, стволовых клеток, которые были сделаны за последние два десятилетия, проливают свет на потенциальные механизмы влияния грудного вскармливания на формирование здоровья. Возможны и другие более удивительные механизмы исключительного влияния грудного молока на здоровье и развитие человека с рождения с позиций персонифицированной медицины [2].

Значение грудного вскармливания не ограничивается только его влиянием на здоровье матери и ребенка, но также затрагивает важные социальные и экономические сферы жизни человека. Реализация программ по защите, пропаганде и поддержке грудного вскармливания будет способствовать достижению международных «Целей в области устойчивого развития» (2016–2030 г.г.) и в первую очередь, таких, как ликвидация нищеты и голода, достижение хорошего здоровья и благосостояния, качественного образования, достойной работы и экономического роста, а также уменьшение неравенства [2].

Питание плода в период гестации, питание ребенка в неонатальном периоде и в грудном возрасте через эпигенетические механизмы влияет на формирование паттернов метаболизма, физическое и интеллектуальное развитие, заболеваемость в дальнейшей жизни [29, 30, 42].

Лучшим питанием для ребенка с первых дней жизни является грудное молоко, которое выходит за рамки простого пищевого обеспечения и является самым важным постнатальным фактором метаболического и иммунологического программирования здоровья младенца [8, 47].

Многочисленные исследования, показавшие высокий нутритивный и функциональный потенциал грудного молока, подтверждают бесспорное биологическое преимущество и принципиальную незаменимость грудного вскармливания для оптимального развития ребенка [41, 44, 49].

Грудное вскармливание является одним из важных аспектов в повышении выживаемости и выхаживании новорожденных детей [13]. Рациональная организация вскармливания новорожденного ребенка в первые дни жизни является чрезвычайно ответственным условием в силу того, что в эти дни в организме малыша происходит самая напряженная адаптация всех физиологических систем и метаболических процессов, срыв которых может негативно отразиться на всей последующей его жизни [26].

Научные открытия последнего десятилетия выявили новые биоактивные компоненты грудного молока и механизмы их влияния на профилактику инфекционных и неинфекционных заболеваний, программирование здоровья. Многие из этих открытий еще не нашли своего объяснения и требуют дополнительного изучения и осмысления. Но одно остается совершенно очевидным, что состав грудного молока уникален, является специфическим и неповторимым для каждой матери и ее ребенка [1].

Грудное молоко содержит гетерогенную смесь клеток, включая эпителиальные клетки и лейкоциты. Лейкоциты являются наиболее широко изученным типом клеток в грудном молоке из-за их защитных свойств и их известной способности проникать в ткани младенца. Однако лейкоциты составляют лишь меньшую часть клеток в зрелом материнском молоке, когда кормящая мать и младенец здоровы. С другой стороны, считается, что эпителиальные клетки являются наиболее доминирующим типом клеток в материнском молоке, и их свойства и функции не изучались интенсивно [46].

Иммунные клетки грудного молока защищают молочную железу от инфекции и, как полагают, обеспечивают активный иммунитет и способствуют развитию иммунитета у младенца. Иммунные клетки, предположительно, выполняют данные функции посредством фагоцитоза, секреции антимикробных факторов и/или представления антигена в молочной железе кормящих матерей и в желудочно-кишечном тракте младенца [11, 12].

Материнское молоко содержит клетки широкого спектра – от лейкоцитов до эпителиоцитов, стволовых клеток, лактоцитов и миоэпителиальных клеток. В настоящее время считается, что основными клеточными элементами грудного молока являются макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты. Максимальное количество иммунологически активных клеток в молозиве здоровых родильниц наблюдается в первые 3-5 суток послеродового периода.

Соотношение макрофагов и нейтрофилов составляет приблизительно 2:1, однако с момента прилива молока эти клетки заменяются липофагами. Количество клеток в молозиве женщин, родивших раньше срока, значительно выше, чем после своевременных родов.

Нейтрофильные лейкоциты обладают функцией защиты организма от бактериальных и грибковых инфекций. В молозиве их содержание составляет 40-45% от количества остальных клеток, в то время как в молоке – 5%. Лимфоциты, являясь главными клетками иммунной системы, обеспечивают гуморальный и клеточный иммунитет, их содержание в молозиве может достигать 5-10% (в зрелом молоке – 10%). Лимфоциты грудного молока представлены Т-клетками (83%), В-клетками (6%) и клетками-киллерами. Т-клетки грудного молока вырабатывают весь спектр иммунорегуляторных белков, таких как интерферон-α, γ, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкины. Эти клетки обладают иммунологической памятью, способной отражать иммунокомпетентность матери.

Наиболее распространены в грудном молоке три типа клеток: лимфоциты, нейтрофилы и пенистые клетки. В значительно меньших количествах присутствуют еще четыре типа клеток: базофилы, моноциты, макрофаги и эпителиальные клетки. Такой клеточный состав соответствует литературным данным [48].

Эпителиальные клетки грудного молока состоят из двух основных типов клеток: просветных и миоэпителиальных клеток. В более ранних сообщениях было показано, что эпителиальные клетки, выделенные из недавно экспрессированного грудного молока, могли размножаться в прилипшей культуре и образовывать колонии различной морфологии, которые можно было поддерживать в течение нескольких пассажей. Это впервые предположило наличие самообновляющихся клеток в грудном молоке. Эти наблюдения вместе с предыдущими работами Руссо и соавторами Что касается ультраструктуры лактоцитов, предполагается, что грудное молоко содержит как менее дифференцированные, самообновляющиеся клетки, так и более дифференцированные секреторные клетки [46].

Отрицательная связь была обнаружена между индексом массы тела (ИМТ) и экспрессией CK18, маркера клеток просветного эпителия, включая лактоциты. Это говорит о том, что женщины с большим ИМТ имеют меньше эпителиальной ткани, способной синтезировать молоко [46].

Эпителиальные клетки – лактоциты и миоэпителиальные клетки образуют большую часть клеток в зрелом человеческом молоке на протяжении всей лактации [36].

Количество макрофагов в молозиве достаточно большое – до 50% клеточной массы, в зрелом грудном молоке их уже 85%. R. Goldblum и соавт. указывают на изменение уровня лейкоцитов молока в динамике лактации – уменьшение количества к 2-3-му месяцу лактации и увеличение к 4-6-му месяцу лактации [39].

Пенистые клетки принадлежат к клеткам макрофагального ряда. Изменение их концентрации в молоке на разных стадиях лактации тесно связано с физиологическими перестройками, происходящими в молочной железе при становлении лактации и при инволюции [5]. В других органах пенистые клетки формируются обычно при протекании патологических процессов [10], связанных с необходимостью осуществления фагоцитоза. Можно предположить, что появление пенистых клеток отражает процессы перестройки в тканях молочной железы и не имеет отношения к физиологическому состоянию ребенка.

Число лейкоцитов в грудном молоке увеличивается на стадии инволюции (после прекращения кормления). Показано, что фагоциты в грудном молоке на этой стадии участвуют не только в удалении молока из молочных желез, но и в удалении эпителиальных клеток железистой ткани [32].

Концентрация клеток в молоке существенно различается по данным разных авторов. Полученные в ходе работы данные наиболее близко соответствуют сведениям, приводимым на сайте «Світ мам» [17], в работах Какулас [40] и Хассиотоу и Гедес [37].

Наблюдаемое резкое снижение концентрации клеток при превращении молозива в переходное молоко совпадает с данными практически всех исследователей [17, 27, 37, 40].

Считается, что нейтрофилы осуществляют фагоцитарную функцию в кишечнике младенца [37]. Отсутствие нейтрофилов в некоторых пробах молока свидетельствует о том, что эти клетки либо не являются необходимыми для ребенка, либо они осуществляют защиту ребенка в определенных ситуациях, таких как повышенный риск заболевания, из-за болезни матери или неблагоприятных условий внешней среды.

С.В. Артеменко отмечает, что у женщин с избыточной массой тела, с признаками белковой и витаминной недостаточности, с гестозом и слабостью родовой деятельности в молозиве преобладают нейтрофилы. У матерей, которые во время беременности перенесли ОРВИ или обострения хронической инфекции, и у курящих женщин в клеточном составе молока доминируют макрофаги. В грудном молоке здоровых женщин в динамике лактации отмечается снижение количества макрофагов, повышение содержания нейтрофилов и лимфоцитов; кроме того, снижается активность макрофагов [4, 25].

Как известно, лимфоциты ответственны за осуществление специфических иммунных реакций. Наличие этих клеток в молоке, по-видимому, связано с необходимостью поддерживать иммунитет младенца до тех пор, пока у него не сформируется собственная иммунная система. Лимфоциты осуществляют защиту от болезнетворных организмов не только в пределах желудочно-кишечного тракта, но и в организме ребенка [40].

Ряд авторов [4, 7] выявили изменение иммунологических параметров молока в динамике лактации. В грудном молоке содержится значительное количество белков, регулирующих работу иммунных клеток и некоторых цитокинов (антагонисты рецепторов, интерлейкины, селектины). Также известно, что инфекционные заболевания матери могут существенно влиять на уровень про- и противовоспалительных цитокинов [14, 15, 19, 23].

В грудном молоке имеют место компоненты иммунной системы лактирующей женщины: лимфоциты (10%), нейтрофильные лейкоциты (5%), макрофаги (85%). Последние представляют собой доминирующий вид клеточного состава грудного молока, принимают активное участие в процессе фагоцитоза, а следовательно, клеточно-опосредованном иммунном ответе. Тканевые макрофаги имеют определенные особенности, заключающиеся в наличии гранул – лизосом, в которых содержится комплекс наиболее значимых ферментов. Макрофаги грудного молока влияют на активность Т- и В-клеток иммунной системы ребенка, продуцируя иммунорегуляторные факторы [24].

Клетки грудного молока можно отнести к двум категориям: клетки молочной железы и клетки, источником которых является кровь. В молочной железе также выявлены стволовые клетки и клетки предшественники [34, 38]. Предполагается, что стволовые клетки важны в период подготовки и становления лактации. Несомненно, эти клетки важны и для ребенка. Стволовые клетки, поступающие с грудным молоком в желудочно-кишечный тракт ребенка, не разрушаются, а попадают в кровоток и переносятся к различным органам [36]. Их роль пока точно не установлена, однако, предполагается, что стволовые клетки участвуют в развитии органов и их функционировании [45]. Этот феномен называется микрохимеризмом, когда генетический материал матери присутствует в организме младенца в течение долгого времени.

В настоящее время исследования компонентов грудного молока, открытие новых его составляющих продолжаются, и интерес ученых к подобным исследованиям не ослабевает [11].

Таким образом, материнское молоко – биологический продукт, не только обеспечивающий полноценную потребность детей первых месяцев жизни в основных пищевых ингредиентах, но и создающий основу неспецифической иммунологической резистентности. Наличие растворимых и клеточных иммунных факторов компенсирует функциональную незрелость иммунной системы слизистых оболочек младенца, способствует формированию пищевой толерантности и контролирует физиологический микробиоценоз кишечника. Возрастные изменения в организме матери сказываются на компонентном составе грудного молока, что может способствовать росту инфекционной и иммуноопосредованной патологии в раннем детстве.

Поэтому целью нашей научной работы стало исследовать морфологический состав клеток зрелого грудного молока у женщин разного возраста.

1.2. Материал и методы исследований.

Целью научно-исследовательской работы стало исследование морфологического состава клеток зрелого грудного молока у женщин разного возраста.

Для достижения цели работы были поставлены следующие задачи:

- исследовать морфологический состав клеток зрелого грудного молока;
- провести сравнительный анализ количества клеток грудного молока у женщин разного возраста.

Объектом для исследования послужило зрелое грудное молоко, полученное от женщин разного возраста. Предметом исследования были клетки зрелого женского грудного молока, полученного на 4 месяце лактации.

Материалом для исследований послужило зрелое грудное молоко, полученное от 17 женщин разного возраста: до 20 лет – 4 женщины, с 21-25 лет – 5 женщин, с 26 до 30 лет – 5 женщин и старше 30 лет – 3 женщины, на 4-м месяце лактации.

Первая группа (n=4) – женщины в возрасте 18-20 лет, беременность и лактация – первая, пол детей – мужской, 4-й месяц лактации, отбор молока – в трехкратной повторности (через 7 дней), состояние здоровья – удовлетворительное.

Вторая группа (n=5) – женщины в возрасте 21-25 лет, беременность и лактация – первая, пол детей – мужской, отбор молока – в трехкратной повторности (через 7 дней), состояние здоровья – удовлетворительное.

Третья группа (n=5) – женщины в возрасте 26-30 лет, беременность и лактация – первая, пол детей – мужской, отбор молока – в трехкратной повторности (через 7 дней), состояние здоровья – удовлетворительное.

Четвертая группа (n=3) – женщина в возрасте от 31 до 37 лет, беременность и лактация – первая, пол детей – мужской, отбор молока - в трехкратной повторности (через 7 дней), состояние здоровья – удовлетворительное.

Клетки грудного молока выявляли методом прямого подсчета в камере Горяева и на мазках, окрашенных по Паппенгейму, в соответствии с методическими рекомендациями изложенными И.П. Кондрахиным (2004) [20]. Фотографирование клеток молока осуществляли с помощью цифровой камеры «Olimpus X-775» (Китай). Статистическую обработку полученных данных проводили согласно методическим рекомендациям С.Б. Стефанова, Н.С. Кухаренко (1988) [22].

Методика определения количества клеток в молоке. В центрифужную пробирку вносили 5 мл молока. Молоко центрифугировали при 3000-4000 об/мин, в течение 20 минут, после этого пробу ставили в морозильную камеру холодильника на 25 мин. Потом снимали слой жира с помощью фильтровальной бумаги и оставляли 4 мл молока. После этого осадок перемешивали и набирали в лейкоцитарный меланжер до отметки 0,5. Затем доводили

2-процентным раствором уксусной кислоты до отметки 11 и перемешивали. Подсчет соматических клеток проводили при малом увеличении в ста больших квадратах камеры, учитывая, что площадь одного большого квадрата соответствует 1/250 мм3. Определение общего количества соматических клеток проводили по формуле:

X = M * 250 * 20 / 100 / 4 или M * 50 / 4 (формула 1.1),
где X – количество СК в 1 мл молока,
M – количество СК в 100 квадратах,
20 – степень разбавления молока.

Коэффициент 4 – обозначает количество молока (мл), оставшееся после обезжиривания.

Оставшееся молоко центрифугировали в пробирке 10-30 мин. при 3000 об/мин. С поверхности убирали надосадочную жидкость, к осадку добавляли 0,5 мл физиологического раствора и перемешивали. После этого доливали сыворотку до объема 4 мл и снова центрифугировали на протяжении 7-8 мин при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость сливали, осадок, который остался, тщательно перемешивали. Пипеткой от гемометра Сали набирали количество отмытых клеток, наносили каплю их на чистое обезжиренное предметное стекло и делали мазок. Высушенный мазок окрашивали по Паппенгейму (краска Мая-Грюнвальда и Романовского-Гимза, которую готовят перед использованием на водопроводной воде при нейтральном pH, 1 капля красителя на 1 мл воды). Дифференцировали клетки на микроскопе «Olimpus X-775» (Китай) с окуляром 10 и объективом 100.

Рабочий раствор краски готовят из расчета 1-2 капли готовой краски на 1 мл дистиллированной воды. Приготовленная краска – фиксатор Мая-Грюнвальда является раствором эозинметиленового синего в метиловом спирте.

Окраска по Паппенгейму (Мая-Грюнвальда и Романовского-Гимза). На готовый высушенный мазок наносили краситель-фиксатор Мая – Грюнвальда на 3 мин. Вносили равное количество (2 стеклянных палочки) дистиллированной воды на 1 мин. Краску смывали и высушивали мазок на воздухе. Высушенный мазок докрашивали свежеприготовленным водным раствором краски Романовского-Гимзе на протяжении 10 минут. Смывали проточной воде и высушивали. После высушивания мазок рассматривали под микроскопом «Olimpus X-775» (Китай) с иммерсионным объективом (100х) и окуляром (10х). Для этого на один из крайних участков мазка наносили каплю иммерсионного масла. На одном участке подсчитывали 25 соматических клеток. Всего на четырех участках подсчитывали 100 соматических клеток. Статистическую обработку полученных данных проводили согласно методическим рекомендациям С.Б. Стефанова, Н.С. Кухаренко (1988) [22].

1.3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.

Грудное молоко включает целый ряд соматических клеток, которые попадают в него в процессе синтеза и выделения молока в молочной железы. Проведенные цитологические исследования позволили выделить следующие клетки: эпителиальные клетки молочной железы, макрофаги соединительной ткани и моноциты, гранулярные лейкоциты: нейтрофильные, эозинофильные и базофильные, лимфоциты.

Морфологический состав клеток грудного молока представлен в Таблице 1.

Таблица 1. Морфологический состав клеток зрелого грудного молока у женщин разного возраста

Возраст	Общее кол-во клеток, тыс. шт. мл	Клетки молока, %			
		эпители-альные клетки	лейкоциты		
			моноциты, макрофаги	гранулярные лейкоциты	лимфоциты
Норма	10,0 - 200,0	-	-	-	-
18-20 лет	56,75±4,25	52,7±3,8	24,7±3,1	12,7±2,3	10,0±1,5
21-25 лет	58,50±6,75	58,4±4,4	16,1±2,3*	11,9±1,5	13,6±2,3
26-30 лет	94,50±9,50**	56,8±3,8	15,6±2,3	10,2±1,5	17,4±2,3
31-37 лет	67,50±3,50**	66,7±3,1*	14,0±2,3	9,3±1,5	10,0±1,5

*, ** -достоверные отличия в сравнении с предыдущим возрастным периодом

По данным, представленным в Таблице 1, общее количество клеток в исследуемом зрелом грудном молоке составило 56,8-94,5 тыс. на 1 мл, что соответствует данным литературы. Общее количество соматических клеток увеличивается в грудном молоке женщины в возрасте 26-30 лет на 36,0 тыс. ед. в 1 мл или на 61,6%, а затем снижается на 27,0 тыс. ед. в 1 мл или на 28,6%, у женщин в возрасте 31-37 лет.

Эпителиальные клетки (Рис. 1) являются самым многочисленным типом клеток в грудном молоке, их количество составило 52,7-66,7% всех клеток. Эпителиальные клетки грудного молока состоят из двух основных типов клеток: прозрачные и миоэпителиальные клетки. Их свойства и функции мало изучены, вероятнее всего, они попадают в молоко в процессе молокообразования [10].

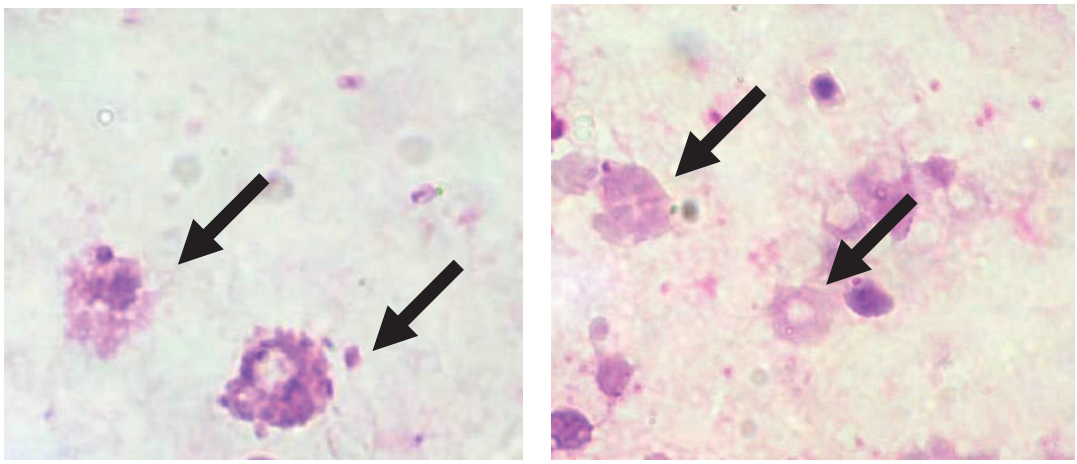


Рис. 1 — Микрофотография. Эпителиальные клетки зрелого грудного молока (окрашивание по Паппенгейму, ув. 1000).

Количество эпителиальных клеток в зрелом грудном молоке у женщин в возрасте с 18 лет до 30 лет не изменяется, а увеличивается лишь у женщин в возрасте старше 30 лет на 9,9%. Вероятнее всего это связано с большими размерами молочных желез и железистой эпителиальной ткани.

Макрофаги и их предшественники моноциты в составе зрелого грудного молока составляют 14,0-24,7% (Табл. 1). Тканевые макрофаги молочной железы имеют округлое гетерохромное ядро и хорошо выраженную цитоплазму (Рис. 2).

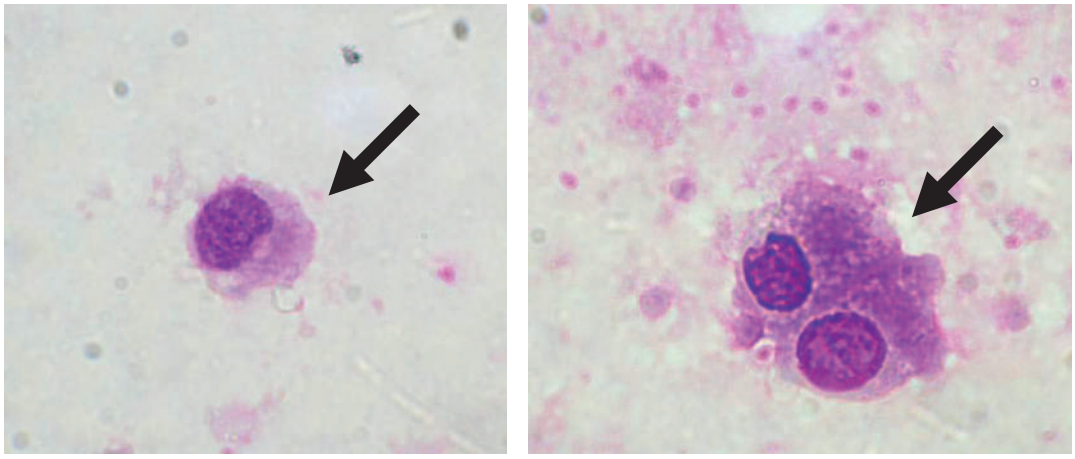


Рис. 2 — Микрофотография. Тканевые макрофаги зрелого грудного молока (окрашивание по Паппенгейму, ув. 1000).

Тканевые макрофаги фагоцитируют и перерабатывают мертвые клетки, обломки клеток и инородные материалы. Они способствуют гомеостазу, реагируя на внутренние и внешние изменения в организме, через трофические, регуляторные и восстанавливающие функции. В грудном молоке здоровых женщин в динамике лактации отмечается снижение количества макрофагов, повышение содержания нейтрофилов и лимфоцитов, кроме того, снижается активность макрофагов [13].

Относительное количество тканевых макрофагов и моноцитов в зрелом грудном молоке женщин снижается в возрастной период с 18 лет до 25 лет на 8,6%, а затем существенно не изменятся. Можно предположить, что появление макрофагальных клеток отражает процессы перестройки в тканях молочной железы [14].

Гранулярные лейкоциты в грудном молоке составили 9,3-12,7%. Среди них преобладают нейтрофильные гранулоциты, а эозинофильные и базофильные гранулоциты составляют единичные экземпляры (Рис. 3).

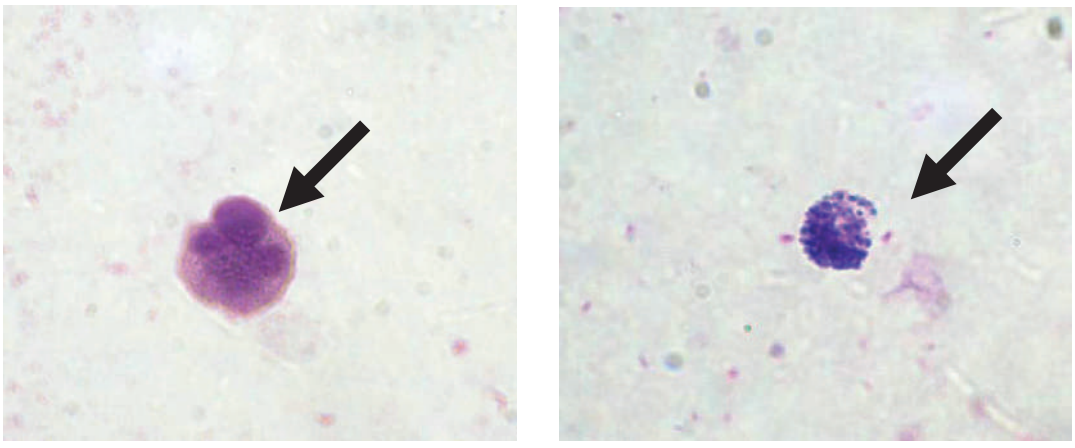


Рис. 3. Микрофотография. Гранулярные лейкоциты (нейтрофильный и базофильный) зрелого грудного молока (окр. по Паппенгейму, ув. 1000).

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы) – лейкоциты, которые содержат в цитоплазме гранулы. При окрашивании кислыми и основными красителями гранулы окрашены в нейтральный розовый цвет, тогда как базофилы и эозинофилы (другие лейкоциты), окрашены темно-синий и ярко-красный цвета соответственно. Ядро нейтрофилов состоит из нескольких сегментов, поэтому их называют сегментоядерные нейтрофилы.

Нейтрофильные гранулоциты содержат 4 типа гранул. Каждый тип гранул содержит специфические ферменты и белки, последовательное освобождение которых обеспечивает направленную миграцию нейтрофилов в очаг воспаления и способность разрушить любую структуру, которую поглощают нейтрофилы. Одна из основных функций нейтрофилов – поглощение возбудителей – фагоцитоз.

Нейтрофильные гранулоциты несут ответственность за защиту организма от инфекций. Они включаются в защиту в ответ на любой тип повреждающего воздействия: физическое (тепло, холод, стресс), химическое (лекарства) и биологическое (болезнетворные организмы). Нейтрофилы первыми встречают патоген при проникновении его в организм через физико-химические барьеры (кожу, слизистые) [15].

Эозинофильные гранулоциты имеют множество функций, но особенно важны для защиты от паразитарных инфекций. Несмотря на то, что эти клетки способны к фагоцитозу, проглоченные бактерии они убивают менее эффективно, чем нейтрофильные гранулоциты [15].

Базофильные гранулоциты являются частью иммунной системы и защищают организм от инфекций, в том числе и глистов, но могут быть частично ответственны за симптомы аллергических и аутоиммунных заболеваний. Базофилы – инициаторы, регуляторы и эффекторы 2-го типа воспаления [15].

Относительное количество гранулярных лейкоцитов в зрелом грудном молоке женщин с возрастом постепенно снижается, но не существенно.

Лимфоциты в составе зрелого грудного молока составляют 10,0-17,4%. Лимфоциты имеют круглое темное ядро и слабовыраженную светлую цитоплазму (Рис. 4).

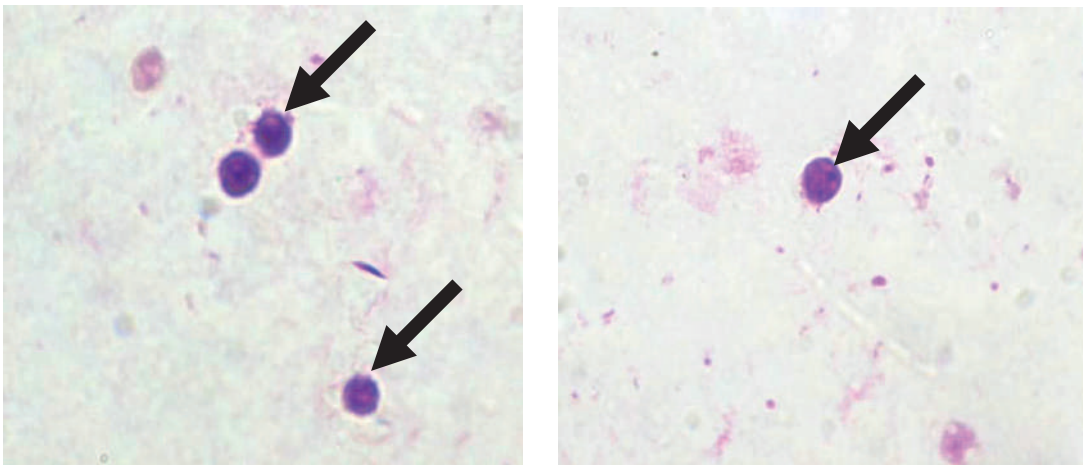


Рис. 4. Микрофотография. Лимфоциты зрелого грудного молока (окр. по Паппенгейму, ув. 1000).

Лимфоциты грудного молока представлены Т-клетками (83%), В-клетками (6%) и клетками-киллерами. Т-клетки грудного молока вырабатывают весь спектр иммунорегуляторных белков, таких как интерферон-α, γ, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкины. Эти клетки обладают иммунологической памятью, способной отражать иммунокомпетент-

ность матери [15]. Лимфоциты осуществляют защиту от болезнетворных организмов не только в пределах желудочно-кишечного тракта, но и в организме ребенка [16].

Относительное количество лимфоцитов в зрелом грудном молоке увеличивается у женщин в возрасте с 18 лет до 30 лет на 7,4%, а затем снижается на 7,4%, у женщин в возрасте 31-37 лет. Наличие максимального количества этих клеток в молоке женщин в возрасте 26-30 лет, по-видимому, связано с оптимальным состояние иммунной системы матери, а значит и младенца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время исследования компонентов грудного молока и открытие новых его составляющих продолжаются, а интерес ученых к подобным исследованиям не ослабевает [11]. Научные открытия последнего десятилетия выявили новые биоактивные компоненты грудного молока и механизмы их влияния на профилактику инфекционных и неинфекционных заболеваний, программирование здоровья. Многие из этих открытий еще не нашли своего объяснения и требуют дополнительного изучения и осмысления. Но одно остается совершенно очевидным – состав грудного молока уникален, является специфическим и неповторимым для каждой матери и ее ребенка [1].

Грудное молоко – это живая ткань, которую ребенок получает от матери. Более 50 лет тому назад академик Г.Н. Сперанский сказал о молоке матери: «Грудное молоко – это драгоценная жидкость, о которой мать должна всячески заботиться, если хочет иметь здорового ребенка… Всякие отступления от естественного питания тотчас же отзываются на ребенке в виде целого ряда расстройств: потери веса, поносов и других заболеваний» [12].

Грудное молоко матерей, придерживающихся исключительно грудного вскармливания, имеет более высокий базовый уровень содержания иммунных клеток, чем грудное молоко матерей, которые применяют смешанное вскармливание [33].

Иммунные клетки грудного молока защищают молочную железу от инфекции и, как полагают, обеспечивают активный иммунитет и способствуют развитию иммунитета у младенца. Иммунные клетки, предположительно, выполняют данные функции посредством фагоцитоза, секреции антимикробных факторов и/или представления антигена в молочной железе кормящих матерей и в желудочно-кишечном тракте младенца [12]. Следует отметить, что грудное молоко матерей, придерживающихся исключительно грудного вскармливания, имеет более высокий базовый уровень содержания иммунных клеток, чем грудное молоко матерей, которые применяют смешанное вскармливание [33].

Клетки грудного молока можно отнести к двум категориям: клетки молочной железы и клетки, источником которых является кровь. В молочной железе также выявлены стволовые клетки и клетки предшественники [24]. Материнское молоко содержит клетки широкого спектра – от лейкоцитов до эпителиоцитов, стволовых клеток, лактоцитов и миоэпителиальных клеток. В настоящее время считается, что основными клеточными элементами грудного молока являются макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты. Изменения концентрации клеток и клеточного состава грудного молока в зависимости от срока лактации и хранения сцеженного молока [18].

По результатам проведенных собственных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Зрелое грудное молоко женщин на 4-м месяце лактации включает целый ряд соматических клеток: эпителиальные клетки молочной железы; макрофаги соединительной ткани и моноциты; гранулярные лейкоциты: нейтрофильные, эозинофильные и базофильные, лимфоциты. Основная часть клеток грудного молока представлена прозрачными эпители-

альными клетками молочной железы – 52,7-66,7%. Макрофаги и их предшественники моноциты в составе зрелого грудного молока составляют 14,0-24,7%, гранулярные лейкоциты – 9,3-12,7%, лимфоциты – 10,0-17,4%.

2. Морфологический состав клеток зрелого грудного молока у женщин разного возраста имеют следующие возрастные особенности. Общее количество соматических клеток увеличивается в грудном молоке женщины в возрасте 26-30 лет на 61,6%, а затем снижается на 28,6%, у женщины в возрасте 31-37 лет. Количество эпителиальных клеток в зрелом грудном молоке у женщин в возрасте с 18 лет до 30 лет не изменяется, а увеличивается лишь у женщины в возрасте 31-37 лет на 9,9%. Количество тканевых макрофагов и моноцитов снижается в возрастной период с 18 до 25 лет на 8,6%, а затем существенно не изменяется. Количество лимфоцитов в зрелом грудном молоке увеличивается у женщин в возрасте с 18 лет до 30 лет на 7,4%, а затем снижается на 7,4%, у женщин в возрасте 31-37 лет.

3. Следовательно, зрелое грудное молоко женщин в возрасте 26-30 лет характеризуется более оптимальным клеточным составом и может создавать более полноценную основу для неспецифической иммунологической резистентности младенца.

Сделанные выводы подтверждают преимущество и незаменимость грудного вскармливания для оптимального развития ребенка и позволяют рекомендовать женщинам планировать грудное вскармливание в возрасте 26-30 лет, что обусловлено секрецией в этот период, более оптимального по клеточному составу грудного молока.

Современные эпидемиологические и биологические исследования подтверждают тот факт, что решение матери кормить грудью имеет положительные долгосрочные эффекты для здоровья, питания и развития детей, а также для здоровья матерей. Значение грудного вскармливания не ограничивается только его влиянием на здоровье матери и ребенка, но также затрагивает важные социальные и экономические сферы жизни человека. Реализация программ по защите, пропаганде и поддержке грудного вскармливания будет способствовать достижению международных «Целей в области устойчивого развития» (2016–2030 гг.) и, в первую очередь, таких как ликвидация нищеты и голода, достижение хорошего здоровья и благосостояния, качественного образования, достойной работы и экономического роста [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абольян, Л.В. Охрана и поддержка грудного вскармливания для достижения целей устойчивого развития. Аналитический обзор / Абольян Л.В., Полесский В.А., Лебедева У.М., Пастбина И.М., Руднева О.Д., Лазарева В.В. // Электронный научный журнал: Социальные аспекты здоровья населения. – 2020. - №66(6). – 10. - Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1219/30/lang,ru/. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-6-10
2. Абольян, Л.В. Современный взгляд на грудное вскармливание: эпидемиология и его значение для здоровья матери и ребенка с позиций общественного здоровья / Л.В. Абольян, С.В. Новикова // Сеченовский вестник. - № 1(27). – 2017. - С. 41–49.
3. 3. Аверьянова, Н.И. Клеточный молозивный иммунитет (литературный обзор) / Н.И. Аверьянова, С.В. Артеменко // Пермский медицинский журнал - 2006. - Т. 23. - № 3. - С. 135–139.
4. Артеменко, С.В. Влияние питания матерей на иммунные свойства молозива и здоровье ребенка / С.В. Артеменко: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Пермь. – 2007. – 20 с.

5. Андреева, И.К. К вопросу о молозивных тельцах / И.К. Андреева // Казанский медицинский журнал - 2006. - Т. 87. - Вып. 5. - С. 379.
6. Баранов, А.А. Смертность детского населения в России (тенденции, причины и пути снижения) / А.А. Баранов – М.: Изд-во Союза педиатров России, 2009. – 387 с.
7. Бутабаева, Ж.Б. Прогностическая значимость иммунобиологического и микроэлементного состава грудного молока при цитомегаловирусной инфекции в формировании здоровья и способы коррекции / Ж.Б. Бутабаева: Автореф. дис. … канд. мед. наук. - Екатеринбург. – 2006. – 24 с.
8. Воронцов, И.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка / И.М. Воронцов, Е.М.Фатеева. - Спб.: Фолиант, 1998. – 260 с.
9. Дементьева, Ю.Н. Иммунологические аспекты грудного вскармливания / Дементьева Ю.Н. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - № 4. – 2015. – С. 19-24.
10. Душкин, М.И. Макрофаг/пенистая клетка как атрибут воспаления: механизмы образования и функциональная роль / Душкин М.И. // Биохимия. - 2012. - Т. 77. - С. 419-432.
11. Захарова, И.Н. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? / И.Н. Захарова, Е.Б. Мачнева, И.С. Облогина // Медицинский совет. - №19. – 2017. – С. 24-29.
12. Захарова, И.Н. Вопросы вскармливания детей раннего возраста (обзор научно-практического семинара) / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, И.В. Бережная, Н.Г. Сугян // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2018 - №4. – С. 25–31. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180098
13. Каткова, Л. И. Формирование здоровья детей раннего возраста с позиций новых клинико-организационных подходов и управления качеством медицинской помощи / Л. И. Каткова: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Самара, 2008. – 50 с.
14. Киселева, Е.С. Грудное молоко и его компоненты: влияние на иммунитет ребенка / Е.С. Киселева, Ю.А. Мохова // Педиатрия. – 2010. -№ 89 (6). – С. 62–69.
15. Кондратьева, Е.И. Региональные особенности биоэлементного состава и иммунологических факторов грудного молока женщин, проживающих в Томске. Возможности коррекции / Е.И. Кондратьева, Н.А. Барабаш, С.С. Станкевич и др. – Томск. – 2012 – 64 с.
16. Котлуков, В.К. Биологически активные компоненты нативного материнского молока: некоторые иммунологические аспекты / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко, Н.В. Антипова // Педиатрия. 2011. - Т. 90. - № 6 - С. 55–58.
17. Кузьмич, Р.Г. Клиническое акушерство и гинекология животных. 2019. https://studfiles.net/preview/5709862/ Руководство по цитологии. Т. 1–2 М.–Л.: 1965–1966. Світмам. 2019. https://svitmam.ua/community/kormim grudyu/posts/272507
18. Костычева, Е. М. Изменение клеточного состава грудного молока в зависимости от периода лактации и срока хранения / Е. М. Костычева, А. А. Зотин // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). - №3 (60). - 2019. С. 10-17.
19. Мальцева, Л.И. Инфицированность, качественный состав грудного молока и особенности лактации у женщин с хронической урогенитальной инфекцией / Л.И. Мальцева, А.Р. Фаттахова // Медицинский альманах. – 2008. - №5. – С. 52–57.
20. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник. / Под. редакцией профессора И.П. Кондрахина. – М.: КолосС, 2004. – 520 с.
21. Нетребенко, О.К. Питание и развитие иммунитета у детей на разных видах вскармливания / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2005. - №. С. 50–56.

22. Стефанов, С.Б. Ускоренный способ количественного сравнения морфологических признаков / С.Б. Стефанов, Н.С. Кухаренко – Благовещенск: Амурупрпромиздат, 1988. – 27 с.
23. Тренева, М.С. Референтные значения (нормативы) уровней цитокинов молозива и грудного молока в женской популяции / М.С. Тренева, Д.Б. Мунблит, Н.Ю. Иванников и др. // Педиатрия. – 2014. - №93 (3). – С. 41–45.
24. Урсова, Н.И. Значение грудного вскармливания для роста и развития младенца / Н.И. Урсова // Альманах клинической медицины. – 2015. – Ноябрь. - №42. - С. 23–37.
25. Фаттахова, А.Р. Качественный состав грудного молока и особенности лактации у женщин с урогенитальной хламидийной, микоплазменной и герпетической инфекцией / А.Р. Фаттахова: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Казань. – 2007. – 24 с.
26. Хайретдинова, Т.Б. Вскармливание детей первого года жизни: Учеб. пособие / Т.Б. Хайретдинова , А.Р. Хабибулина, Р.Т. Нагуманова.-УФА: ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015. – 72 с.
27. Шипенко, О. Имунные факторы грудного молока / О. Шипенко. - 2015. – Режим доступа: http://www.kormim-grudju.com.ua/imunnye-faktory-grudnogo-moloka/#i-8
28. Agostoni, C. Early nutrition patterns and diseases of adulthood: A plausible link? / C. Agostoni, L. Baselli, M.B. Mazzoni // Eur. J. Intern. Med. - 2013. - V.24. - P. 5– 10.
29. Eidelman, A.I. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk / A.I. Eidelman, R.J. Schanler, M. Johnston, S. Landers, L. Noble, K. Szucs, L. Viehmann // Pediatrics. - 2012. - V.29. - P. 827–841.
30. Anjos, T. Nutrition and neurodevelopment in children: Focus on nutrimenthe project / Anjos T, Altmäe S, Emmett P, Tiemeier H, Closa-Monasterolo R, Luque V, Wiseman S, Pérez-García M, Lattka E, Demmelmair H, et al. // Eur. J. Nutr. - 2013. - V.52. - P. 1825–1842.
31. Barker D.J. Developmental origins of chronic disease / D.J. Barker // Public Health. - 2012. - V.126. – P.185–189.
32. O'Brien, J. Macrophages are crucial for epithelial cell death and adipocyte repopulation during mammary gland involution / O'Brien J, Martinson H, Durand-Rougely C, Schedin P. // Development. - 2012. - V. 139. - P. 269–275.
33. Bode, L. It's alive: microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. / Bode L., McGuire M., Rodriguez JM., Geddes DT., Hassiotou F., Hartmann PE., McGuire MK. // Adv Nutr. – 2014. - Sep, 5(5). - P. 571-573.
34. Cregan, M.D. Identification of nestin-positive putative mammary stem cells in human breast milk / Cregan M.D., Fan Y., Appelbee A., Brown M.L., Klopcic B., Koppen J., et al. // Cell Tissue Res. – 2007. – V. 329. – P. 129-136.
35. Field, CJ. The immunological components of human c юбmilk and their effect on immune development in infants / CJ. Field // J Nutr. - 2005. - V.135. - P. 1-4.
36. Hassiotou, F. Cells in human milk: State of the science / F. Hassiotou, D.T. Geddes, Hartmann P.E. // Journal of Human Lactation - 2013 - 29(2) – P. 171-182.
37. Hassiotou, F. Immune cell–mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding / F. Hassiotou, D.T. Geddes // Adv. Nutr. - 2015. - V.6. - №3. - P. 267–275.
38. Hassiotou, F. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential / Hassiotou F., Beltran A., Chetwynd E., Stuebe A.M., Twigger A.J., Metzger P., et al. // Stem Cells. – 2012 - 30 (10). – P. 2164–2174. https ://doi.org/ 10.1002/stem.1188.

39. Goldblum, R.M. Human milk banking. II. Relative stability of immunologic factors in stored colostrum / Goldblum R.M., Goldman A.S., Garza C. et al. // Acta Paediat Scand. – 1982 - 71: 1. - P- 143–144.
40. Kakulas, F. Protective cells in breast milk: for the infant and the mother? / Kakulas F. // SPLASH! milk science update. - 2013. - № 1. - Режим доступа: http://cdrf.org/wp-content/uploads/2013/04/April-2013-SPLASH.pdf
41. Kramer, M.S. Breastfeeding and child cognitive development: New evidence from a large randomized trial / M.S. Kramer, F. Aboud, E. Mironova et al. //Arch. Gen. Psychiatry. - 2008. - V.65. - P.578–584.
42. Martín, R. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics / R. Martín, S. Langa, C. Reviriego et al. // Trends Food Sci. Technol. - 2004. - V.15. - P. 121–127.
43. Newman, J. How Breast Milk Protects Newborns / J. Newman // Kellymom. 2011. - ежим доступа: https://kellymom.com/pregnancy/bfprep/how_breastmilk_protects_newborns/
44. Oddy, WH. The impact of breast milk on infant and child health / WH. Oddy // Breastfeed Rev. - 2002. - V.10. - P. 5–18.
45. Pichiri, G. Human breast milk stem cells: a new challenge for perinatologists / Pichiri G., Lanzano D., Piras M., Dessì A., Reali A., Puddu M., et al. // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. – 2016 - 5(1) – P. 5-12.
46. Twigger, A.-J. Gene expression in breastmilk cells is associated with maternal and infant characteristics / A.-J. Twigger // Sci. Rep. – 2015.- V.5. – P. 129-133.
47. Verduci, E. Epigenetic Effects of Human Breast Milk / Verduci E., Banderali G., Barberi S., Radaelli G., Lops A., Betti F., Riva E., Giovannini M. // Nutrients. - 2014.- V.6.- P.1711-1724.
48. Witkowska-Zimny, M. Cells of human breast milk / M. Witkowska-Zimny, E. Kaminska-El-Hassan // Cell Mol Biol Lett. - 2017 - V. 13. – P. 22-33.
49. World Health Organization. Long-Term Effects of Breastfeeding: A Systematic Review. WHO: Geneva, Switzerland. - 2013.- Режим доступа: http://www.who.int/maternal.childadolescent

МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ КЛЕТОЧНОСТИ КОСТНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПРИ ПОМОЩИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В СРАВНЕНИИ С ДАННЫМИ ТРЕПАНОБИОПСИИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

Проектная команда: Кривенцова Н.А.

ВВЕДЕНИЕ

Случаев заболеваний системы крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм среди детского населения с каждым годом становится все меньше, однако эта цифра все еще высока. В 2020 году данные заболевания встречались с частотой 897 случаев на 100 000 детей в возрастной группе от 0 до 14 лет, 683 случая на 100 000 детей в возрасте от 15 до 17 лет. [1] Во многих случаях для установления гематологического заболевания необходимо выполнения трепанобиопсии костного мозга (КМ) – взятие образца губчатой кости вместе с участком костного мозга для гистологической верификации диагноза [5]. Взятие материала в педиатрической практике проводится из области гребней подвздошных костей с обеих сторон. У детей данная процедура всегда выполняется с применением анестезиологического пособия. Метод носит инвазивный характер, в ходе трепанобиопсии или вследствие ее проведения могут возникнуть нежелательные явления, такие как кровотечения, формирования гематом, транзиторный парез нерва, перелом биопсийной иглы [4; 10].

Одна из основных гистологических характеристик костного мозга – клеточность. Клеточность – это соотношение клеток гемопоэза к клеткам жировой ткани в образце костного мозга. Например, одним из состояний, для которого характерна аплазия костного мозга, устанавливающаяся при помощи трепанобиопсии, является апластическая анемия (АА). Для АА характерна очень низкая клеточность костного мозга.[3] Разработка метода, который позволит неинвазивно оценить данный показатель, позволит сократить количество выполняемых трепанобиопсий.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из методов, который позволяет неинвазивно оценить количество жира в структуре органа или ткани, что в свою очередь может быть косвенной оценкой клеточности КМ. [2] Первоначально методика оценки фракции жира (ФЖ) применялась для оценки жировой болезни печени, однако затем стала активно использоваться в измерении жира в костном мозге [8]. Существуют множественные работы по оценке ФЖ в костном мозга у взрослых при различных заболеваниях, таких как множественная миелома, остеопороз, метастатическое поражение костей [6; 7]. Однако немногие исследователи подтверждали данные МРТ при помощи гистологической верификации. Работы, посвященные изучению детской популяции, единичны [9].

Целью данного проекта является отработка методики неинвазивной оценки состояния костного мозга при помощи МРТ в сравнении с данными трепанобиопсии у детей.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Для достижения поставленной цели был выбран наиболее быстрый и информативный метод оценки фракции жира – метод Диксона. Молекулы воды и жира при помощи данного метода можно детектировать отдельно на основании их различного химического сдвига. Затем происходит автоматических расчет фракции жира костного мозга, который является показателем обратным клеточности костного мозга.

Исследование было одобрено Комитетом по этике ФНКЦ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование зарегистрировано в международной базе данных клинических исследований: NCT04761965 «Quantitative MRI of Bone Marrow Fat Fraction in Patients With Trepanobiopsy». Исследование финансировалось в рамках гранта Российского научного фонда № 22-25-00553 «Новые МРТ технологии в исследовании тканевых характеристик костного мозга при апластической анемии: возможности контроля эффективности терапии и сравнение с результатами гистопатоморфологии».

Исследование выполнен на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» с использованием МР-томографа Philips Achieva dStream 3T (Philips Healthcare, Best, the Netherlands) с 32-ми канальной приемной брюшной катушкой FlexCoverage. МР-протокол включал изображения с использованием последовательности mDixon-quant, выполненные в коронарной плоскости с захватом костей таза и поясничного отдела позвоночника. Область интереса для измерения ФЖ располагалась в телах подвздошных костей с обеих сторон и телах поясничных позвонков L4 и L5. Подвздошные кости были выбраны потому, что взятие образцов костного мозга при трепанобиопсии проводится из гребней подвздошных костей, а позвонки являются местом активного кроветворения, однако недоступны для биопсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка фракции жира в костном мозге при помощи МРТ может стать перспективной методикой неинвазивной диагностики гематологических заболеваний, требующих проведения трепанобиопсии костного мозга у детей.

Комплексный подход к оценке костного мозга при помощи неинвазивных методов позволит повысить качество диагностики гематологических нарушений, снизит необходимость выполнения болезненных процедур для пациентов и позволит создать новые критерии наблюдения за пациентами после окончания лечения.

В 2023 году было получено решение о выдаче патента на изобретение: «Способ определения аплазии костного мозга методом количественной оценки жира».

В дальнейшем планируется расширение данного исследования за счет других гематологических заболеваний не только у детей, но и у взрослых, вследствие применения других последовательностей МРТ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Здравоохранение в России. 2021 / ред. И.Н. Шаповал, С.Ю. Никитина. – М: Стат.сб./ Росстат., 2021. – 171 с.
2. Кривенцова Н.А. МР-биомаркер изменений костного мозга у детей с острым лимфобластным лейкозом / Н.А. Кривенцова, Д.А. Куприянов, П.Е. Меньшиков, Г.В. Терещенко // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2020. – Т. 10. – № 4. – С. 159-168.

3. Кривенцова Н.А. Оценка клеточности костного мозга методом магнитно-резонансной томографии при апластической анемии у детей / Н.А. Кривенцова, Г.В. Терещенко // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 73-77.
4. Криволапов А.Г. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга / А.Г. Криволапов // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т. 7. – № 3. – С. 290-295.
5. Криволапов Ю.А. Биопсии костного мозга: научно-практическое издание / Ю.А. Криволапов. – М.: Практическая медицина, 2014. – 528 с.
6. Bray T.J.P. Diagnostic utility of whole body Dixon MRI in multiple myeloma: A multi-reader study / T.J.P. Bray, S. Singh, A. Latifoltojar, K. Rajesparan, F. Rahman, P. Narayanan, S. Naaseri, A. Lopes, A. Bainbridge, S. Punwani, M.A. Hall-Craggs // PloS One. – 2017. – Т. 12. – Diagnostic utility of whole body Dixon MRI in multiple myeloma. – № 7. – С. e0180562.
7. Cordes C. MR-Based Assessment of Bone Marrow Fat in Osteoporosis, Diabetes, and Obesity. / C. Cordes, T. Baum, M. Dieckmeyer, S. Ruschke, M.N. Diefenbach, H. Hauner, J.S. Kirschke, D.C. Karampinos // Frontiers in endocrinology. – 2016. – Т. 7. – С. 74.
8. Karampinos D.C. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow / D.C. Karampinos, S. Ruschke, M. Dieckmeyer, M. Diefenbach, D. Franz, A.S. Gersing, R. Krug, T. Baum // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2018. – Т. 47. – № 2. – С. 332-353.
9. Samet J.D. Quantitative magnetic resonance imaging for determining bone marrow fat fraction at 1.5 T and 3.0 T: a technique to noninvasively assess cellularity and potential malignancy of the bone marrow / J.D. Samet, J. Deng, K. Schafernak, N.C. Arva, X. Lin, J. Peevey, L.M. Fayad // Pediatric Radiology. – 2021. – Т. 51. – № 1. – С. 94-102.
10. Bukharov A.V. Minimally invasive biopsy of bone tumors: technical aspects / A.V. Bukharov, A.L. Karasev, V.Yu. Karpenko, V.A. Derzhavin, M.A. Zakharova // Onkologiya. Zhurnal imeni P.A.Gertsena. – 2018. – Т. 7. – Minimally invasive biopsy of bone tumors. – № 4. – С. 52.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Лаптиева А.Ю.[1], Андреев А.А.[2]

1. Ассистент;
2. Доктор медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний больные с дисфункцией печени составляют половину пациентов хирургического и терапевтического профиля. В большинстве случаев печеночная дисфункция связана с оперативными вмешательствами как на самой печени, так и на других органах брюшной полости, встречается у каждого второго оперированного пациента и является результатом острой и хронической печеночной недостаточности. В настоящее время оперативные вмешательства на печени и желчевыводящих путях (ЖВП) являются эффективным способом лечения кист и паразитических заболеваний печени, травм, сопровождающихся разрывом органа, доброкачественных новообразований. В частности, достаточно часто резекции используют и при опухолевом поражении печени, в основном метастатического характера. Больные с различными заболеваниями печени составляют треть пациентов хирургического профиля. С повышением резектабельности, ежегодно увеличивается риск развития послеоперационных осложнений. На сегодняшний день послеоперационная печеночная недостаточность встречается у хирургических больных в 42-60% наблюдений. Несмотря на совершенствование хирургических технологий, активное внедрение современной аппаратуры и накопление опыта, оперативные вмешательства в гепатобилиарной зоне по-прежнему остаются в группе высокого риска. Причиной смерти больных после расширенной гемигепатэктомии в 56-77% случаев является пострезекционная острая печеночная недостаточность (ОПН), развивающаяся в послеоперационном периоде. Риск развития ОПН обусловлен несколькими факторами. Прежде всего это функциональная недостаточность остающегося объема паренхимы печени, часто обусловленная исходными дистрофическими или цирротическими изменениями. Вторым, не менее важным фактором риска является гипоксия, которая может носить циркуляторный (вследствие ишемии при пережатии гепатодуоденальной связки – прием Прингла), гемический (вследствие массивной кровопотери) или смешанный характер. Скорость восстановления анатомической и функциональной активности печени, выживаемость больных напрямую связаны с регенераторным потенциалом данного органа. Часто при необходимости выполнения обширных резекций, когда объем остающейся паренхимы мал или его функциональный резерв недостаточен, выполняют двухэтапные резекции. Несмотря на это, у пациентов с сопутствующей патологией невозможно исключить развитие пострезекционной печеночной недостаточности. Наличие недостаточного регенераторного потенциала, а также ремоделирование оставшейся части

печени, приводят к развитию осложнений и в отдаленном послеоперационном периоде с исходом в хроническую печеночную недостаточность (ХПН).

Кроме того, настоящее время следует отметить неуклонный рост числа пациентов с хроническими заболеваниям и печени, характеризующиеся длительно и вялотекущими нарушениями функции печени, которые могут в дальнейшем как полностью компенсироваться, приводить к дисфункции печени или прогрессировать вплоть до развития комы.

С клинических позиций печеночную недостаточность можно рассматривать как синдром, который развивается в результате острого или хронического снижения массы функционирующих клеток печени ниже критического уровня. Причиной этого могут быть оперативные вмешательства, массивный некроз гепатоцитов вследствие токсического, вирусного или ишемического повреждения, а также какая-либо ситуация, вызвавшая обострение существующего хронического заболевания печени у пациентов с ранее скомпроментированными и ограниченными функциональными резервами органа. В последнем случае развивается острая декомпенсация хронического заболевания печени. В результате в различной степени повреждаются основные функции, в особенности функции детоксикации, синтетическая и механизмы регуляции метаболических процессов.

Важно подчеркнуть, что эти нарушения будут поддерживать существование друг друга. По современным представлениям, патогенез печеночной недостаточности связан с накоплением в организме больного токсических продуктов метаболизма, представленных водорастворимыми и гидрофобными веществами. При этом в настоящий момент ведущую роль отводят гидрофобным продуктам, которые циркулируют в крови в виде комплексов с альбумином. К ним относят несвязанный билирубин, желчные кислоты, жирные кислоты со средней длиной цепи, бензодиазепины, триптофан. Указанные альбуминсвязанные токсины являются ведущими в развитии и сохранении дисфункции органов, наблюдаемой при формировании печеночной недостаточности. Нормально функционирующий гепатоцит захватывает у молекулы альбумина связанные с ним токсические вещества, с последующим превращением в водорастворимую фракцию, которая может быть выведена почками или желчью. При нарушении функции гепатоцитов происходит накопление в крови как водорастворимых (аммиак), так и альбуминсвязанных веществ, обуславливающих проявление симптомокомплекса печеночной недостаточности. Более того, увеличение количества накапливаемых токсических веществ вызывает дисфункцию оставшихся гепатоцитов и препятствует регенерации поврежденных печеночных клеток. Порочный круг замыкается. Таким образом, дисбаланс между физиологическими потребностями организма и функциональными возможностями поврежденной печени приводит к основным угрожающим жизни осложнениям печеночной недостаточности: желтухе, нарушениям гемодинамики, асциту, почечной недостаточности, кровотечениям, коме, сепсису.

Летальность при развитии ОПН достигает 59%, хронической – 82%, стоимость комплексного лечения данной категории больных очень высока и определяется значительными расходами на растворы белков, трансфузионные среды, экстракорпоральные методы детоксикации, антибактериальные препараты, трудозатраты медицинского персонала.

На сегодняшний день методы профилактики развития ОПН можно условно разделить на две группы. К основным методам относится комплексная предоперационная оценка функциональных резервов печени и прецизионный подход к рациональному выбору объема операции; применение кровесберегающих методик на интраоперационном этапе. Дополнительные методы можно условно разделить на общие и специфические. К первым относится тщательная предоперационная подготовка, включающая максимально возможное устранение нутритивной недостаточности, сердечно-сосудистых расстройств, компенсацию нарушений в системе гемостаза. Специфическим методом профилактики ОПН можно считать

выбор компонентов интра- и послеоперационной интенсивной терапии с максимальными гепатопротекторными свойствами. В целях профилактики и лечения ОПН в схеме инфузионной терапии широко применяют различные препараты, обладающие гепатопротекторными свойствами.

В целях профилактики и лечения печеночной недостаточности в пред- и послеоперационной инфузионной терапии широко используют различные гепатопротекторные препараты, в состав которых входит, в том числе, витамин В12 (цианокобаламин) и адеметионин. Применение витамина В12 приводит к устранению гипоксии, сопровождается повышением резистентности гепатоцитов, ускорением регенераторных процессов в паренхиме печени и улучшением ее детоксикационной функции. Активная форма витамина – метилкобаламин – необходима для полноценного функционирования фолатного цикла, синтеза метионина из гомоцистеина, метилирования ДНК, активации экспрессии факторов роста, что является обоснованием применения в комплексной терапии пострезекционной печеночной недостаточности. Другим часто применяемым препаратом является адеметионин, который является производным серосодержащей аминокислоты – метионина. Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях. Участвует в синтезе фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов. Адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима А (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки). Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. Опосредованно участвует в стимуляции регенерации и пролиферации клеток печени. Адеметионин нормализует синтез эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах, что повышает текучесть и поляризацию мембран. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящие пути.

Однако на сегодняшний день основные существующие способы профилактики печеночной дисфункции в пред- и послеоперационном периоде, позволяющие активировать пролиферацию гепатоцитов, обладают низкой эффективностью. Согласно литературным данным, не существует способов интраоперационного влияния на репаративный потенциал печени.

Таким образом, на современном этапе развития медицины, поиск новых методов направленных на интраоперационную активацию репаративной регенерации печени остается актуальной задачей, решение которой должно позволить сократить сроки восстановления печеночной ткани, снизить риск развития послеоперационной печеночной дисфункции, значительно снизить летальность пациентов после оперативных вмешательств на печени и желчевыводящих путях.

Цель – улучшение результатов лечения и профилактики печеночной дисфункции после операций на печени и ЖВП, путем разработки и внедрения нового метода потенцирования процессов метилирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны способ внутрипеченочного введения цианокобламина (патент RU 2720451) и устройство для его осуществления (патент на полезную модель 209244 U1), способ комбинированного применения цианокобламина и адеметионина, устройство для его реализации (патент RU 206774).

В эксперименте установлено, что внутрипеченочное введение цианокобаламина ускоряет восстановление массы печени на 15,17%, снижает окислительный стресс в 1,3 раза, повышает концентрацию факторов роста 2,1 раза, индекс пролиферации в 7,8 раза, по сравнению с контрольной группой (p <0,05). Внутрипеченочное введение адеметионина достоверно снижает пролиферативную активность в 1,2 раза, способствует развитию фиброзных изменений. Внутрипеченочное введение цианокобаламина с внутрибрюшинным введением адеметионина ускоряет восстановление массы печени на 12,04%, способствует нормализации всех биохимических показателей и купированию окислительного стресса, повышает концентрацию факторов роста в 1,3 раза, индекс пролиферации в 6,4 раза, по сравнению с контрольной группой (p <0,05). Внутрибрюшинное введение цианокобаламина и адеметионина ускоряет восстановление массы печени на 6,48%, снижает окислительный стресс в 1,3 раза, повышает концентрацию факторов роста в 1,06 раза, индекс пролиферации в 4,2 раза, в сравнении с контрольной группой.

В клинических условиях внутривенное введение цианокобаламина и адеметионина у пациентов после лапароскопической холецистэктомии способствует нормализации показателей синдрома холестаза (ЩФ, ГГТП, общий билирубин), печеночно-клеточной недостаточности (креатинин, мочевина, холестерин) и воспаления (лейкоцитоз, СОЭ) у всех пациентов. В контрольной группе достоверной нормализации биохимических показателей в исследуемые сроки не отмечено. Также в клинических условиях внутривенное введение цианокобаламина и адеметионина у пациентов после лапароскопической холецистэктомии способствует снижению показателей цитолиза (АСАТ, АЛАТ, ЛДГ) в 2,5-3,9 раза, печеночно-клеточной недостаточности (общий белок, альбумин) в 1,1-1,4 раза. В контрольной группе снижение биохимических показателей было статистически незначимым.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Альперович Б.И. [и др.]. Хирургия печени и желчных путей // Томск: Сиб. гос. мед. ун-т. – 1997. – С. 605. [Al'perovich B.I. [i dr.]. Khirurgiya pecheni i zhelchnykh putey // Tomsk: Sib. gos. med. un-t. – 1997. – S. 605. (in Russ.)]
2. Антухевич Е.И., Жуковский Е.Р. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на регенерацию ткани печени при резекции // Аллея науки. – 2017. – № 7. – С. 42-45. [Antukhevich E.I., Zhukovskiy E.R. Vliyanie nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya na regeneratsiyu tkani pecheni pri rezektsii // Alleya nauki. – 2017. – № 7. – S. 42-45. (in Russ.)]
3. Арешидзе Д.А. [и др.]. Особенности пролиферативной активности в печени крыс разного возраста при регенерации // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. – 2012. – № 2. – С. 5-10. [Areshidze D.A. [i dr.]. Osobennosti proliferativnoy aktivnosti v pecheni krys raznogo vozrasta pri regeneratsii // Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki. – 2012. – № 2. – S. 5-10. (in Russ.)]
4. Асташов В.Л., Солонцова Е.Н. Оценка интраоперационной кровопотери и послеоперационной печеночной недостаточности после резекции печени с применением высоких тнхнологий // Высокотехнологическая медицина. – 2014. – Т. 1. – № 1. – С. 29-34. [Astashov V.L., Solontsova E.N. Otsenka intraoperatsionnoy krovopoteri i posleoperatsionnoy pechenochnoy nedostatochnosti posle rezektsii pecheni s primeneniem vysokikh tnkhnologiy // Vysokotekhnologicheskaya meditsina. – 2014. – T. 1. – № 1. – S. 29-34. (in Russ.)]

5. Ахмедов С.М. [и др.]. Обширные резекции печени при осложнениях местнораспространенного рака печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19. – № 4. – С. 26-31. [Akhmedov S.M. [i dr.]. Obshirnye rezektsii pecheni pri oslozhneniyakh mestnorasprostranennogo raka pecheni // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – 2014. – T. 19. – № 4. – S. 26-31. (in Russ.)]
6. Барская Л.О. [и др.]. Ранние морфофункциональные изменения печени после обширной резекции // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 70-77. [Barskaya L.O. [i dr.]. Rannie morfofunktsional'nye izmeneniya pecheni posle obshirnoy rezektsii // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – 2013. – T. 18. – № 1. – S. 70-77. (in Russ.)]
7. Василенко С.А., Мустафаева Э.Ш. Синусоидальные клетки печени как компаненты регенераторного потенциала печени // Синергия Наук. – 2017. – Т. 1. – № 18. – С. 1118-1125. [Vasilenko S.A., Mustafaeva E.Sh. Sinusoidal'nye kletki pecheni kak kompanenty regeneratornogo potentsiala pecheni // Sinergiya Nauk. – 2017. – T. 1. – № 18. – S. 1118-1125. (in Russ.)]
8. Веронский Г.И. О методах резекции печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11. – № 1. – С. 85-88. [Veronskiy G.I. O metodakh rezektsii pecheni // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – 2006. – T. 11. – № 1. – S. 85-88. (in Russ.)]
9. Вишневский В.А., [и др.]. Анатомические сегментарные резекции при метастазах колоректального рака в печень // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15. – № 3. – С. 48-57. [Vishnevskiy V.A., [i dr.]. Anatomicheskie segmentarnye rezektsii pri metastazakh kolorektal'nogo raka v pechen' // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – 2010. – T. 15. – № 3. – S. 48-57. (in Russ.)]
10. Вишневский В.А. [и др.]. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, факторов риска, профилактики и лечения // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 3 (22). – С. 172-182. [Vishnevskiy V.A. [i dr.]. Postrezektsionnaya pechenochnaya nedostatochnost': sovremennye problemy opredeleniya, epidemiologii, patogeneza, faktorov riska, profilaktiki i lecheniya // Ukrainskiy zhurnal khirurgii. – 2013. – № 3 (22). – S. 172-182. (in Russ.)]
11. Газизов И.М. [и др.]. Изменения микроструктуры печени после частичной гепатэктомии у крыс // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. 101-105. [Gazizov I.M. [i dr.]. Izmeneniya mikrostruktury pecheni posle chastichnoy gepatektomii u krys // Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. – 2013. – T. 8. – № 3. – S. 101-105. (in Russ.)]
12. Гайворонская В.В. [и др.]. Влияние бемитила, этомерзола и яктона на процессы регенерации печени после частичной гепатэктомии // Биомедицина. – 2013. – Т. 1. – № 1. – С. 16-21. [Gayvoronskaya V.V. [i dr.]. Vliyanie bemitila, etomerzola i yaktona na protsessy regeneratsii pecheni posle chastichnoy gepatektomii // Biomeditsina. – 2013. – T. 1. – № 1. – S. 16-21. (in Russ.)]
13. Гальперин Э.И. Раннее восстановление функции и усиление регенерации печени и некоторых других органов (экспериментальное исследование // Анналы хирургической гепатологии. 2006. – Т. 11. – № 1. – С. 11-23. [Gal'perin E.I. Rannee vosstanovlenie funktsii i usilenie regeneratsii pecheni i nekotorykh drugikh organov (eksperimental'noe issledovanie // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2006. – T. 11. – № 1. – S. 11-23. (in Russ.)]
14. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение // Российский журнал гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII. – № 6. – С. 14-21. [Garbuzenko D.V. Mekhanizmy kompensatsii struktury i funktsii pecheni pri ee povrezhdenii i ikh prakticheskoe znachenie // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2008. – T. XVIII. – № 6. – S. 14-21. (in Russ.)]

15. Даминова Н.М., Курбонов К.М. Экономные и атипичные резекции печени при очаговых заболеваниях // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2007. – № 2. – С. 82-86. [Daminova N.M., Kurbonov K.M. Ekonomnye i atipichnye rezektsii pecheni pri ochagovykh zabolevaniyakh // Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadzhikistan. Otdelenie biologicheskikh i meditsinskikh nauk. – 2007. – № 2. – S. 82-86. (in Russ.)]
16. Дзидзава И.И., Слободяник А.В., Ионцев В.И. Осложнения после обширных резекций печени // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 3 (51). – С. 261-266. [Dzidzava I.I., Slobodyanik A.V., Iontsev V.I. Oslozhneniya posle obshirnykh rezektsiy pecheni // Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. – 2015. – № 3 (51). – S. 261-266. (in Russ.)]
17. Дударев В.А., Фокин Д.В. Экспериментально морфологическое обоснование стимуляции регенерации печени // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 8-3. – С. 112-113. [Dudarev V.A., Fokin D.V. Eksperimental'no morfologicheskoe obosnovanie stimulyatsii regeneratsii pecheni // Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. – 2014. – № 8-3. – S. 112-113. (in Russ.)]
18. Ельчанинов А.В. [и др.]. Регенерация печени млекопитающих // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 4. – С. 57-61. [El'chaninov A.V. [i dr.]. Regeneratsiya pecheni mlekopitayushchikh // Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya. – 2012. – № 4. – S. 57-61. (in Russ.)]
19. Ельчанинов А.В., Большакова Г.Б. Пролиферация и клеточная гибель гепатоцитов регенерирующей печени плодов крыс // Цитология. – 2012. – Т. 54. – № 4. – С. 313-317. [El'chaninov A.V., Bol'shakova G.B. Proliferatsiya i kletochnaya gibel' gepatotsitov regeneriruyushchey pecheni plodov krys // Tsitologiya. – 2012. – T. 54. – № 4. – S. 313-317. (in Russ.)]
20. Ельчанинов А.В. [и др.]. Роль макрофагов в регенерации печени после субтотальной резекции у крыс // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20. – № 4. – С. 176-181. [El'chaninov A.V. [i dr.]. Rol' makrofagov v regeneratsii pecheni posle subtotal'noy rezektsii u krys // Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny. – 2017. – T. 20. – № 4. – S. 176-181. (in Russ.)]
21. Журавлев В.А., Русинов В.М. Показания к радикальным операциям у больных с очаговыми поражениями печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15. – № 4. – С. 82-89. [Zhuravlev V.A., Rusinov V.M. Pokazaniya k radikal'nym operatsiyam u bol'nykh s ochagovymi porazheniyami pecheni // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – 2010. – T. 15. – № 4. – S. 82-89. (in Russ.)]
22. Искра А.И., Лепехова С.А. Перспектива использования биотехнологий для коррекции печеночной недостаточности // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 1 (95). – С. 112-119. [Iskra A.I., Lepekhova S.A. Perspektiva ispol'zovaniya biotekhnologiy dlya korrektsii pechenochnoy nedostatochnosti // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. – 2014. – № 1 (95). – S. 112-119. (in Russ.)]
23. Киселева Е.А., Цветикова Л.Н., Андреев А.А. Пострезекционная регенерация печени // Вестник Воронежского института высоких технологий. – 2016. – № 2 (17). – С.

8-12. [Kiseleva E.A., Tsvetikova L.N., Andreev A.A. Postrezektsionnaya regeneratsiya pecheni // Vestnik Voronezhskogo instituta vysokikh tekhnologiy. – 2016. – № 2 (17). – S. 8-12. (in Russ.)]
24. Кокудо Н., Кавагучи И. Резекция печени при метастатических опухолях // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17. – № 3. – С. 40-44. [Kokudo N., Kavaguchi I. Rezektsiya pecheni pri metastaticheskikh opukholyakh // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – 2012. – T. 17. – № 3. – S. 40-44. (in Russ.)]
25. Колесник И.М., Лазаренко В.А., Покровский М.В. Оценка влияния фармакологического прекондиционорования рекомбинантным эритропоэтином на состояние резецированной печени в эксперименте // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2015. – № 2. – С. 74-78. [Kolesnik I.M., Lazarenko V.A., Pokrovskiy M.V. Otsenka vliyaniya farmakologicheskogo prekonditsionorovaniya rekombinantnym eritropoetinom na sostoyanie rezetsirovannoy pecheni v eksperimente // Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik Chelovek i ego zdorov'e. – 2015. – № 2. – S. 74-78. (in Russ.)]
26. Косых А.А. [и др.]. Регенерационная терапия: экспериментальное обоснование // Вятский медицинский вестник. – 2003. – № 4. – С. 60-65. [Kosykh A.A. [i dr.]. Regeneratsionnaya terapiya: eksperimental'noe obosnovanie // Vyatskiy meditsinskiy vestnik. – 2003. – № 4. – S. 60-65. (in Russ.)]
27. Косых А.А. Роль клеточных и межклеточных взаимодействий в механизмах регенерации печени // Вятский медицинский вестник. – 2006. – № 1. – С. 79-86. [Kosykh A.A. Rol' kletochnykh i mezhkletochnykh vzaimodeystviy v mekhanizmakh regeneratsii pecheni // Vyatskiy meditsinskiy vestnik. – 2006. – № 1. – S. 79-86. (in Russ.)]
28. Корнилов Н.Г. [и др.]. Обширные резекции печени (экспериментальное обоснование и клинический опыт) // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13. – № 1. – С. 47-50. [Kornilov N.G. [i dr.]. Obshirnye rezektsii pecheni (eksperimental'noe obosnovanie i klinicheskiy opyt) // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – 2008. – T. 13. – № 1. – S. 47-50. (in Russ.)]
29. Котельникова Л.П., Китаева И.Е., Будянская И.М. Резекции печени у больных с очаговыми заболеваниями на фоне диффузных поражений // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 75-78. [Kotel'nikova L.P., Kitaeva I.E., Budyanskaya I.M. Rezektsii pecheni u bol'nykh s ochagovymi zabolevaniyami na fone diffuznykh porazheniy // Meditsinskiy al'manakh. – 2011. – № 2. – S. 75-78. (in Russ.)]
30. Кротова О.А., Гранов Д.А., Руткин И.О. Синдром «Недостаточного размера печени» после резекции и трансплантации фрагмента печени // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – Т. 171. – № 3. – С. 113-116. [Krotova O.A., Granov D.A., Rutkin I.O. Sindrom «Nedostatochnogo razmera pecheni» posle rezektsii i transplantatsii fragmenta pecheni // Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. – 2012. – T. 171. – № 3. – S. 113-116. (in Russ.)]
31. Леонов С.Д., Панченков Д.Н. [и др.]. Биоимпедансный анализ паренхимы печени при ее обширной резекции в эксперименте // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19. – № 1. – С. 55-59 [Leonov S.D., Panchenkov D.N. [i dr.]. Bioimpendansnyy analiz parenkhimy pecheni pri ee obshirnoy rezektsii v eksperimente // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – 2014. – T. 19. – № 1. – S. 55-59 (in Russ.)]
32. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Искра А.И. Роль фактора роста гепатоцитов в регенерации печени // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-1. – С. 187-192. [Lepekhova S.A., Apartsin K.A., Iskra A.I. Rol' faktora rosta gepatotsitov v regeneratsii pecheni // Fundamental'nye issledovaniya. – 2014. – № 7-1. – S. 187-192. (in Russ.)]

33. Лепехова С.А. [и др.]. Влияние однократного введения экзогенного фактора роста гепатоцитов на показатель неспецифической резистентности в условиях пострезекционного повреждения печени // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – № 1 (107). – С. 49-55. [Lepekhova S.A. [i dr.]. Vliyanie odnokratnogo vvedeniya ekzogennogo faktora rosta gepatotsitov na pokazatel' nespetsificheskoy rezistentnosti v usloviyakh postrezektsionnogo povrezhdeniya pecheni // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. – 2016. – № 1 (107). – S. 49-55. (in Russ.)]
34. Лызиков А.Н., Скуратов А.Г., Осипов Б.Б. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 1 (43). – С. 4-9. [Lyzikov A.N., Skuratov A.G., Osipov B.B. Mekhanizmy regeneratsii pecheni v norme i pri patologii // Problemy zdorov'ya i ekologii. – 2015. – № 1 (43). – S. 4-9. (in Russ.)]
35. А. Н. Лызиков, Скуратов А. Г., Осипов Б. Б. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии // Гомельский государственный медицинский университет. – 2015. – С. 4-5. [A. N. Lyzikov, Skuratov A. G., Osipov B. B. Mekhanizmy regeneratsii pecheni v norme i pri patologii // Gomel'skiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. – 2015. – S. 4-5. (in Russ.)]
36. Люндуп А.В. [и др.]. Стволовые / прогениторные клетки печени и костного мозга как регуляторы восстановительной регенерации поврежденной печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 100-107. [Lyundup A.V. [i dr.]. Stvolovye / progenitornye kletki pecheni i kostnogo mozga kak regulyatory vosstanovitel'noy regeneratsii povrezhdennoy pecheni // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. – 2010. – T. 12. – № 2. – S. 100-107. (in Russ.)]
37. Мадаминов А.А., Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д. Изучение регенеративного процесса печени на модели гепатектомии у крыс на фоне иммуномодулирующего воздеыствия ербисолом // Журнал теоретическоы и клиническоы медицины. – 2015. – № 2. – С. 9-16 [Madaminov A.A., Mirzakulov A.G., Urazmetova M.D. Izuchenie regenerativnogo protsessa pecheni na modeli gepatektomii u krys na fone immunomoduliruyushchego vozdeystviya erbisolom // Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny. – 2015. – № 2. – S. 9-16 (in Russ.)]
38. Мадаминов А.А., Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д. Изучение регенеративного процесса печени на модели гепатэктомии у крыс на фоне иммуномодулирующего воздействия эрбисолом // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – № 2. – С. 9-16. [Madaminov A.A., Mirzakulov A.G., Urazmetova M.D. Izuchenie regenerativnogo protsessa pecheni na modeli gepatektomii u krys na fone immunomoduliruyushchego vozdeystviya erbisolom // Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny. – 2015. – № 2. – S. 9-16. (in Russ.)]
39. Могилевец Э.В., Гарелик П.В., Батвинков Н.И. Методы стимуляции регенерации при циррозе печени // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21. – № 3. – С. 103-109. [Mogilevets E.V., Garelik P.V., Batvinkov N.I. Metody stimulyatsii regeneratsii pri tsirroze pecheni // Novosti khirurgii. – 2013. – T. 21. – № 3. – S. 103-109. (in Russ.)]
40. Мустафин А.Х. [и др.]. Морфологические изменения печени после ее резекции и введение биоматериала аллоплант // Морфологические ведомости. – 2008. – Т. 1. – № 3-4. – С. 58-61. [Mustafin A.Kh. [i dr.]. Morfologicheskie izmeneniya pecheni posle ee rezektsii i vvedenie biomateriala alloplant // Morfologicheskie vedomosti. – 2008. – T. 1. – № 3-4. – S. 58-61. (in Russ.)]

41. Мустафин А.Х., [и др.]. К вопросу о резекции печени // Креативная хирургия и онкология. – 2013. – № 1-2. – С. 21-26. [Mustafin A.Kh., [i dr.]. K voprosu o rezektsii pecheni // Kreativnaya khirurgiya i onkologiya. – 2013. – № 1-2. – S. 21-26. (in Russ.)]
42. Назыров Ф.Г. [и др.]. Результаты резекционных вмешательств на печени на фоне хронической диффузной гепатологии // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. 8. – № 2 (27). – С. 142-150. [Nazyrov F.G. [i dr.]. Rezul'taty rezektsionnykh vmeshatel'stv na pecheni na fone khronicheskoy diffuznoy gepatologii // Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. – 2015. – T. 8. – № 2 (27). – S. 142-150. (in Russ.)]
43. Новрузбеков М.С. [и др.] Прогностические критерии печеночной недостаточности после резекции печени при ее очаговом поражении // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14. – № 1. – С. 41-48. [Novruzbekov M.S. [i dr.] Prognosticheskie kriterii pechenochnoy nedostatochnosti posle rezektsii pecheni pri ee ochagovom porazhenii // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – 2009. – T. 14. – № 1. – S. 41-48. (in Russ.)]
44. Оболенская М.Ю. Сигнальные молекулы в регенерирующей печени // Biopolymers and Cell. – 1998. – Т. 14. – № 3. – С. 210-222. [Obolenskaya M.Yu. Signal'nye molekuly v regeneriruyushchey pecheni // Biopolymers and Cell. – 1998. – T. 14. – № 3. – S. 210-222. (in Russ.)]
45. Перескоков С.В. [и др.]. Хирургия печени: от истоков развития до современных возможностей // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 170. [Pereskokov S.V. [i dr.]. Khirurgiya pecheni: ot istokov razvitiya do sovremennykh vozmozhnostey // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2017. – № 5. – S. 170. (in Russ.)]
46. Петросян Т.Р. Клетки участвующие в регенерации печени: стволовые клетки, овальные клетки, клетки Ито, гибридные гепатоциты. Стволовые клетки в генезе ГЦК и лечении цирроза // Синергия Наук. – 2017. – Т. 1. – № 17. – С. 927-933. [Petrosyan T.R. Kletki uchastvuyushchie v regeneratsii pecheni: stvolovye kletki, oval'nye kletki, kletki Ito, gibridnye gepatotsity. Stvolovye kletki v geneze GTsK i lechenii tsirroza // Sinergiya Nauk. – 2017. – T. 1. – № 17. – S. 927-933. (in Russ.)]
47. Плеханов А.Н., Товаршинов А.И. Апоптоз, некроз и регенерация печени // Вестник Бурятского государственного университета. – 2008. – № 12. – С. 90-94. [Plekhanov A.N., Tovarshinov A.I. Apoptoz, nekroz i regeneratsiya pecheni // Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. – 2008. – № 12. – S. 90-94. (in Russ.)]
48. Пчелинцева Е.В. Динамика маркеров повреждения печени в крови после криорезекции по поводу очаговых поражений органа // APRIORI. Серия: Естественные и технические науки. – 2015. – № 3. – С. 25. [Pchelintseva E.V. Dinamika markerov povrezhdeniya pecheni v krovi posle kriorezektsii po povodu ochagovykh porazheniy organa // APRIORI. Ceriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki. – 2015. – № 3. – S. 25. (in Russ.)]
49. Рыкало Н.А., Андрощук О.В. Влияние инсулиноподобного фактора-1 на репаративную регенерацию печени при хроническом медикаментозном гепатите у неполовозрелых крыс // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 26. – С. 150-160. [Rykalo N.A., Androshchuk O.V. Vliyanie insulinopodobnogo faktora-1 na reparativnuyu regeneratsiyu pecheni pri khronicheskom medikamentoznom gepatite u nepolovozrelykh krys // Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy. – 2013. – № 26. – S. 150-160. (in Russ.)]

50. Тупикин К.А., Вишневский В.А. Пострезекционная печеночная недостаточность (факторы риска, профилактика, прогноз) // Москва. – 2017. – №4. – С. 4. [Tupikin K.A., Vishnevskiy V.A. Postrezektsionnaya pechenochnaya nedostatochnost' (faktory riska, profilaktika, prognoz) // Moskva. – 2017. – №4. – S. 4. (in Russ.)]
51. Вишневский В.А., Назаренко Н.А., [и др.] Основные осложнения обширных резекций печени и пути их предупреждения // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 3. – С. 20 [Vishnevskiy V.A., Nazarenko N.A., [i dr.] Osnovnye oslozhneniya obshirnykh rezektsiy pecheni i puti ikh preduprezhdeniya // Byulleten' sibirskoy meditsiny. – 2007. – № 3. – S. 20 (in Russ.)]
52. Хубутия М.Ш. [и др.]. Печеночная недостаточность после операций на печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19. – № 3. – С. 27-32. [Khubutiya M.Sh. [i dr.]. Pechenochnaya nedostatochnost' posle operatsiy na pecheni // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. – 2014. – T. 19. – № 3. – S. 27-32. (in Russ.)]
53. Щерба А.Е. [и др.]. Резекция печени в условиях гипотермической консервации // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20. – № 6. – С. 45-52. [Shcherba A.E. [i dr.]. Rezektsiya pecheni v usloviyakh gipotermicheskoy konservatsii // Novosti khirurgii. – 2012. – T. 20. – № 6. – S. 45-52. (in Russ.)]
54. Chang C.F., [и др.]. Spink3: Новый фактор роста, стимулирующий регенерацию печени крыс // Молекулярная биология. – 2016. – Т. 50. – № 3. – С. 457-465.
55. Daoust R., Cantero A. The numerical proportions of cell types in rat liver during carcinogenesis by 4-dimethylaminoazobenzene (DAB) // Cancer Res. – 1959. – Vol. 19. – P. 757–762
56. Kirillova I., Chaisson M., Fausto N. Tumor necrosis factor induces DNA replication in hepatic cells through nuclear factor kappaB activation // Cell growth & differentiation: the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research. – 1999. – Т. 10. – № 12. – С. 819-828.
57. Michalopoulos G.K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis // Comprehensive Physiology. – 2013. – № 3. – С. 485-513
58. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism // Nature reviews Molecular cell biology. – 2004. – Т. 5. – № 10. – С. 836-847.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Ларионова М.А.

ВВЕДЕНИЕ

Научный интерес к изучению распространенности ожирения в детском и подростковом возрасте обусловлен целым рядом факторов: неуклонным ростом числа больных в большинстве стран мира, неблагоприятными долгосрочными последствиями и осложнениями, возможным дебютом заболевания в детстве с прогрессированием его во взрослой жизни. Спектр осложнений ожирения в детском возрасте в современных условиях включает заболевания, которые традиционно считались значимыми для взрослых: нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию, патологию органов дыхания и опорно-двигательного аппарата, жировой гепатоз и холелитиаз.

В последние годы изучение метаболических особенностей ожирения касается возможности развития нарушений костного обмена с последующим формированием остеопороза и инвалидизирующих осложнений, существенно снижающих качество жизни. Это научное направление основывается на доказательствах влияния адипокинов – биологически активных соединений жировой ткани – на процессы ремоделирования кости. С метаболизмом кости ассоциированы биологические и клинические эффекты витамина D. Ожирение и недостаточность витамина D, широко распространенные в детской популяции, могут рассматриваться как потенцирующие факторы с негативным влиянием на костный обмен.

Актуальность. Взаимосвязь ожирения и метаболизма костной ткани является недостаточно разработанным вопросом современного здравоохранения. Имеющиеся данные противоречивы, немногочисленны и касаются в основном взрослой популяции пациентов. На настоящий момент отсутствуют однозначные выводы о зависимости параметров костного ремоделирования от степени и продолжительности ожирения, наличия осложнений.

Кальций-регулирующие гормоны (а именно кальцитонин и паратиреоидный гормон) являются основными регуляторами костного обмена. ПТГ стимулирует костную резорбцию путем активации остеоцитов (остеоцитарный остеолизис) и остеокластов (остеокластическая костная резорбция). В процессе костной резорбции увеличивается концентрация N- и С-концевых телопептидов коллагена I типа (β-CrossLaps), секреция гидроксипролина с мочой, снижается активность остеокальцина и щелочной фосфатазы.

В детском возрасте основной особенностью костного метаболизма является положительный костный баланс – преобладание процессов костеобразования над процессами резорбции кости. В периоды полуростового (5-6 лет) и ростового (11-13 лет) скачков темпы костеобразования значительно превалируют над темпами резорбции, вследствие чего отмечается быстрый рост скелета, сопровождающийся накоплением костной массы. В возрасте 7-10 лет и в послепубертатном периоде (14-16 лет) процессы костного ремоделирования относительно уравновешиваются, что выражается в замедлении скорости роста. Во время ростовых скачков неблагоприятные факторы (вынужденный постельный режим, наруше-

ния питания, некоторые инфекционные и соматические заболевания) могут оказать отрицательное влияние на строение кости и баланс костного ремоделирования, что в перспективе может приводить к формированию остеопенических состояний и остеопороза.

Факт широкого распространения остеопенических состояний у детей и подростков длительное время не учитывался исследователями. Изучение распространенности ОП и особенностей функционирования костной ткани при различной соматической патологии у детей начато относительно недавно, и по данным исследований, остеопения является значимой проблемой в детской популяции. В работе Л.И. Беневоленской и соавт. частота остеопении у подростков 15-18 лет, определенная при помощи рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии (DEXA), составила 37,9-47% (при исследовании некоторых участков скелета – до 58%). По данным Л.А. Щеплягиной и соавт., у детей 11-16 лет при использовании тех же методов частота остеопении достигала 59,2%. Показано, что наибольшее значение для формирования костной массы имеют следующие факторы: рост, вес и индекс массы тела, регулярность и интенсивность физических нагрузок, уровень потребления кальция, у девочек дополнительно возраст начала менструации.

Патогенетическими механизмами развития ОП считаются низкий или высокий уровень костного обмена с относительным преобладанием костной резорбции (нарушением баланса костного ремоделирования) или снижением костеобразования. В физиологических условиях процессы образования и резорбции костной ткани сбалансированы, кости способны адаптироваться к физической нагрузке и самовосстанавливаться при микроповреждениях. При болезни механизм костного ремоделирования нарушается, приводя к снижению плотности костной ткани.

Дискутируется вопрос изучения кальций-регулирующих гормонов (ПТГ, КТ, активные метаболиты витамина D) в диагностике остеопении и ОП. Большинство исследователей отмечает отсутствие значимых изменений этих гормонов при первичном ОП. Так, в исследовании Л.А. Щеплягиной и соавт. не было выявлено нарушений уровня ПТГ у детей с разной МПК и нарушением осанки.

Наиболее информативным на сегодняшний день считается определение биохимических маркеров костеобразования и костной резорбции. Показателями активности процессов костеобразования являются остеокальцин, костно-специфическая щелочная фосфатаза и N-концевой проколлаген I типа (P1NP) в крови. Наиболее показательным и чувствительным считается уровень в крови остеокальцина (ОК) - костного глутаминового белка, синтезируемого остеобластами.

Основными маркерами резорбции костной ткани являются тартрат-резистентная кислая фосфатаза крови и оксипролин, продукты деградации коллагена I типа в крови (С-концевые телопептиды или α- и β-CrossLaps), коллагеновые перекрестные группы (cross-links) (пиридинолин и дезоксипиридинолин) в моче натощак, Н-концевой телопептид мочи. Наиболее точными и важными маркерами костной резорбции считаются пиридинолин и дезоксипиридинолин мочи, однако в практике наиболее часто применяется определение С-концевых телопептидов в крови и в моче. β-CrossLaps применяются для оценки деградации относительно старой костной ткани, α-CrossLaps - для оценки деградации недавно сформированной кости.

Необходимо отметить, что уровень маркеров костного метаболизма не является основанием для установления диагноза остеопороза, однако раскрывает патогенетические механизмы его формирования.

С позиций современных знаний в качестве одного из факторов риска формирования ОП рассматривается ожирение. Однако имеющиеся по этому вопросу данные немногочис-

ленны, неоднозначны и противоречивы и касаются преимущественно взрослой популяции пациентов.

Исторически ожирение считалось полезным для костной ткани из-за хорошо известного положительного эффекта механической нагрузки (в данном случае обусловленной повышенной массой тела) на процессы костеобразования. Механическая нагрузка стимулирует формирование кости путем уменьшения апоптоза и увеличения пролиферации и дифференцировки остеобластов и остеоцитов.

Однако на сегодняшний день неясно, превышает ли этот положительный эффект отрицательные воздействия избыточной жировой массы на кость. Так, недавние сообщения показали, что избыточная жировая масса не может защитить человека от остеопороза, и фактически увеличение жировой массы связано с низкой общей минеральной плотностью кости и общей минерализацией кости.

Выявление патофизиологических отношений между ожирением и костным метаболизмом является сложной задачей, и потому продолжает оставаться активной областью изучения. В то время как экспериментальные данные свидетельствуют об однозначном негативном влиянии ожирения на метаболизм кости, исследования на людях продолжают оставаться спорными.

Основываясь на литературных данных, можно предполагать, что ожирение, по-видимому, влияет на метаболизм кости несколькими путями. Часть исследователей считает, что взаимосвязь между ожирением и костным метаболизмом обусловлена клеточными факторами. Поскольку адипоциты и остеобласты происходят из общей мультипотентной мезенхимальной стволовой клетки, при активном липогенезе дифференцировка клеток-предшественников может смещаться в сторону адипоцитов, приводя к дефициту остеобластов, что, в свою очередь, вызывает снижение активности костного метаболизма. Эта гипотеза подтверждается данными, свидетельствующими о том, что агенты, ингибирующие адипогенез, стимулируют дифференцировку остеобластов, и наоборот, те, которые ингибируют остеобластогенез, усиливают адипогенез. Так, снижение остеобластогенеза костного мозга со старением обычно сопровождается усилением адипогенеза костного мозга.

Известна информация, что ожирение связано с хроническим воспалением. Жировая ткань рассматривается в качестве активного эндокринного органа, способного продуцировать значительное количество цитокинов как про-, так и противовоспалительного действия. К первой категории относятся TNF-α, IL-6, лептин. Именно провоспалительные цитокины способны опосредовать нарушения метаболизма костной ткани, вмешиваясь в процессы костеобразования и костной резорбции. Повышенные циркулирующие и тканевые провоспалительные цитокины при ожирении могут способствовать активности остеокластов и резорбции кости путем модификации рецепторного активатора пути NF-κB (RANK) / RANK-лиганд / остеопротегерин.

Адипонектин является цитокином, секретируемым адипоцитами, и обладает противовоспалительным действием. На животных моделях обнаружено, что адипонектин ингибирует остеокластогенез, уменьшает резорбцию кости и увеличивает массу кости. Показано, что тучные субъекты имеют низкие концентрации адипонектина в сыворотке по сравнению с субъектами без избыточной массы тела.

Провоспалительные цитокины, включая TNF-α, IL-1 и IL-6, продуцируемые жировой тканью, являются ключевыми медиаторами в процессе дифференцировки остеокластов и резорбции кости. Хроническое воспаление и повышенные провоспалительные цитокины вызывают резорбцию кости и потерю костной массы. Также было установлено, что активированные провоспалительные цитокины являются первичными медиаторами остеопении или остеопороза. Эти провоспалительные цитокины способны стимулировать активность

остеокластов посредством регуляции пути RANKL / RANK / OPG. Значительное увеличение развития остеоартрита у людей с ожирением является еще одним свидетельством того, что хроническое воспаление влияет на метаболизм кости.

Таким образом, многочисленные экспериментальные, эпидемиологические и клинические исследования установили, что ожирение связано с хроническим воспалительным ответом, аномальной продукцией цитокинов, активацией воспалительных сигнальных путей, и эти процессы вовлечены и ответственны за развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с ожирением.

Влияние избыточной массы тела и ожирения на костный метаболизм может быть обусловлено и другими биологически активными веществами. Рассматривается вопрос об участии в процессах костного ремоделирования инсулина, уровень которого часто повышен при ожирении, однако его эффект на костную ткань до конца не ясен. Часть исследователей обнаружила позитивную взаимосвязь между уровнем инсулина плазмы и минеральной костной плотности (как у мужчин, так и у женщин). Это объясняется тем, что гиперинсулинемия у пациентов с ожирением обычно ассоциирована с повышенным уровнем продукции жировой тканью половых гормонов, которые, в свою очередь, снижают активность остеокластов и увеличивают активность остеобластов, что приводит к повышению плотности кости. Однако, другие исследования показывают, что у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа минеральная плотность кости существенно ниже, чем в группе контроля. Имеются данные о большей частоте остеоартрита у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, чем у пациентов без инсулинорезистентности.

Приводятся сообщения, что при ожирении существенно повышается продукция глюкокортикоидов и минералокортикоидов надпочечниками, что может рассматриваться как проявление хронического оксидативного стресса и воспаления. Влияние ожирения на секрецию гормонов коры надпочечников, в том числе глюкокортикоидов, может оказывать значительное влияние на метаболизм костной ткани. Общеизвестно, что длительное применение системных стероидных гормонов, таких как глюкокортикоиды, приводит к ожирению, сопровождающемуся быстрой потерей костной массы.

Наконец, сообщается, что большое влияние на костный метаболизм может оказать питание. Так, диета с высоким содержанием насыщенных жиров, часто являющаяся причиной ожирения, препятствует всасыванию кальция в кишечнике. Свободные жирные кислоты могут образовывать неабсорбируемые нерастворимые кальциевые мыла и, следовательно, способствовать низкому усвоению кальция. Избыток в питании при ожирении простых углеводов сопровождается низким потреблением полиненасыщенных жиров и высококачественного белка.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ожирение вредно для здоровья костей, несмотря на потенциальные положительные эффекты механической нагрузки, связанные с увеличением массы тела и ожирением на костях. Снижение костной массы при ожирении может быть связано с повышенным адипогенезом костного мозга за счет остеобластогенеза и / или повышенным остеокластогенезом из-за повышенной выработки провоспалительных и уменьшенной продукции противовоспалительных цитокинов и/или сниженного усвоения кальция, связанного с высоким потреблением жиров. Понимание взаимосвязи между жировым и костным метаболизмом может помочь в разработке терапевтических средств для профилактики или лечения как ожирения, так и остеопороза.

Важными с практической точки зрения являются сведения об изменениях в кальций-регулирующей системе, проявляющихся снижением уровня ионизированного кальция на фоне мероприятий по коррекции веса. Отдельные исследования показывают, что снижение массы тела может рассматриваться как независимый фактор развития остеопороза, что мо-

жет потребовать проведения коррекции в процессе терапии. Помимо многих неоспоримых благоприятных последствий для здоровья, потеря веса может способствовать активации обмена костной ткани и вызывать снижение минеральной плотности кости.

Обсуждаемые исследования проведены в основном на взрослой популяции пациентов, носят неоднозначный характер и во многом имеют предварительные результаты. Вопрос о состоянии костного метаболизма у детей и подростков с ожирением на данный момент остается малоизученным. Более того, немногочисленные исследования, проведенные с участием пациентов детского и подросткового возраста, весьма разноречивы. Ряд исследователей подтверждает ассоциацию высокого ИМТ с повышенным риском переломов у детей. Установлено, что снижение мышечной массы, которое типично при детском ожирении, ассоциируется со снижением качества трабекулярной костной ткани, приводя к ее повышенной хрупкости. Исследование частоты переломов у девочек в возрасте 4-15 лет показало, что девочки, имевшие в анамнезе перелом, демонстрировали большие значения избыточного веса по сравнению с обследованными без переломов [142]. Изучаются гендерные различия, касающиеся связи костных переломов и ожирения, в детской и подростковой популяции. Вместе с тем, приводятся данные об увеличении костной массы у детей препубертатного возраста с ожирением.

В отношении исследования маркеров костного метаболизма у детей с ожирением результаты также неоднозначны. Часть исследователей отмечает более высокие значения остеокальцина у детей и подростков с ожирением. Другие авторы делают акцент на снижении уровня остеокальцина (ОК) как маркера костеобразования, параллельно отмечая отсутствие адекватного снижения маркеров костной резорбции, что приводит к смещению баланса костного обмена в сторону разрушения кости. В нескольких работах дополнительно отмечена роль физической нагрузки и похудения: установлено, что у детей с ожирением, регулярно занимающихся физическими нагрузками или активно участвующих в программах похудения, выше уровень ОК и ниже уровень инсулина, чем у нетренированных тучных детей.

Расхождения в результатах изучения влияния ожирения на кость в детском возрасте могут быть частично объяснены методологическими ограничениями при сравнении костной массы у детей с избыточной массой тела и их здоровых сверстников. Поскольку дети с избыточным весом, как правило, имеют более высокие темпы созревания, их костный возраст и развитие костной ткани также выше, чем у их сверстников с нормальным весом. Сопутствующие заболевания, связанные с ожирением (артериальная гипертензия, дислипидемия и инсулинорезистентность), также должны учитываться при трактовке полученных данных, учитывая доказательства влияния метаболического синдрома у взрослых на параметры обмена и качества кости. Отдельные исследования доказывают эту точку зрения. Так, более низкая костная масса зарегистрирована у пациентов с ожирением в случае наличия кардиоваскулярных осложнений, инсулинорезистентности, НТГ. По литературным данным, именно висцеральный, но не подкожный жир оказывает наибольшее влияние на метаболизм костной ткани.

Таким образом, можно признать научно доказанным фактом влияние ожирения на кость. Однако механизмы этого влияния, его характер, долгосрочные эффекты в виде остеопороза и риска переломов дискутируются и изучаются. Не достигнуто окончательного консенсуса относительно особенностей параметров костного ремоделирования, сбалансированности его фаз, зависимости от степени ожирения и наличия его осложнений. Наименее изученным обсуждаемый вопрос является в детском возрасте. В связи с этим существует объективная необходимость в дальнейшем проведении исследований взаимосвязи ожирения и костного метаболизма у подростков.

Научная новизна. Установлены особенности костного метаболизма при ожирении у детей, проявляющиеся низким уровнем обмена с дисбалансом процессов ремоделирования кости. Приоритетными являются сведения о характере метаболических нарушений костной ткани с учетом длительности заболевания, его степени и наличия осложнений.

Доказано определяющее влияние на метаболизм костной ткани длительности ожирения. Более выраженные сдвиги, касающиеся формирования кости и резорбции, отмечены при длительности заболевания более 10 лет. Это определяет целесообразность оценки маркеров ремоделирования кости при длительном течении ожирения у детей.

Предложены подходы к оптимизации персонифицированного медицинского наблюдения детей с ожирением в амбулаторных условиях.

Несомненную клиническую значимость представляет разработка рекомендаций по персонифицированному амбулаторному наблюдению детей и подростков с ожирением на основе полученных новых данных о клинико-метаболических особенностях заболевания.

Цель проекта – разработать рекомендации по совершенствованию персонифицированного медицинского наблюдения детей с ожирением с учетом особенностей костного метаболизма.

Задачи исследования:

Изучить особенности метаболизма костной ткани и обеспеченности витамином D у детей и подростков с ожирением в зависимости от степени, длительности заболевания и наличия осложнений.

Разработать рекомендации по совершенствованию персонифицированного медицинского наблюдения детей с ожирением в амбулаторных условиях для использования в практическом здравоохранении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение в детском возрасте сопровождается низким уровнем костного метаболизма и дисбалансом в процессах костеобразования и костной резорбции. При длительности заболевания менее 10 лет изменения характеризуются преимущественно подавлением костной резорбции, более 10 лет – угнетением обеих фаз ремоделирования кости, особенно костной резорбции.

Установлена низкая обеспеченность витамином D пациентов детского возраста с избыточной массой тела (медиана 25-OH-D в крови – 27,9 нг/мл) и ожирением (17,8 нг/мл). Частота недостаточности и дефицита витамина D нарастает с увеличением степени ожирения, составляя при III и IV степени 10,8% и 73,0% соответственно.

Пациентов детского возраста с ожирением с длительностью заболевания более 10 лет следует относить к группе риска по развитию метаболических нарушений костной ткани, с целью диагностики рекомендуется проводить исследование маркеров костеобразования и костной резорбции.

В стандарт обследования и медицинского наблюдения детей и подростков с ожирением рекомендуется включать исследование уровня 25-OH-D с последующим назначением профилактических или лечебных доз витамина D.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Актуальные проблемы остеопороза / [В.И. Струков и др.]; под ред. В.И. Струкова. – Типография «Ростра», 2009. – 342 с.
2. Анализ показателей минерализации костной ткани у подростков / Т.А. Короткова, Е.Е. Михайлов, Н.В. Демин, Л.И. Беневоленская // Научно-практическая ревматология. – 2006. - №5. – С.76-83.
3. Вахлова, И.В. Состояние здоровья и обеспеченность витамином D детей раннего возраста / И.В. Вахлова, Н.А. Зюзева // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 2, № 14. – С. 200-208.
4. Гребенникова Т.А. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике / Т.А. Гребенникова, В.В. Трошина, Ж.Е. Белая // Consilium Medicum. - 2019. - №4. - С.97-102.
5. Ефременкова А.С. Патология костной ткани у детей с эндокринными заболеваниями / А.С. Ефременкова, Н.Ю. Крутикова // Вятский медицинский вестник. - 2021. - №1. – Т.69. - С.81-85.
6. Захарова, И.Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И.Н. Захарова, С.В. Яблочкова, Ю.А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 2. – Т.12. – С. 20-25.
7. Захарова, И.Н. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации / И.Н. Захарова // Практическая медицина. – 2017. – № 106. – Т.5. – С.22-28.
8. Каладзе Н.Н. Показатели костного метаболизма и жирового обмена у детей с избыточной массой тела / Н.Н. Каладзе, Н.Н. Скоромная // ТМБВ. - 2016. - №1. - С.45-50.
9. Крутикова Н.Ю. Современные представления о влиянии жировой ткани на регуляцию костного метаболизма / Н.Ю. Крутикова, А.С. Ефременкова // Практическая медицина. – 2020. – Т.18. - №6. – С.69-72.
10. Кузьмина Д.А. Биохимические методы оценки костного метаболизма, маркеры и их клиническое значение / Д.А. Кузьмина, П.В. Воронцов // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т.3. – С.99-106.
11. Мальцев С.В. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период / Мальцев С.В. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – №.62. – Т.2. – С. 99-103.
12. Малявская С.И. Низкий уровень витамина D и метаболические нарушения у подростков / С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова // Инновационные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». – 2017. – С. 426.
13. Моисеева Т.Ю. Особенности минерализации костной ткани у мальчиков-подростков / Т.Ю. Моисеева, Л.А. Щеплягина // Российский
14. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков российской федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: Педиатръ, 2018. – 96 с.
15. Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, И.Н. Захарова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2017. – №. 4. – С. 58-67.

16. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1) / Л.Я. Климов, И.Н. Захарова, В.А. Курьянинова [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – №. 19. – С. 214-220.
17. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.) / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – №. 13.- Т.6. – С. 30-34.
18. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве / И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, О.А. Громова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №12. – Т.5. – С. 528–531.
19. Омарова А.Р. Комплексная оценка влияния маркеров ожирения на костный метаболизм у женщин в постменопаузе / А.Р. Омарова // FORCIPE, 2019. – Т.2. – С.156.
20. Смыкалова А.С. Современные представления о роли адипокинов в регуляции костного метаболизма (научный обзор литературы) / А.С. Смыкалова // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т.25. - №1. – С.44-60.
21. Сукало А.В. Состояние минерального обмена и костного метаболизма у детей, рожденных матерями с ожирением / А.В. Сукало // Педиатрия. Восточная Европа. – 2019. – Т.7. - №4. – С.610-628.
22. Тодиева А.М. Влияние дефицита витамина D на метаболические параметры у детей с ожирением и пути коррекции: дис. … канд.мед.наук : 14.01.08 \ Тодиева Анастасия Михайловна. – Санкт-Петербург, 2018. – 145 с.
23. Токарчук Н.И. Анализ статуса витамина D у детей первого года жизни с ожирением / Н.И. Токарчук, Ю.В. Выжха // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т.21. - №2. – С.187-192.
24. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. - М.: Практика, 2021. – 442 с.
25. Adiposity is not beneficial to bone mineral density in 0–5 year old Chinese children: The Jiangsu bone health study / Y. Zhao, R. Qin, X. Ma [et al.] // Obesity Research and Clinical Practice. – 2020. – Vol.14. - №1. – P.39-46.
26. Arrieta F. Serum Concentrations of Osteocalcin (OC) and Beta-Cross Laps (Beta-CTx) and Insulin Resistance in Morbid Obese Women with and without DM2 / F. Arrieta // Glob J Obes Diabetes MetabSyndr. – Vol.4 - №3. – P.72-76.
27. Ashurova M.J. Vitamin d level and bone mineral density status in obese and overweight children / M.J. Ashurova, L.M. Garifulina // Вестник науки и образования. - 2020. - №10-4 (88). - С.98-100.
28. Association between serum osteocalcin and body mass index: a systematic review and meta-analysis / H. Kord-Varkaneh, K. Djafarian, M. Khorshidi, S. Shab-Bidar // Endocrine. – 2017. – Vol.58. – P.24–32.
29. Associations among osteocalcin, leptin and metabolic health in children ages 9–13 years in the United States / K.V. Giudici, J.M. Kindler, B.R. Martin [et al.] // NutrMetab (Lond). – 2017. – Vol.14. – P.25-34.
30. Campos R.M.S. Relationship between adiponectin and leptin on osteocalcin in obese adolescents during weight loss therapy / R.M.S. Campos, A.R. Dâmaso // Arch. Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol.62. - №3. – P.275-284.
31. Cao J.J. Effects of obesity on bone metabolism / J.J. Cao // J Orthop Surg Res. – 2011. – Vol.15. – P.1-7.

32. Crosstalk Between Bone and Fat Tissue: Associations Between Vitamin D, Osteocalcin, Adipokines, and Markers of Glucose Metabolism Among Adolescents / K.V. Giudici, R.M. Fisberg, D.M.L. Marchioni [et al.] // Journal of the American College of nutrition. – 2017. – Vol.36. - №4. – P.273-280.
33. Differences in bone mineral density between normal-weight children and children with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis / J. van Leeuwen, B.W. Koes, W.D. Paulis, M. van Middelkoop // Obesity Reviews. – 2017. – Vol.18. - №5. – P.526-546.
34. Differential effects of high-fat diet and exercise training on bone and energy metabolism / A-K. Picke, L. Sylow, L.L.V. Moller [et al.] // Bone. – 2018. – Vol.116. – P.120-134.
35. Greco E.A. The obesity of bone / E.A. Greco, A. Lenzi, S. Migliaccio // Ther Adv Endocrinol Metab. – 2015. - Vol.6. – P.273-286.
36. High bone density in adolescents with obesity is related to fat mass and serum leptin concentration / A.B. Maggio, D.C. Bell, J.W. Puidgefabregas [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2014. – V.58. - №6. – P.723-728.
37. Kelley J.C. Bone Density in the Obese Child: Clinical Considerations and Diagnostic Challenges / J.C. Kelley, N. Crabtree, B.S. Zemel // Calcif Tissue Int. – 2017. – Vol.100. - №5. – P.514–527.
38. Mizokami A. Osteocalcin and its endocrine functions / A. Mizokami, T. Kawakubo-Yasukochi, M. Hirata // BiochemPharmacol. – 2017. – Vol.132. – P.1-8.
39. Muscular Fitness Mediates the Association between 25-Hydroxyvitamin D and Areal Bone Mineral Density in Children with Overweight/Obesity / G.G. Gil-Cosano, L. Gracia-Marco, E. Ubago-Guisado [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol.11. - №11. – P.2760-2770.
40. Obesity and bone health: A complex link / J. Hou, C. He, W. He [et al.] // Front Cell Dev Biol. – 2020. – Vol.8. – P.60-81.
41. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents / J.L. Plesner, M. Dahl, C.E. Fonvig [et al.] // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2018. – Vol.31. - №1. – P.53-61.
42. Obesity, osteoporosis and bone metabolism / K. Gkastaris, D.G. Goulis, M. Potoupnis [et al.] // J Musculoskelet Neuronal Interact. – 2020. – Vol.20. - №3. – P.372–381.
43. Okazaky R. Body weight and bone/calcium metabolism. Obesity and vitamin D / R. Okazaky // Clin Calcium. – 2018. – Vol.28. - №7. – P.947-956.
44. Serum osteocalcin levels in children with nonalcoholic fatty liver disease / A. Saleh, D.E. Amrousy, S. Elrifaey [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2018. – Vol.66. - №1. – P.117-121.
45. Serum osteocalcin levels in overweight children / S.B. Oh, W.Y. Lee, H-K. Nam [et al.] // Ann Pediatr Endocrinol Metab. – 2019. – Vol.24. - №2. – P.104-107.
46. Silva M.A.F.S. Impact of Childhood Obesity on Bone Metabolism / M.A.F.S. Silva, P. Dechichi, P.H.J.O. Limirio // Pediatr Endocrinol Rev. – 2020. – Vol.17. - №4. – P.308-316.
47. The bones of children with obesity / D. Fintini, S. Cianfarani, M. Cofini [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol.11. - №200. – P.1-16.
48. The obesity paradox and osteoporosis / A. Fassio, L. Idolazzi, M. Rossini [et al.] // Eat Weight Disord. – 2018. – Vol.23. - №3. – P.293-302.

ПРОФИЛАКТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ЖЕНЩИН В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Манышева К.Б.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия проблема острой цереброваскулярной патологии не утрачивает своей актуальности в связи с широкой распространенностью нарушений мозгового кровообращения, а также сохраняющимися высокими смертностью, инвалидизацией и социальной дезадаптацией лиц, перенесших инсульт. В соответствии с данными Регистров инсульта, организованных Национальной Ассоциацией по борьбе с инсультом, частота встречаемости ишемических инсультов составляет около 80%. В России соотношение произошедших ишемических инсультов к геморрагическим составляет 5:1, и оно несколько варьирует в зависимости от региона, но в большинстве регионов ишемический инсульт встречается более, чем в три раза чаще геморрагического. Кроме того, по данным Регистров инсульта Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, частота инсультов на 1000 населения в год в России увеличивается с возрастом – от 0,09 у лиц 25-29 лет до 15,05 у пациентов от 70 лет и старше. Инсульт в 1,25 раза чаще развивается у мужчин. Однако общее число умерших от инсульта среди женщин выше, что обусловлено их большей продолжительностью жизни (Суслина З.А., 2009, Скворцова В.И., 2005, Стаховская Л.В., 2014).

Постоянно появляется все больше данных об обусловленных половой принадлежностью пациентов различиях в симптоматике, течении, тактике ведения инсульта и его исходах (Gall S.L., 2010, Nathan L, Chaudhuri G., 1997, The Canadian Cooperative Study Group, 1978, Guido Falcone, MD; Ji Y. Chong, 2007). В связи с этим представляется целесообразным обнаружить закономерности влияния биологических факторов, связанных с полом, и использовать их в профилактике и прогнозировании исхода ишемического инсульта дифференцированно у женщин.

Текущие исследования продолжают выявлять новые потенциальные факторы риска развития инсульта, новые данные для прогнозирования его тяжести и течения, устанавливать специфичные симптомы заболевания, прогнозировать исход, кроме того, их целью является формирование стратегии первичной и вторичной профилактики острой церебральной ишемии. Целесообразно проведение исследований полиморфизмов генов, кодирующих белки гемокоагуляции и обмена фолатов. Разработка клинических критериев в комплексе с генетическими маркерами инсульта необходима для использования в практическом здравоохранении как при оказании стационарной помощи в первичных сосудистых отделениях и региональных сосудистых центрах, так и в амбулаторном лечении и наблюдении для проведения первичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения и предупреждения их рецидивов. Современная сосудистая неврология нуждается в тщательном анализе клинических проявлений и генетических особенностей отдельных пациентов для разработки персонифицированных алгоритмов терапии инсульта, прогнозирования исхода

заболевания, а также в дифференцированном подходе к первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея проекта заключается в возможности совершенствования мер по прогнозированию исхода свершившегося ишемического инсульта, а также персонифицированной первичной и вторичной его профилактике у женщин в Республике Дагестан.

Достижение цели проекта возможно путем изучения клинической картины ишемического инсульта у женщин в Республике Дагестан и установления вклада в его возникновение и течение модифицируемых факторов, таких как повышение уровня гомоцистеина сыворотки крови, протромботическое состояние, нарушение липидного спектра крови, а также немодифицируемых факторов – полиморфизмы генов, кодирующих белки системы свертывания крови, липидного и фолатного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немодифицируемые факторы риска ишемического инсульта, такие как некоторые полиморфизмы генов, кодирующих белки системы свертывания крови, липидного и фолатного обмена, как и модифицируемые факторы риска развития острой церебральной ишемии – уровень гомоцистеина, показатели липидного спектра крови, системы гемокоагуляции, – значимы для возникновения ишемического инсульта у женщин в Республике Дагестан. Выявление полиморфизмов генов F7, ITGB3, MTRR, MTHFR, PAI-1 является дополнительным фактором комплексной оценки возникновения и течения ишемического инсульта при проведении дифференцированной первичной и вторичной профилактики инсульта. Полиморфизм TT гена MTHFR можно интерпретировать как фактор риска гипергомоцистеинемии, гипергомоцистеинемию – как фактор риска развития ишемического инсульта, что потенциально возможно использовать при разработке персонифицированных профилактических стратегий, а полиморфизм 4G/4G гена PAI-1 – как дополнительный прогностический фактор более тяжелого неврологического дефицита при остром нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу у женщин в Республике Дагестан.

ТОРМОЖЕНИЕ ОСТЕОРЕЗОРБЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ОСТИТА

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Мушкин А.Ю.[1]., Петухова В.В.

1. Ведущий научный сотрудник

ВВЕДЕНИЕ

Костный туберкулез – частная форма органного туберкулеза, характеризующаяся развитием внутрикостных очагов специфического воспаления с гематогенным путем инфицирования и первично-хроническим течением [Гарбуз А.Е., 1998; Hogan J.I. et al., 2017; Струков А.И., Серов В.В., 2021], при этом наличие ограниченных форм (оститов) чаще отмечается у пациентов в периоде активного костного роста [Левашев Ю. Н., Мушкин А.Ю., 2008]. Современное комплексное лечение туберкулезного остита включает хирургическую резекцию патологических очагов и проведение длительной противотуберкулезной терапии (ПТТ), подобранной согласно чувствительности штамма микобактерий [Перельман М.И., 2007; Браженко Н.А., 2013; WHO, 2011-2020]. Анатомические и ортопедические последствия туберкулезных оститов развиваются в течение длительного периода после излечения процесса на фоне формирования постдеструктивных рубцовых полостей при отсутствии полноценного восстановления костной ткани [Алаторцев А. В., 2006; Сердобинцев М.С. 2008].

Возможности оптимизации восстановления костной ткани после хирургических вмешательств изучены достаточно подробно [Зайдман А.М. и др., 2019, Кирилова И.А. и др., 2021], однако сам факт инфекционного процесса обычно рассматривается как ограничение к применению костно-пластических материалов. Среди методов ее регуляции особый интерес представляют бисфосфонаты [Simm P.J. et al., 2018], за счет селективной ингибиции остеокластов теоретически эффективные как при первой фазе локальной перестройки костных имплантатов (лизисе), так и в качестве компонента патогенетической терапии системных остеопорозов и локальных деструкций костей [Кенис В. М. и др., 2020; Kostik M. M. et al., 2020]mean age 9.8 2.9 years. Ibandronic acid was administered to all patients (3 consecutive intravenous infusions, 0.1 mg/kg every 34 months.

Степень разработанности темы. Вопросы применения бисфосфонатов при патологии скелета ограничиваются использованием при системном остеопорозе и деструктивных опухолях. Данные об их влиянии на оптимизацию остеорегенерации при оперативном лечении туберкулезного остита в литературе отсутствуют, за исключением единичных описаний [Quarta L. et al., 2008].

Цель работы. Экспериментальное обоснование применения бисфосфонатов для оптимизации процессов восстановления костной ткани при хирургическом лечении очаговых туберкулезных поражений скелета.

Задачи исследования.

1. Оценить механизмы влияния бисфосфонатов на регенерацию костной ткани при оперативном лечении туберкулезного остита.

2. Изучить совместимость применения бисфосфонатов с противотуберкулезной терапией.
3. Сравнить особенности восстановления костной ткани после оперативного лечения экспериментального туберкулезного остита при проведении противотуберкулезной терапии, применении бисфосфонатов и их комбинации.
4. Изучить процессы адаптации имплантата на фоне применения бисфосфонатов.

Научная новизна исследования.

Впервые в эксперименте на животных:

- изучена эффективность применения бисфосфонатов (на примере препарата памидроновой кислоты) для оптимизации остеорегенерации при оперативном лечении туберкулезного остита;
- оценен процесс послеоперационной адаптации костного пластического материала с остеоиндуктивными свойствами на фоне применения бисфосфонатов;
- изучено послеоперационное течение туберкулезного остита на фоне применения бисфосфонатов при отсутствия специфической терапии;
- обоснована возможность применения бисфосфонатов в комплексе с противотуберкулезными препаратами при туберкулезном остите.

Теоретическая и практическая значимость.

Обосновано использование бисфосфонатов для регуляции процессов остеорегенерации при оперативном лечении экспериментального туберкулезного остита.

Установлено, что применение препарата памидроновой кислоты в послеоперационном периоде улучшает адаптацию имплантата путем торможения его резорбции и поддержания остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств.

Доказана совместимость применения бисфосфонатов на фоне специфической противотуберкулезной терапии.

Методология и методы исследования. По дизайну исследование является экспериментальным, проспективным и базируется на изучении результатов моделирования патологического процесса и его лечения у 21 лабораторного животного. При подготовке и реализации диссертационной работы использованы лабораторные (иммунологические, молекулярно-генетические, биохимические, морфологические, морфометрические), инструментальные (лучевые, хирургические), научные аналитические и статистические методы.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом при федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российский Федерации (ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России) (протокол №74 от 27.02.2021, выписка №74.1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное, контролируемое исследование выполнено на базе лаборатории экспериментального туберкулеза и инновационных технологий ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

В исследование включены результаты наблюдения за 21 кроликом-самцом породы «Советская шиншилла» (поступление животных – из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» ФГБУ «Национальный центр «Курчатовский институт»).

Половозрелые кролики-самцы породы «Советская шиншилла» имели исходную массу тела 3456,2 ± 321,6 г. Животных включали в исследование после двухнедельного карантина при отсутствии внешних признаков патологии, изменений в общеповеденческих реакциях.

Методика эксперимента. Экспериментальная часть исследования выполнена на базе лаборатории экспериментального туберкулеза и инновационных технологий ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Исследование включало шесть основных контрольных точек (рисунок 1) и статистическую обработку материала:

Точка 1. Определение исходных показателей массы тела кроликов, забор периферической крови, ***создание модели туберкулезного остита*** в медиальном мыщелке *правой* бедренной кости согласно ранее разработанному и зарегистрированному методу заражения [Васильева С.Н. и др., 2011] с использованием в качестве инфекционного агента трехнедельного лекарственно-чувствительного штамма M. tuberculosis H37Rv (заражающая доза 1×106 микробных клеток/0,2 мл; ТВС # 1/47, источник – Институт гигиены и эпидемиологии, Прага, 1976), полученного из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

Точка 2. Контроль эффективности модели костного туберкулеза проводили через 4 недели после заражения ***методом кожных проб*** с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР (Диаскинтест®). После подтверждения эффективности модели выделена *группа 1* (контроль заражения, 3 кролика): животные этой группы в динамике опыта не получали ни противотуберкулезную терапию, ни хирургическое лечение.



Рисунок 1 — Схема исследования
БФ – бисфосфонаты, ПТТ – противотуберкулезная терапия

Точка 3. Оставшимся кроликам ***назначалась ПТТ*** с учетом известной чувствительности лабораторного штамма микобактерии: изониазид 10 мг/кг, этамбутол 20 мг/кг и пиразинамид 20 мг/кг перорально 5 раз в неделю. Через 6 недель после заражения у кроликов определена масса тела, проведен забор периферической крови на лабораторное исследование, после чего всем животным проведено ***оперативное вмешательство*** – некрсеквестрэктомия деструктивного очага (удаленный материал исследован методом ПЦР в режиме реального времени) с замещением операционного дефекта гранулами имплантата Osteoset®2DBM Pellets (Wright Medical Technology, Inc., USA), обладающего остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами.

Точка 4. В зависимости от варианта последующего медикаментозного лечения животные разделены на три опытные группы:

- *группа 2* (n = 4) – ПТТ продолжалась до завершения эксперимента;
- *группа 3* (n = 7) – через 10 дней после операции однократно осуществлено введение БФ, ПТТ продолжена до завершения эксперимента;
- *группа 4* (n = 7) – ПТТ после операции отменена до завершения эксперимента, на 10 сутки после нее выполнено однократное введение БФ.

Через 10 дней после контрольной точки 3 выполнены определение массы тела и забор периферической крови кроликов.

Введение препарата «Памидроната Медак» (Impfstoffwerk Dessau-Tornau, GmbH, Germany) в группах 3 и 4 осуществлено однократно внутривенно капельно в дозировке 1 мг/кг разведенного в 20 мл раствора NaCl 0,9%. Инфузия проводилась с помощью инфузомата в течение 10 минут.

Точка 5. Определение массы тела и забор периферической крови через 3 месяца после хирургического лечения. ***Выведение из эксперимента 50% животных.*** Забор аутопсийного материала: диафиз и дистальный эпиметафиз правой (оперированной) бедренной кости.

Точка 6. Определение массы тела и забор периферической крови через 6 месяцев после хирургического лечения. ***Выведение из эксперимента 100% животных.*** Забор аутопсийного материала: диафиз и дистальный эпиметафиз правой (оперированной) и левой (интактной) бедренных костей.

Точка 7. Статистическая обработка результатов исследования.

Наблюдение, исследуемые данные, эвтаназия. Забор крови осуществляли из краевой ушной вены в дебюте исследования, через 6 недель после заражения и в послеоперационном периоде: через 10 дней, 3 и 6 месяцев. В сыворотке крови определяли следующие маркеры остеорегенерации:

остеосинтеза – концентрацию общей щелочной фосфатазы (фермента, вырабатываемого остеобластами); альбумина; остеокальцина (неколлагенового белка костной ткани, вырабатываемого остеобластами при участии витамина К и частично высвобождаемого в кровоток, характеризующего темпы (скорость) минерализации коллагена I типа);

остеолизиса – β-Crosslaps (терминального белкового фрагмента, образовавшегося в результате деградации коллагена I типа); RANKL (мембранного белка, являющегося ключевым фактором дифференцировки и активации остеокластов); а также склеростина (секретируемого остеоцитами гликопротеина, ингибирующего образование костной ткани).

Использовались стандартные наборы для биохимического анализатора (ООО «Эйлитон», Россия) и специальные наборы для иммуноферментного анализа Rabbit Osteocalcin, Rabbit beta-CTx, Rabbit receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (ELISA Kit, China), Rabbit Sclerostin (MyBioSource, Canada).

В динамике оценивалось состояние, физическая активность животных, потребление ими воды и питания. Кролики выводились из эксперимента в соответствии с принципами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях. ETS N 123, 1991» и ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», путем введения в краевую ушную вену раствора лидокаина 10% в дозе, в 5 раз превышающей максимальную допустимую.

После эвтаназии у всех животных проводили забор правой бедренной кости, а у выведенных из эксперимента через 6 месяцев – также и левой бедренной кости.

Макроскопическую оценку препарата выполняли путем визуализации зоны операции, периферических костных разрастаний, формы и макроструктуры препарата.

Извлеченные образцы костей фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4).

Лучевые исследования проводили совместно с сотрудниками ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» с использованием микротомографа Skyscan-1172 (Bruker microCT, Belgium) при размере пикселя 13 и 27 мкм. Реконструкция при помощи программы Nrecon (Micro Photonics Inc, USA), обработка реконструированных изображений в программах CTAn (CTAN Team, Germany), RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Poland). Выполнялась оценка эпиметафиза правой бедренной кости в соответствии с разработанной оригинальной условной качественно-количественной шкалой: в баллах оценены пять признаков, характеризующих остеорегенерацию, и два признака остеолизиса.

Гистологическое исследование микропрепаратов и морфологический анализ воспалительных и регенераторных процессов в тканях выполняли после микроКТ-исследования на базе ООО «Межрегиональный лабораторный центр» (г. Санкт-Петербург) на сертифицированном оборудовании при консультировании врача-морфолога Н.М. Блюм.

Морфометрическое исследование выполняли по отсканированным на сканере Pannoramic (ZEISS Group, Germany) изображениям препаратов с использованием программ анализа изображений Orbit Image Analysis (Open Microscopy Environment Revision) и Pannoramic Viewer (3DHISTECH Ltd., Hungary).

Описательным методом оценивали [Ариэль Б.М. и др., 2000]:

- распространенность, степень/выраженность/стадию специфического инфильтрата (в баллах от 0 до 5);
- наличие кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) (в баллах от 0 до 3);
- формирование очагов распада, явлений организации, фиброза, наличие перифокального воспаления (бинарно: есть/нет);
- толщина фиброзной капсулы (в баллах от 0 до 3);
- дистрофические и регенераторные изменения костной ткани (бинарно: есть/нет);
- структурность формирования костных балок в зоне образованной костной мозоли (бинарно: есть/нет).

Морфометрическим методом в 10 полях зрения при увеличении х1000 выполняли оценку:

- количества и распределения клеток, характеризующих остеорегенерацию и ремодуляцию – остеобластов, остеокластов и остеоцитов;
- зрелость костной ткани в очаге поражения (активность остеобластов и остеоцитов, зрелость грануляционной ткани, фиброз, мезенхима, вновь образованные балочные структуры, секвестры) в баллах от 0 до 3.

Морфометрически также оценивали:

- параметры площадей костной ткани (в % от площади кости);
- параметры площадей специфического воспаления с разделением на зоны некроза, инфильтрата и фиброза (в % от площади кости и % от площади воспалительных изменений);
- толщину костных балок (мкм) в эпифизарной части дистальных участков бедренных костей.

Статистический метод. Исследуемые параметры внесены в базы данных и подвергнуты статистической обработке при помощи программ Microsoft Excel (Microsoft, USA), и STATISTICA 12 (Dell, Inc., USA); характер распределения определяли с использованием критерия Шапиро-Уилка, применяли методы описательной статистики и непараметрические методы (критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни) с определением показателей среднего значения (M), медианы (Me), доверительного интервала (p), различия считали

достоверными при p ≤0,05. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период наблюдения у 20 из 21 животных определялось удовлетворительное состояние, хорошая физическая активность, удовлетворительное потребление воды и питания. Неудовлетворительное состояние одного кролика (группа 1) было обусловлено генерализацией туберкулеза через 4,5 месяца после инфицирования.

Осложнения со стороны операционной раны в виде подкожного абсцесса отмечены у одного животного группы 3 и были купированы на фоне местного лечения.

У всех животных после моделирования остита зарегистрирован положительный результат на внутрикожное введение АТР, свидетельствующий о специфической сенсибилизации.

Ни у одного животного из групп 3 и 4 не зафиксированы какие-либо побочные реакции на введение препарата памидроновой кислоты.

Выявленные статистически значимые различия в исходных показателях массы тела животных группы 2 и других групп (Рисунок 2) можно объяснить анатомо-физиологическими особенностями животных.

Результаты лабораторных исследований

Идентификацию возбудителя в образцах костной ткани кроликов

осуществляли молекулярно-генетическим методом ПЦР в режиме реального времени на ДНК МБТ, в 20/21 образцов получен положительный результат.

Во всех группах в динамике определяется угнетение активности общей щелочной фосфатазы (рисунок 3).

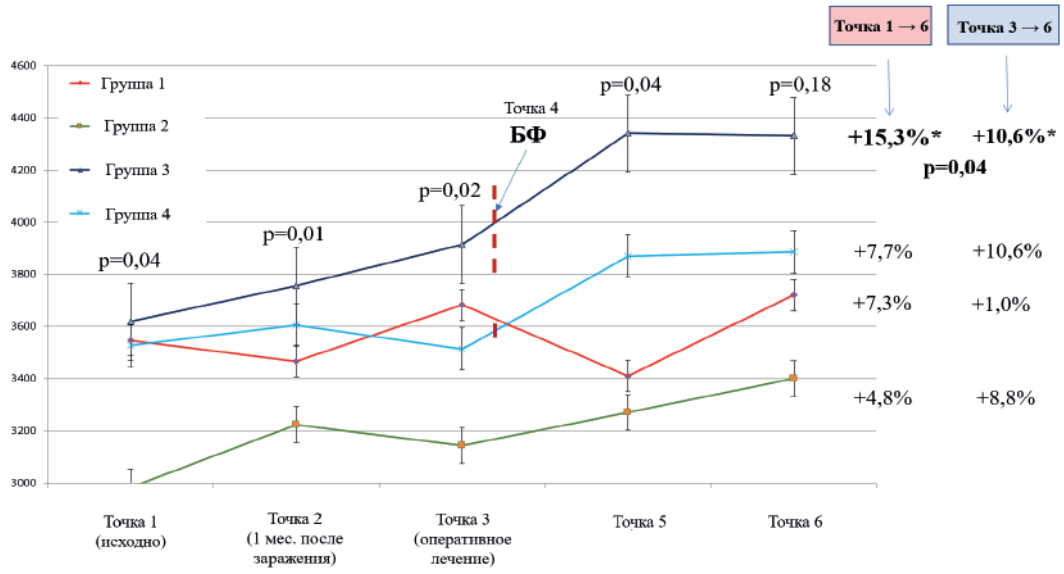


Рисунок 2 — Динамика массы тела кроликов на протяжении эксперимента.

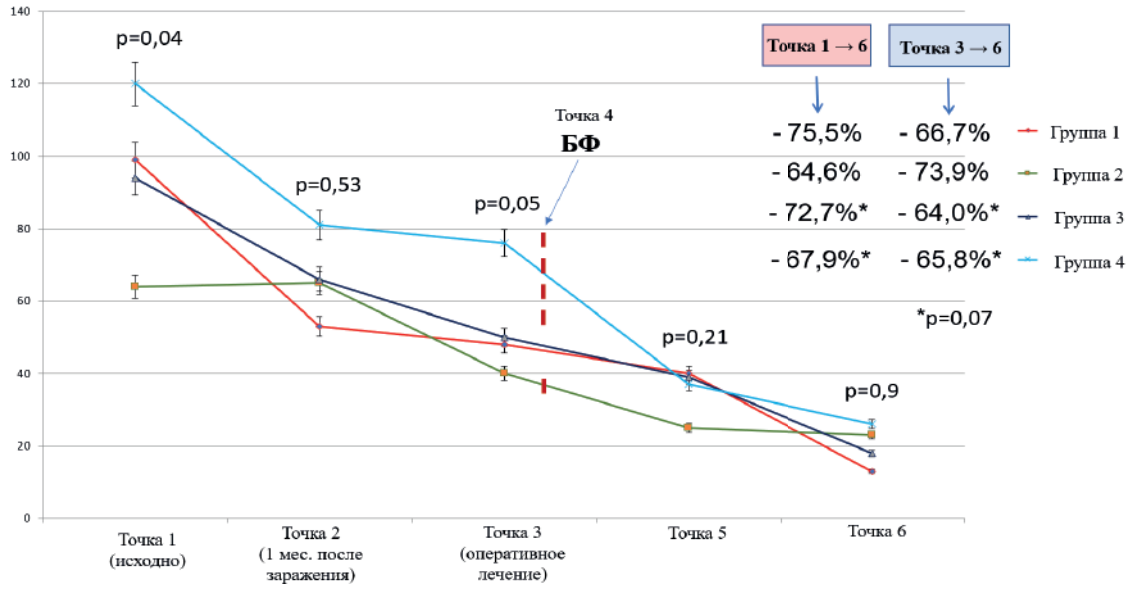


Рисунок 3 — Динамика уровня общей щелочной фосфатазы на протяжении эксперимента.

Статистически достоверные различия по уровню склеростина в сыворотке крови между группами определяются при измерении на сроке 3 месяца (p = 0,03) (рисунок 4). Для остальных показателей статистически значимые различия между группами и в динамике внутри групп отсутствуют, что может быть обусловлено высокой чувствительностью данных показателей к циркадным ритмам, режиму питания. При сопоставлении биохимических и морфологических данных определяется корреляция уровня склеростина и числа остеоцитов с максимальными значениями в группах 1 и 3 (коэффициент Пирсона на сроке 3 месяца равен 1,0; 6 месяцев – 0,9). В совокупности с отсутствием снижения количества остеобластов это может говорить о повышении уровня минеральной плотности и качества костной ткани – повышении трабекулярного объема, более низкой скорости резорбции остеокластами [Dydykina, I.S., 2013].

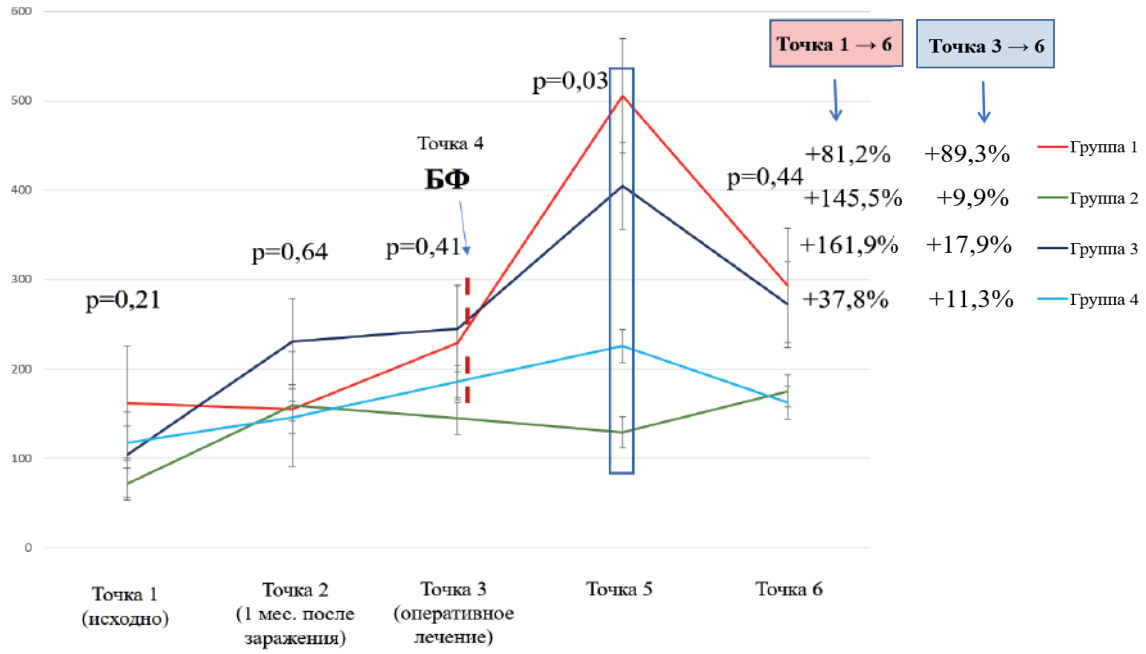


Рисунок 4 — Динамика уровня склеростина.

Результаты лучевого исследования.

Изучены компьютерные томограммы 11 левых интактных бедренных костей и 21 правой бедренной кости.

Анализ интактных (левых) бедренных костей позволил получить представление об особенностях архитектоники эпифиза бедренной кости кролика.

При анализе экспериментальных (правых) бедренных костей на фоне вариативности лучевых данных между группами и внутри них определяются следующие особенности:

в группе 1 – нарастание КТ-признаков остеодеструкции в динамике с максимальной выраженностью через 7,5 месяцев от момента инфицирования (Таблица 1, рисунок 5);

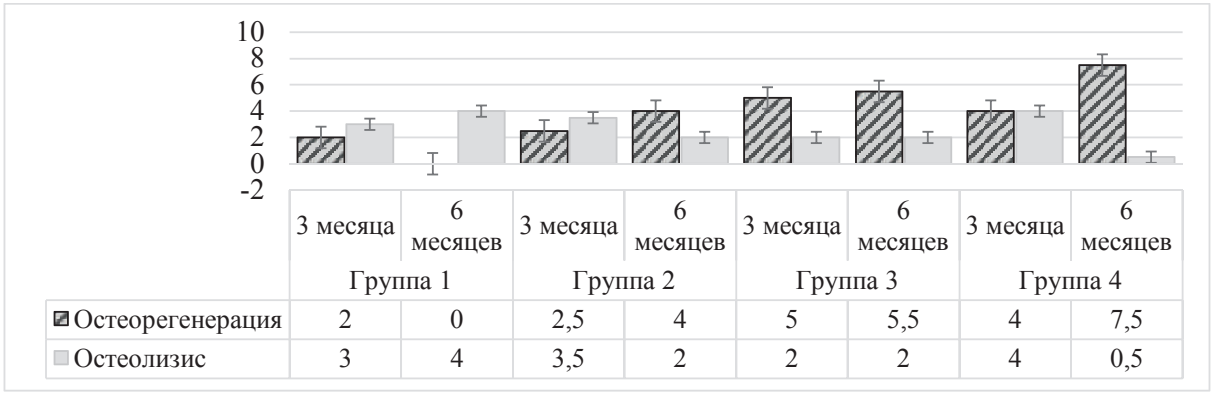
в группе 2 – на обоих сроках наблюдения определяются костные полости, в 3 из 4 образцов (75%) отсутствует структурность костной ткани. Через 6 месяцев имплантат в 100% случаев в реципиентной зоне резорбирован, а признаки восстановления структуры костной ткани определяются только в двух образцах (50%);

особенностями группы 3 на обоих сроках наблюдения является, с одной стороны, визуализация имплантата и/или его фрагментов (6 из 7 образцов; 85,7%) и прорастание имплантата костными балками, с другой – выявление костных полостей (4 из 7 случаев, 57%);

для группы 4 характерно обнаружение имплантата и/или его фрагментов в 100% случаев на обоих сроках наблюдения с выраженным прорастанием костными балками (рисунок 6). На сроке 3 месяца костные полости содержат неоднородное содержимое, костные фрагменты (секвестры), тогда как через 6 месяцев определяется нивелирование данного признака.

Таблица 1. Изменение лучевых признаков остеорегенерации и остеолизиса в ходе эксперимента

Группа	Период наблюдения, мес.	Признаки остеорегенерации (баллы 0-2, Me)						Признаки остеолизиса (баллы 0-2, Me)		
		Визуализация имплантата в эпифизе	Прорастание имплантата костными балками	Структурность костных балок	Структурность эпифизарной пластинки	Формирование кортикальной замыкательной пластинки в месте трепанации	Сумма баллов	Костные полости	Микросеквестры	Сумма баллов
1	3			1	1	0	2	2	1	3
	6			0	0	0	0	2	2	4
2	3	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	2,5	2	1,5	3,5
	6	0	0	1	1,5	1,5	4	1	1	2
3	3	2	1	1	0	1	5	1	1	2
	6	1	1	1,5	1	1	5,5	1	1	2
4	3	2	0	0	2	0	4	2	2	4
	6	2	1	1,5	1,5	1,5	7,5	0,5	0	0,5



	3 месяца	6 месяцев	3 месяца	6 месяцев	3 месяца	6 месяцев	3 месяца	6 месяцев
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
Остеорегенерация	2	0	2,5	4	5	5,5	4	7,5
Остеолизис	3	4	3,5	2	2	2	4	0,5

Рисунок 5 — Балльная оценка лучевых признаков остеорегенерации и остеолизиса, Me, сумма баллов

Отличительным признаком экспериментальных групп 3 и 4 является сохранение имплантата в 85,7-100% препаратов даже при наличии костных полостей, а также прорастание его костными балками, тогда как в группе 2 имплантат определяется в 50% препаратов только на первом сроке оценки и лишь в 25% случаев располагается в эпифизе.

При полуколичественной (в баллах от 0 до 2) оценке лучевых признаков остеорегенерации и остеолизиса во всех получавших лечение группах в динамике отмечается нарастание суммы баллов признаков, характеризующих остеорегенерацию. Снижение признаков остеолизиса отмечено в группах 2 и 4. На сроке 3 месяца минимальные значения признаков остеорегенерации определяются в группе 2 (2,5 баллов), максимальные значения остеолизиса – в группе 4 (4 балла). При этом на сроке 6 месяцев в группе 4 отмечены максимальные значения остеорегенерации (7,5 баллов) и минимальные – остеолизиса (0,5 балла).

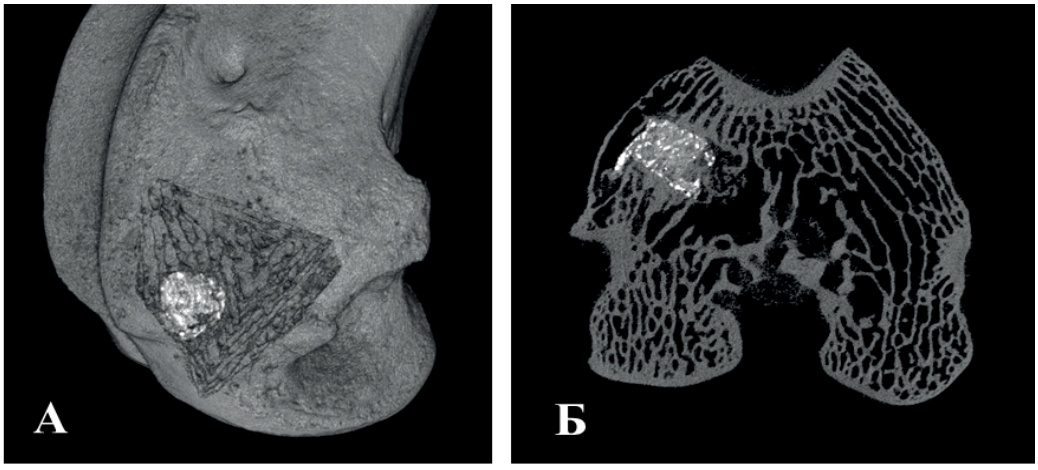


Рисунок 6 — КТ-изображение дистального отдела правой бедренной кости кролика группы 4 на сроке аутопсии 6 месяцев (А – 3D-реконструкция, Б – КТ-срез). Имплантат имеет неоднородную плотность, включения CaSO4, прорастает костными балками; периимплантной резорбции нет

Результаты морфологического и морфометрического исследования.

В дистальных эпифизах интактных (левых) бедренных костей, аутопсированных через 6 месяцев (рисунок 7), при относительно схожей макроскопической картине и общей костной плотности определяется различное соотношение толщины костных балок и остеоформирующих клеточных элементов (рисунок 8).

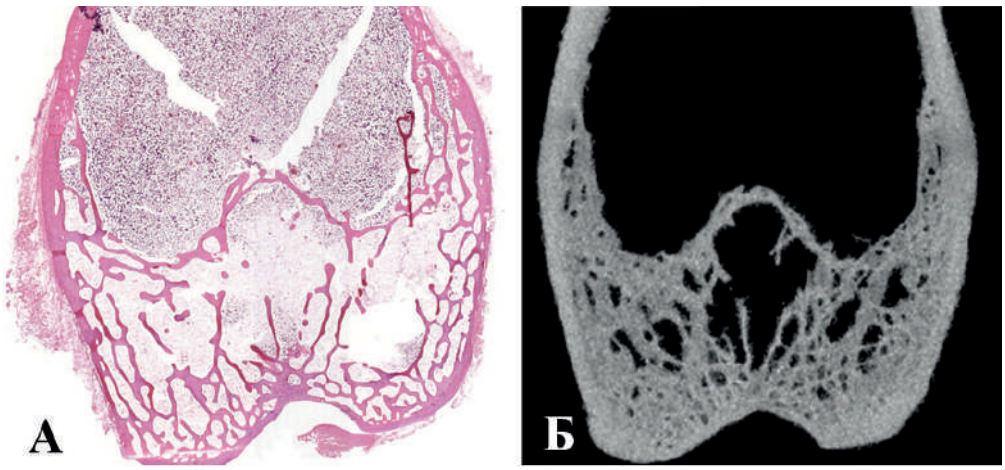
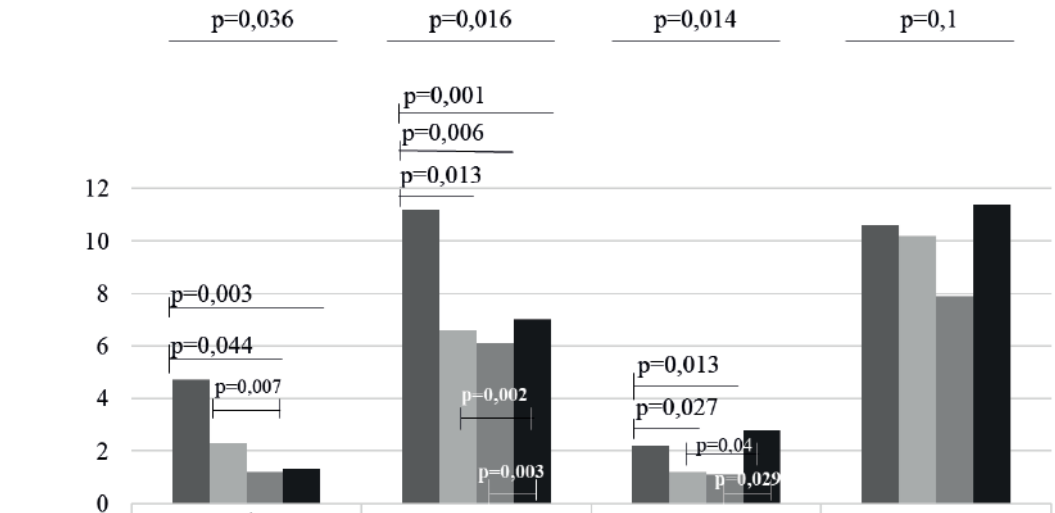


Рисунок 7 — Отсканированное изображение микропрепарата (А, окраска гематоксилином и эозином) и КТ-срез макропрепарата (Б) эпифиза левой (интактной) бедренной кости (препарат группы контроля заражения).



	остеобласты активные	всего остеобластов	остеоциты активные	всего остеоцитов
Группа 1	4.7	11.2	2.2	10.6
Группа 2	2.3	6.6	1.2	10.2
Группа 3	1.2	6.1	1.1	7.9
Группа 4	1.3	7	2.8	11.4

Рисунок 8. Клеточный состав интактных препаратов левой бедренной кости (среднее значение (М) на 1 поле зрения, при увеличении х1000).

В препаратах правых бедренных костей **группы 1 (контроль заражения)** определяется нарушение гистоархитектоники эпифизарной зоны из-за ярко выраженного активного специфического воспаления с эпителиоидно-макрофагальной инфильтрацией, занимающего более 40% площади среза кости (рисунок 9); выявлены кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) (рисунок 10).

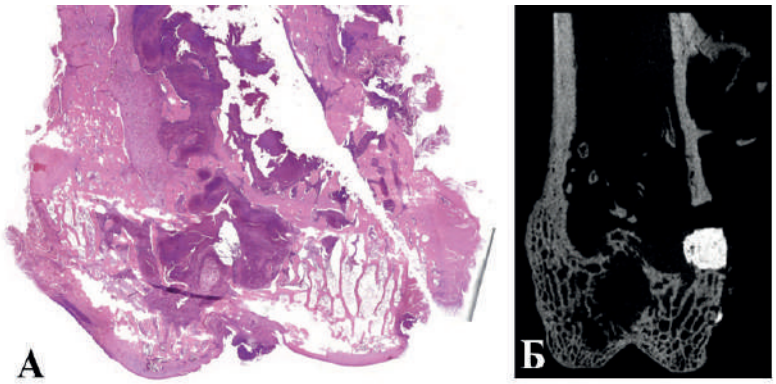


Рисунок 9 — Отсканированное изображение микропрепарата (А, окраска гематоксилином и эозином) и КТ-срез макропрепарата (Б) эпифиза правой бедренной кости (препарат группы контроля заражения, аутопсия в контрольной точке 3 месяца).

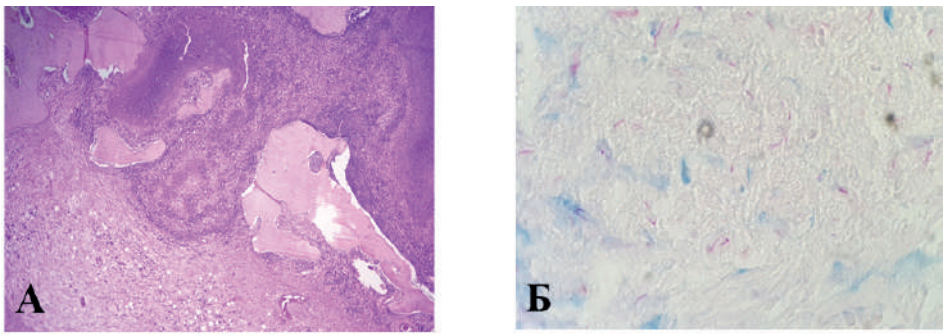


Рисунок 10 — Микрофотография очага воспаления в препарате группы 1 (контроль заражения): окраска гематоксилином и эозином (А, увеличение х100) – грануляционная ткань по периметру; окраска по Цилю - Нельсену (Б, увеличение х1000) – КУМ в очагах некроза

Определяется максимальная, в сравнении с другими группами, толщина костных балок на сроке 3 месяца ($p < 0{,}001$), на сроке 6 месяцев данный показатель остается выше показателя групп 2 и 3, но ниже, чем в группе 4.

В препаратах **группы 2** определяется различная гистологическая картина в зависимости от сроков наблюдения. Гистоархитектоника эпифиза через 3 месяца нарушена ввиду наличия специфического воспаления, через 6 месяцев – практически восстановлена, специфическое воспаление определяется в одном препарате и занимает менее 1% площади эпифиза. Количество остеокластов в динамике нарастает (0,2 в поле зрения на препарат через 3 месяца, 0,3 – через 6 месяцев), чего не отмечается в других группах.

В препаратах **группы 3** на сроке 3 месяца гистоархитектоника эпифизарной зоны изменена из-за воспаления, балочная структура восстановлена, балки образуют толсто-петлистую равномерную сеть; на сроке 6 месяцев гистоархитектоника сохранена, балочная структура восстановлена в 75% случаев. В эпифизе балки образуют равномерную тонко-петлистую (25% препаратов) либо толсто-петлистую сеть (50% препаратов). Очаги специфического воспаления выявлены в одном препарате на каждом сроке наблюдения, их площадь составляет 50% и 42% от площади препаратов соответственно. В 75% образцов по КТ визуализируются гранулы имплантата в эпифизе и метаэпифизе, в гистологических препаратах определяется неспецифическое воспаление, представленное в основном лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (рисунок 11). В эпифизарной зоне обнаруживаются растущие балки с активными остеобластами на поверхности, полнокровные сосуды. Число остеокластов

на сроке 3 месяца достаточно высокое (М на препарат 0,3 в п/зр.), но на сроке 6 месяцев снижается до 0 клеток во всех полях зрения. На сроке 3 месяца в группе отмечаются максимальные значения толщины костных балок в сравнении с другими исследуемыми группами ($p < 0,001$), через 6 месяцев толщина костных балок выше, чем контралатерально и в группе 2 ($p < 0,001$).

В препаратах **группы 4** гистоархитектоника эпифизарной зоны изменена из-за воспаления, балочная структура частично восстановлена, в эпифизе балки образуют петлистую сеть. Через 3 месяца в 2 из 3 препаратов в эпифизе визуализируются обширные очаги воспаления, занимающие от 28% до 48% площади, представленные специфическим воспалением с высокой текущей активностью и неспецифическим – в виде реакции на гранулы имплантата (рисунок 12). На сроке 6 месяцев специфическое воспаление выявлено только в 1 из 4 препаратов, площадь его составила 17% от площади эпифиза. Отмечаются признаки активного остеогенеза по всем оцениваемым параметрам – доли активных остеобластов/остеоцитов, площадь костной ткани, активный стромальный и сосудистый компонент. При этом число остеокластов в данной группе среди групп 2-4 является самым низким и не меняется в динамике (0,1 на препарат в п/зр.). На сроке наблюдения 6 месяцев в этой группе выявлены самые большие процентные значения площади костной ткани и толщины балок в эпифизе.

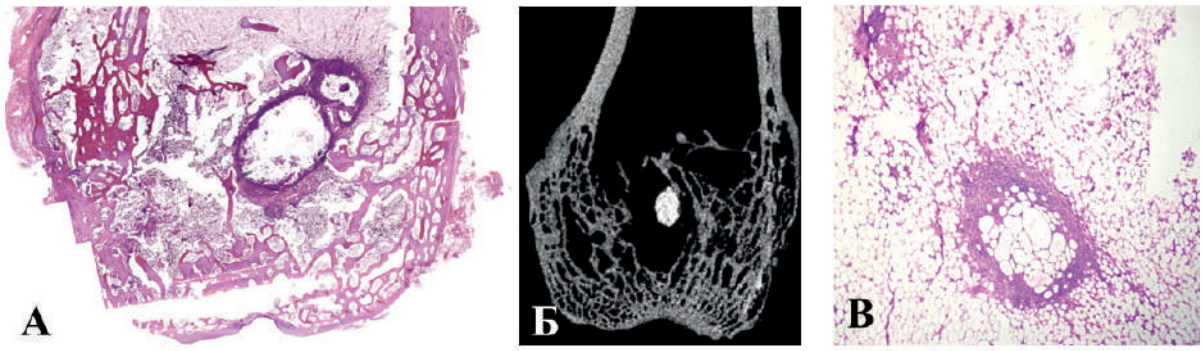


Рисунок 11 — Изображения эпифиза бедренной кости препаратов группы 3. А – Отсканированное изображение микропрепарата (окраска гематоксилином и эозином), аутопсия через 3 месяца после оперативного лечения; Б – КТ-срез того же макропрепарата; В – микрофотография гистопрепарата (окраска гематоксилином и эозином, увеличение х100), аутопсия через 6 месяцев, очаг неспецифического воспаления.

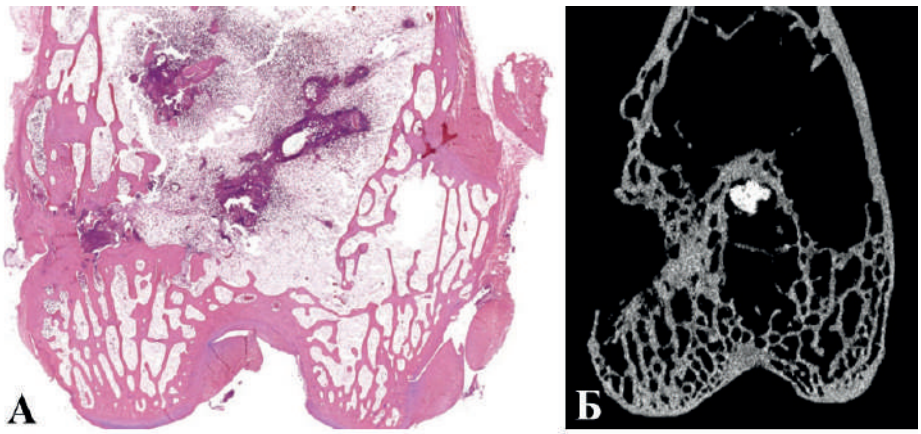


Рисунок 12 — Отсканированное изображение микропрепарата (А, окраска гематоксилином и эозином) и КТ-срез (Б) эпифиза бедренной кости препарата группы 4, аутопсия через 6 месяцев.

Характерной особенностью групп 3 и 4 является обнаружение стромальных тяжей, представленных фибробласто-фиброцитоподобными клетками, коллагеновыми структурами, которые отходят лучами от зон воспаления вокруг гранул имплантата, увеличенное количество полнокровных сосудов в этих зонах. На костных балках увеличено количество активных остеобластов.

Анализ гистологических паттернов, отражающих активное ремоделирование костной ткани в зоне воспаления (рисунок 13), демонстрирует на сроке 3 месяца в группах 3 и 4 большее количество грануляционной ткани, активной мезенхимы и полнокровных сосудов (оценка в баллах), на сроке 6 месяцев – наибольшее количество грануляционной ткани и полнокровных сосудов в группе 4.

Проведенные морфологические и морфометрические исследования показали следующее.

Модель туберкулезного остита бедренной кости во всех группах состоятельна, с максимальной выраженностью в группе 1 (контроль заражения) и нарастанием площади поражения к 6 месяцу.

В группах 2-4 максимальные проявления специфического воспаления отмечаются на 3 месяце и занимают от 10% до 50% площади эпифиза. Кислотоустойчивые микроорганизмы обнаружены в большинстве очагов, при этом на фоне ПТТ, БФ и их комбинации отмечено нивелирование специфического воспаления к 6 мес. в 50-75% случаев.

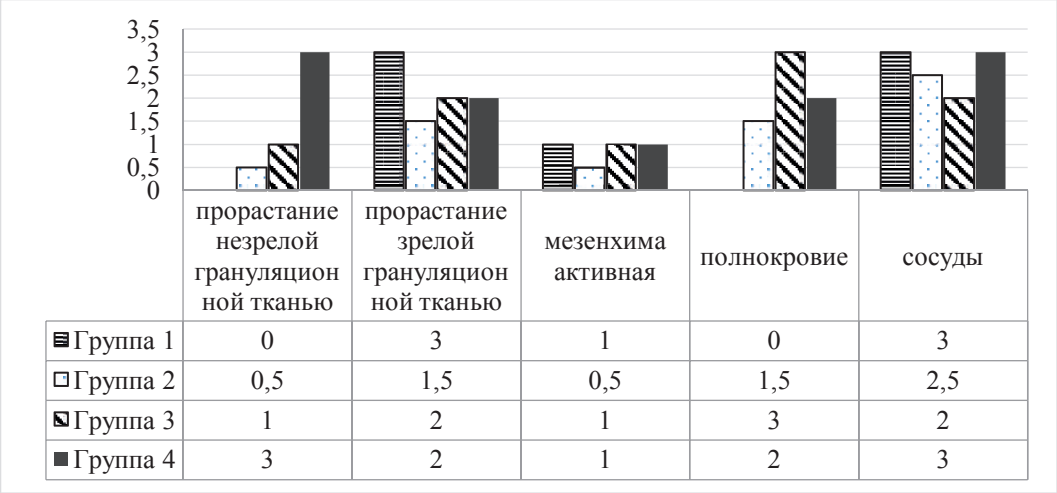
Неспецифическое воспаление на гранулах имплантата характеризуется перигранулярным инфильтратом лимфоплазмоцитарного (иммунного) характера с реакциями рассасывания. Многочисленные растущие костные балки с признаками текущего остеогенеза подтверждают наличие остеомодуляции в зоне имплантата.

Отличительным паттерном в группах назначения БФ (3 и 4) является формирование стромальных тяжей (прослоек) с увеличенным количеством сосудов по периферии воспалительных и деструктивных зон.

Снижение числа остеокластов в динамике между 3 и 6 месяцами отмечается во всех исследуемых группах, кроме контроля заражения, при этом на сроке 3 мес. оно уже минимально в группах назначения БФ (3 и 4).

Выявлена зависимость средней толщины балки с количеством активных остеобластов в зоне воспаления ($p = 0,005$) и в целом во всем эпифизе ($p = 0,029$).

В образцах контралатеральной стороны всех групп (1-4) при относительно схожей макроскопической картине и общей костной плотности определяется различное соотношение толщины костных балок и остеоформирующих клеточных элементов, что может свидетельствовать как о системном влиянии специфического воспалительного процесса, так и о медикаментозном воздействии на исходно интактную костную ткань.



	прорастание незрелой грануляционной тканью	прорастание зрелой грануляционной тканью	мезенхима активная	полнокровие	сосуды
Группа 1	0	3	1	0	3
Группа 2	0,5	1,5	0,5	1,5	2,5
Группа 3	1	2	1	3	2
Группа 4	3	2	1	2	3

А



	прорастание незрелой грануляционной тканью	прорастание зрелой грануляционной тканью	мезенхима активная	полнокровие	сосуды
Группа 1	1	1	0,5	1	2
Группа 2	0	0	0	1	2
Группа 3	0	0,5	0	1	1,5
Группа 4	0	0,5	0	2	3

Б

Рисунок 13 — Гистологические паттерны (оценка в баллах от 0 до 3), отражающие активное ремоделирование костной ткани в зоне воспаления. Сроки наблюдения: А – 3 месяца, Б – 6 месяцев.

Анализ результатов морфометрического исследования позволяет сделать вывод о более продолжительном индуцированном остеогенезе в группах с БФ (3 и 4).

При совместном анализе лучевых и морфологических данных установлено, что наличие больших костных полостей не коррелирует с наличием больших специфических инфильтратов только в двух из девяти наблюдений: по одному препарату группы 2 (где площадь специфического воспаления составляет 1% от площади препарата) и группы 3 (где специфическое воспаление не выявлено).

При сопоставлении плотности имплантата и количества остеокластов в зоне воспаления и средним на препарат определяется сильная отрицательная корреляция (коэффициент Пирсона 1) на сроке 3 месяца между группами 2-4, и на сроке 6 месяцев – между группами 2 и 4.

Среди исследуемых биохимических параметров статистически значимые соотношения с морфологическими данными определяются только для уровня склеростина, который коррелирует с числом остеоцитов, при этом максимальные значения выявлены в группах 1 и 3 (коэффициент Пирсона на сроке 3 месяца равен 1,0; 6 месяцев – 0,9).

ВЫВОДЫ

Однократное применение бисфосфонатов при лечении экспериментального туберкулезного остита, в том числе на фоне применения противотуберкулезных препаратов, приводит к увеличению площади костной ткани и толщины костных балок как в интактной кости, так и в зоне операции.

Применение бисфосфонатов при оперативном лечении экспериментального туберкулезного остита обеспечивает оптимизацию остеорегенерации за счет пролонгирования остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств имплантата с активным остео- и ангиогенезом вокруг его гранул.

Однократное применение бисфосфонатов при радикально-восстановительном хирургическом лечении туберкулезного остита ингибирует резорбцию имплантатов.

Применение бисфосфонатов совместимо с противотуберкулезной терапией и не увеличивает частоту обнаружения и площадь специфического воспаления хирургического лечения туберкулезного остита.

Однократное применение бисфосфонатов при хирургическом лечении туберкулезного остита сопровождается активацией остеорегенерации с увеличением доли активных форм остеобластов и остеоцитов, увеличением количества грануляционной ткани, активной мезенхимы и полнокровных сосудов в зоне хирургического вмешательства, при этом статистически значимое изменение биохимических маркеров отмечено только в отношении уровня склеростина сыворотки крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление костной ткани после специфических инфекционных деструктивных процессов и их оперативного лечения – важная задача современной травматологии и ортопедии. Особенно актуальна данная проблема при развитии заболевания на фоне продолжающегося костного роста, когда неполноценное восстановление кости может приводить к развитию ортопедических осложнений в течение длительного периода после реконвалесценции.

Одним из методов воздействия на процессы остеорегенерации после резекции патологических очагов является костная пластика имплантатами с заданными остеокондуктивными, остеоиндуктивными и остеогенными свойствами, однако при лечении инфекционных процессов имплантаты более подвержены преждевременному лизису в процессе адаптации и потере указанных свойств. При этом даже при нормально текущей адаптации имплантата большие костные дефекты требуют большего времени для восстановления и, следовательно, иммобилизации и ограничения осевой нагрузки на пораженный сегмент, что само по себе ухудшает условия реваскуляризации и остеогенеза, замедляя процессы остеорегенерации.

Другим методом регуляции остеорегенерации является применение бисфосфонатов – селективных ингибиторов остеолизиса, обладающих не только эффектом торможения дифференцировки остеокластов из предшественников, но и противовоспалительной активностью. Указанные свойства БФ используются при лечении системных генетических заболеваний (первичный остеопороз) и вторичного остеопороза (например, при ДЦП), а также и при очаговых поражениях костной ткани – костных кистах, метастазах литических опухолей, небактериальном остеомиелите. Имеется лишь единичное упоминание о применении БФ при туберкулезном остите. Теоретически, за счет системного угнетения остеокластов БФ

могут улучшить адаптацию имплантата вследствие ингибиции периимплантного остеолизиса и предотвращения его преждевременной резорбции, а также регулировать механизмы остеорегенерации благодаря превалированию процессов синтеза костной ткани над ее резорбцией.

Экспериментальное исследование может являться базисом для применения БФ при специфических инфекционных деструкциях костей, а также других заболеваниях, характеризующихся локальным остеопорозом и деструкцией костной ткани (опубликованное в мае 2022 распоряжение МЗ РФ позволяет это делать до внесения соответствующих указаний в действующие инструкции). Таким образом, доказательство эффективности бисфосфонатов при лечении туберкулезных оститов теоретически может экстраполировано на лечение различных нозологических вариантов очаговой костной деструкции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Исследование экспериментально доказывает, что даже однократное применение бисфосфонатов при хирургическом лечении туберкулезных оститов обеспечивает пролонгированную индукцию остеогенеза и оптимальную адаптацию имплантата, что может препятствовать образованию заполненных рубцовой тканью пострезекционных костных полостей и, соответственно, ортопедических последствий процесса. Предметами последующих экспериментальных и клинических исследований могут быть:

- изучение отдаленных результатов;
- исследование других модельных животных, в том числе в периоде их активного роста;
- применение бисфосфонатов в клинических исследованиях после радикально-восстановительных операций при туберкулезном остите в качестве препаратов, тормозящих естественные процессы послеоперационного остеолизиса, а также способствующих пролонгированию действия остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств имплантатов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Абрикосов А.И. Патологическая анатомия / А.И. Абрикосов, А.И. Струков. – Москва: Медгиз, 1961. – 560 с.
2. Алаторцев А.В. Ортопедические последствия туберкулезных оститов у детей: возможность прогноза и эффективность хирургического лечения: дисс. … Канд. Мед. наук / А. В. Алаторцев. – 2006. – 155 с.
3. Беллендир Э.Н. Патогенез внелегочных локализаций туберкулеза / Беллендир, Э.Н. – Внелегочный туберкулез: под ред. А.Б. Васильева. – СПб, 2000. – 36-48 с.
4. Васильев, А.Г. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие / А.Г. Васильев, Н.В. Хайцев, А.П. Трашков. – СПб: Фолиант, 2014. – 344 с.
5. Вертебральная форма небактериального остеомиелита: клинико-лабораторная характеристика и особенности лечения / О.Л. Копчак, А.Ю. Мушкин, М.М. Костик, А. С. Малетин // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13. – № 3. – С. 90-101.
6. Гарбуз А.Е. Современное состояние проблемы по внелегочному туберкулезу. Т. 2 / А.Е. Гарбуз. – Проблемы туберкулеза. – СПб, 1998. – 32-34 с.
7. Гематогенный остеомиелит позвоночника: клиническая и микробиологическая характеристика / А.Ю. Базаров, И.А. Лебедев, В.С. Баринов и др. // Хирургия позвоночника. – 2020. – Т. 17. – № 1. – С. 102-109.

8. Замещение аллокостью дефектов костной ткани при доброкачественных опухолях и опухолеподобных заболеваниях / И.А. Кирилова, Е.А. Анастасиева, Е.В. Губина, Л.А. Черданцева – Новосибирск: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 60 с.
9. Зедгенидзе Г.А. Рентгенодиагностика костно-суставного туберкулёза / Г.А. Зедгенидзе, В.П. Грацианский, Ф.Ф. Сивенко – Ленинград: Медицина, 1958. – 332 с.
10. Инфекционные поражения позвоночника: Проект национальных клинических рекомендаций / А.Ю. Мушкин, А.А. Вишневский, Э.О. Перецманас и др. // Хирургия позвоночника. – 2019. – Т. 16. – № 4. – С. 63-76.
11. Кириллова, Е.С. Оптимизация лучевой диагностики при туберкулезных оститах у детей младшего возраста: дисс. … канд. мед. наук / Е.С. Кириллова– 2006. – 126 с.
12. Кирилова, И.А. Вопросы репаративной регенерации в вертебрологии: исторический обзор работ учеников профессора Я.Л. Цивьяна / И.А. Кирилова, Н.Г. Фомичев // Хирургия позвоночника. – 2020. – Т. 17. – № 4. – С. 102-112.
13. Костно-суставной туберкулез. Т. 1-3 / под ред. Ю.Н. Левашева, А.Е. Гарбуза – Ленинград : Медицина, 1971. – 171 с.
14. Косулин А.В. Болезни донорской зоны как проблема хирургической вертебрологии: систематический обзор / А.В. Косулин, Д.В. Елякин // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13. – № 2. – С. 45-51.
15. Макро- и микроскопическая диагностика туберкулеза, его осложнений, исходов и причин смерти. Пособие для врачей. / Б.М. Ариэль, Г.Б. Ковальский, О.М. Осташко, О.И. Шацилло. – Санкт-Петербург: Медицина, 1998. – С. 33-34.
16. Мушкин А.Ю. К вопросу о дифференциальной диагностике небактериального и туберкулезного остеомиелита / А.Ю. Мушкин, М.М. Костик, О.Л. Копчак // Медицинский альянс. – 2018. – № 4. – С. 41-48.
17. Мушкин А.Ю. Туберкулез костей и суставов у детей: алгоритмирование диагностики и принципы лечения / А.Ю. Мушкин, А.А. Першин, Н.А. Советова // Медицинский альянс. – 2015. – № 4. – С. 36-45.
18. Оперативное лечение кист костей у детей / А.А. Овечкина, К.В. Жердев, О.Б. Челпаченко и др. // Медицинский совет. – 2022. – № 1. – С. 312-318.
19. Оценка влияния электрического поля электрета на остеорепарацию и активность воспаления в процессе хирургического лечения моделированного туберкулезного остита по морфологическим и биохимическим критериям / М. С. Сердобинцев, Т. И. Виноградова, М. Е. Дьякова, Д. С. Эсмедляева // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 46-58.
20. Петухова, В. В. Применение бисфосфонатов при костной патологии у детей (систематический обзор) / В. В. Петухова, А.Ю. Мушкин, М.М. Костик // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 59-70.
21. Пластика костных дефектов в хирургии туберкулеза костей и суставов (экспериментальное исследование) / М.С. Сердобинцев, А.С. Кафтырев, О.Л. Луцкая, В.Ю. Лобач // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом. – Новосибирск: Инновационный центр развития образования и науки, 2015. – С. 162-164.
22. Прогнозирование ортопедических последствий оперированных туберкулезных оститов у детей. / А.В. Алаторцев, Е.С. Кириллова, А.Ю. Мушкин, Т.Б. Ряснянская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 12. – С. 58-61.

23. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 516 с.
24. Сакроилиит как маска новообразований в детском возрасте: анализ серии клинических случаев / М.М. Карабахцян, Н.Т. Гарипова, Л.С. Сорокина и др. // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13. – № 4. – С. 84-88.
25. Способ моделирования туберкулезного остита различной степени тяжести: пат. 2421823 C1 Росс. Фед. N 2009140048/14. : заявл. 29.10.2009. : опубл. 20.06.2011. / С.Н. Васильева, А.С. Кафтырев, Т.И. Виноградова и др., 2011. – 9 с.
26. Тарасов, А.Н. Костно-пластические вмешательства при лечении доброкачественных опухолей костей / А.Н. Тарасов // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 59-63.
27. Технология замещения костных полостей аутологичными мезенхимальными стромальными клетками на коллагеновой матрице при экспериментальном хроническом остеомиелите / В.Н. Митрофанов, О.П. Живцов, Н.Ю. Орлинская и др. // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13. – № 1. – С. 42.
28. Тогоева Е.И. Дифференцированный подход к костнопластическим операциям в детской травматологии и ортопедии / Е.И. Тогоева, А.Т. Кобаидзе, К.В. Гагулаева // Сборник статей Международного научно-исследовательского конкурса Лучший исследовательский проект 2021. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2021. – С. 305-309.
29. Фтизиатрия: национальное руководство: Национальные руководства / Перельман М.И. ред. . – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
30. Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза / под ред. Левашева Ю.Н., Мушкина А.Ю. – Санкт-Петербург: ФГБУ «СПб НИИФ», 2008. – 226 с.
31. Эволюция клеточных технологий в лечении нарушений репаративной регенерации костной ткани длинных трубчатых костей (обзор литературы) / М.У. Байдарбеков, А.А. Нурахметов, К.Т. Оспанов, А.С. Кожаков // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2021. – № 3. – С. 360-366.
32. Этапы гистогенеза остеогенного трансплантата в культуральной среде и реципиентном ложе / А.М. Зайдман, И.А. Шевченко, Е.Л. Строкова и др. // Цитология. – 2019. – Т. 61. – № 5. – С. 370-384.
33. Яблонский, П. К. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / П. К. Яблонский. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.
34. The use of bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in the treatment of chronic osteomyelitis and infected non-unions – a retrospective study of 50 patients / T.A. Malat, M. Glombitza, J. Dahmen et al. // Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie. – 2018. – Vol. 156. – № 02. – P. 152-159.
35. A neglected infection in literature: Childhood musculoskeletal tuberculosis – A bibliometric analysis of the most influential papers / M. Held, M.-F. Bruins, S. Castelein et al. // International Journal of Mycobacteriology. – 2017. – Vol. 6. – A neglected infection in literature. – № 3. – P. 229.
36. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone / A. M. Boyce, M. H. Kelly, B. A. Brillante et al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 99. – № 11. – P. 4133-4140.
37. A rare case of Candida glabrata spondylodiscitis: case report and literature review / M. Gagliano, C. Marchiani, G. Bandini et al. // International Journal of Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 68. – A rare case of Candida glabrata spondylodiscitis. – P. 31-35.

38. ACR appropriateness criteria ® suspected osteomyelitis, septic arthritis, or soft tissue infection (excluding spine and diabetic foot) / F. D. Beaman, P. F. von Herrmann, M. J. Kransdorf et al. // Journal of the American College of Radiology. – 2017. – Vol. 14. – № 5. – P. S326-S337.
39. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children / E. Goergens, A. McEvoy, M. Watson, I. Barrett // Journal of Paediatrics and Child Health. – 2005. – Vol. 41. – № 1-2. – P. 59-62.
40. Adibi, R. Zoledronic acid targets chemo-resistant polyploid giant cancer cells / R. Adibi, S. Moein, Y. Gheisari // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 419.
41. Bone and Joint Infections / J. Saavedra-Lozano, O. Falup-Pecurariu, S. N. Faust et al. // Pediatric Infectious Disease Journal. – 2017. – Vol. 36. – № 8. – P. 788-799.
42. Bone and joint infections caused by mucormycetes: A challenging osteoarticular mycosis of the twenty-first century / S. J. Taj-Aldeen, M. N. Gamaletsou, B. Rammaert et al. // Medical Mycology. – 2017. – P. 691-704.
43. Bone metabolism and inflammatory characteristics in 14 cases of chronic nonbacterial osteomyelitis / Y. Ata, Y. Inaba, H. Choe et al. // Pediatric Rheumatology. – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 56.
44. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults / A. F. Jansson, T. H. Müller, L. Gliera et al. // Arthritis & Rheumatism. – 2011. – Vol. 60. – № 4. – P. 1152-1159.
45. Combined effect of Neridronate and specific antibiotic therapy in a case of tuberculous spondylodiscitis / L. Quarta, A. Corrado, N. Melillo et al. // Rheumatology International. – 2008. – Vol. 28. – № 5. – P. 495-498.
46. Dydykina, I. S. Sclerostin and its role in the regulation of bone metabolism / I. S. Dydykina, E. S. Vetkova // Rheumatology Science and Practice. – 2013. – Vol. 1. – № 3. – P. 296.
47. Effects of bisphosphonates to treat osteoporosis in children with cerebral palsy: a meta-analysis / M. J. Kim, S.-N. Kim, I.-S. Lee et al. – Text : electronic // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2015. – Vol. 28. – № 11-12. – URL: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2014-0527/html (date accessed: 03.06.2022). - Text : electronic.
48. Effects of long-term alendronate treatment on a large sample of pediatric patients with osteogenesis imperfecta / F. Lv, Y. Liu, X. Xu et al. // Endocrine Practice. – 2016. – Vol. 22. – № 12. – P. 1369-1376.
49. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta: a systematic review / E. B. G. Rijks, B. C. Bongers, M. J. G. Vlemmix et al. // Hormone Research in Paediatrics. – 2015. – Vol. 84. – № 1. – P. 26-42.
50. Efficacy of pamidronate in children with chronic non-bacterial osteitis using whole body MRI as a marker of disease activity / C. S. Bhat, M. Roderick, E. S. Sen et al. // Pediatric Rheumatology. – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 35.
51. Impact of antibiotic pretreatment on cultures in children with osteomyelitis and septic arthritis: a retrospective review / A. Lansell, Y. Vasili, P. S. Suchdev et al. // BMC Pediatrics. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 342.
52. Induced membrane technique with sequential internal fixation: use of a reinforced spacer for reconstruction of infected bone defects / L. Mathieu, L. Tossou-Odjo, N. de l'Escalopier et al. // International Orthopaedics. – 2020. – Vol. 44. – № 9. – P. 1647-1653.
53. Iolascon, G. The Rationale for Using Neridronate in Musculoskeletal Disorders: From Metabolic Bone Diseases to Musculoskeletal Pain / G. Iolascon, A. Moretti // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 13. – P. 6921.
54. Plastic and Orthopaedic Interventions and Long-Term Sequelae in Children with Meningococcal Septicemia—40 Years of Experience at the University Children's Hospital

Zurich / J. Elrod, D. Mannhard, C. Mohr et al. // European Journal of Pediatric Surgery. – 2019. – Vol. 29. – № 05. – P. 462-469.
55. Robbins basic pathology / V. Kumar, A. K. Abbas, J. C. Aster, J. A. Perkins eds. . – Tenth edition. – Philadelphia, Pennsylvania : Elsevier, 2018. – 935 p.
56. Russell, D. G. Mycobacterium tuberculosis: here today, and here tomorrow / D. G. Russell // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2001. – Vol. 2. – № 8. – P. 569-578.
57. Single-stage treatment of infected tibial non-unions and osteomyelitis with bone marrow granulocytes precursors protecting bone graft / P. Hernigou, A. Dubory, Y. Homma et al. // International Orthopaedics. – 2018. – Vol. 42. – № 10. – P. 2443-2450.
58. The Effect of Withholding Antibiotics Prior to Bone Biopsy in Patients With Suspected Osteomyelitis: A Meta-analysis of the Literature / P. A. Crisologo, J. La Fontaine, D. K. Wukich et al. // Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice. – 2019. – Vol. 31. – № 8. – P. 205-212.
59. The efficacy of single posterior debridement, bone grafting and instrumentation for the treatment of thoracic spinal tuberculosis / Z. Yi, Q. Song, J. Zhou, Y. Zhou // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 3591.
60. The microbiology of chronic osteomyelitis: Changes over ten years / M. Dudareva, A. J. Hotchen, J. Ferguson et al. // Journal of Infection. – 2019. – Vol. 79. – The microbiology of chronic osteomyelitis. – № 3. – P. 189-198.
61. The peculiarities and treatment outcomes of the spinal form of chronic non-bacterial osteomyelitis in children: a retrospective cohort study / M. M. Kostik, O. L. Kopchak, A. S. Maletin, A. Yu. Mushkin // Rheumatology International. – 2020. – Vol. 40. – № 1. – P. 97-105.
62. Trends in anti-osteoporotic medication utilization following fragility fracture in the USA from 2011 to 2019 / A. R. Agarwal, J. S. Cohen, A. Jorgensen et al. // Osteoporosis International. – 2023. – Vol. 34. – № 2. – P. 379-385.
63. Utilization of ring-shaped bone allograft for surgical treatment of adolescent post-tubercular kyphosis: A retrospective study / X. Yin, P. Liu, Y. Liu et al. // Medicine. – 2017. – Vol. 96. – № 24. – P. e7132.
64. Wedam, A. J. Invited commentary ‘Comparison of three different bone graft methods for single segment lumbar tuberculosis: A retrospective single-center cohort study / A. J. Wedam, B. Xun // International Journal of Surgery. – 2020. – Vol. 80. – P. 19-20.
65. Adjunctive Zoledronate + IL-2 administrations enhance anti-tuberculosis Vγ2Vδ2 T-effector populations, and improve treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis1 / H. Shen, E. Yang, M. Guo et al. // Emerging Microbes & Infections. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 1790-1805.

ФАНТОМНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ И ДОСТУПНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРАКТИЧЕСКОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Проектная команда: Панина О.Ю.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в России отмечается повышение доступности высокотехнологичного оборудования для населения. В лучевой диагностике это открывает новые возможности широкого использования различных технологий в ежедневной практике врача-рентгенолога. Магнитно-резонансная томография (МРТ) включает широкий спектр различных диагностических возможностей. Она позволяет проводить неинвазивную количественную и качественную оценку нормальных и патологически измененных тканей, в частности жира [1]. За последние два десятилетия научный и практический интерес к количественной оценке жира в МРТ растет во всех направлениях: в онкологии, терапии, трансплантологии и др. Такой интерес обусловлен поиском количественных неинвазивных инструментов, не зависящих от метода сбора данных, производителя, индукции магнитного поля и других параметров. Неинвазивные биомаркеры могут стать заменой инвазивным методикам, в частности биопсии [2].

Говоря об измерении фракции жира (Fat Fraction — FF) в МРТ, диксоновские последовательности занимают главную роль в реализации этой оценки и широкодоступны на современных томографах вне зависимости от производителя. Существующие программные решения автоматического расчета фракции жира (например, «IDEAL IQ» для GE, «Liver Lab» для Siemens и др.), в свою очередь, доступны не на всех томографах и являются дополнительной платной опцией [3]. Также в арсенале врача-рентгенолога есть несколько подходов к расчету жировой фракции с помощью стандартных диксоновских последовательностей, а именно: по формулам на основе сигнальных характеристик по изображениям в фазе (In phase) и противофазе (Out-phase): FF = (In-Out)/2*In*100; или по изображениям, взвешенным по воде (Water) и по жиру (Fat): FF = Fat/(Fat+water)*100 [4, 5]. Однако в практической работе рентгенологи не имеют полной уверенности в точности определения процентного содержания жировой фракции при выполнении исследования на конкретном томографе.

В современной научной литературе исследуется роль количественной оценки жировой инфильтрации костного мозга при гематологических заболеваниях, оценки метастазов, остеопороза, дифференциальной диагностики образований надпочечников, оценки степени неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и др. [6-8]. Кроме того, количественная оценка фракции жира может быть полезна в будущем не только в клинической практике, но и при клинических испытаниях лекарственных препаратов в качестве неинвазивного биомаркера [2]. Наиболее неизученной проблемой в настоящий момент является повреждение печени, связанное с химиотерапией (Chemotherapy-associated liver injury — CALI) [9].

Среди доступных в настоящее время вариантов лечения онкопациентов химиотерапия остается одной из наиболее эффективных и широко используемых. Побочные эффекты хорошо известны, и печень с ее богатым кровоснабжением и ключевой ролью в метаболизме подвергается риску цитотоксического повреждения во время противоопухолевого лечения. CALI является специфической формой стеатогепатоза, который может возникнуть у онкологических больных. CALI имеет различные паттерны развития, являющиеся результатом типичных клеточных поражений печени: повреждения сосудов, некроза, фиброза и холестаза, аналогичных НАЖБП [10]. Такие пациенты, как правило, имеют худшие исходы, поскольку им может потребоваться прекратить проведение химиотерапии или изменить ее режим. Стеатоз является значительным осложнением у онкопациентов, перенесших серьезные гепатэктомии, поскольку он увеличивает послеоперационную смертность. Онкологические пациенты с определенной периодичностью проходят диагностику с помощью лучевых методов, в частности компьютерной томографии (КТ) и МРТ. При оценке стеатоза печени ограничения КТ включают низкую чувствительность к стеатозу легкой и умеренной степени и множество сопутствующих факторов (наличие железа, фиброз, отек), которые не позволяют точно оценить содержание жира в печени. МРТ-визуализация является одним из наиболее часто используемых методов для выявления и характеристики стеатоза печени. Биопсия остается золотым стандартом диагностики стеатоза печени, однако ее инвазивный характер ограничивает ее использование в повседневной клинической практике [11].

Измерение жировой фракции, например у онкологических пациентов, позволит оценить ресурсные возможности организма, состояние и реакцию паренхимы печени между токсическими курсами химиотерапии. Не только увеличение продолжительности жизни пациентов с установленным онкологическим диагнозом, но и повышение ее качества являются главной целью работы онкологической службы. Стратегическая важность данного направления работы в системе здравоохранения в настоящее время обозначена Правительством РФ. Однако до конца не определена роль и информативность МРТ в количественной оценке фракции жира. Также ни у рентгенологов, ни у онкологов не существует единого стандартизированного подхода к использованию данных магнитно-резонансной и компьютерной томографии в оценке влияния противоопухолевого лечения.

Для использования в практической деятельности врачей-рентгенологов количественных показателей в МРТ должен быть продемонстрирован достаточный уровень точности и воспроизводимости [12]. В решении этих вопросов помогает применение фантомного моделирования, позволяющего проводить калибровочные и кросс-калибровочные испытания, и определять точность получения количественных данных, в том числе на томографах различных производителей. В совокупности это будет способствовать стандартизации и широкому клиническому применению вышеописанных доступных подходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка фантомов, а также стандартизованных и доказанных подходов к оценке фракции жира является важной целью в обеспечении точной диагностики. Разработанный метод повышения точности оценки фракции жира с использованием тест-объектов (фантомов) заключается в оценке качества работы импульсных последовательностей в МРТ при повторных, независимых сканированиях. Возможность проводить мультицентровые исследования вне зависимости от производителя и модели МР-томографа не только в проспективном формате, но и ретроспективно, а также сопоставлять полученные результаты – все это является выгодным преимуществом данной методики. Точная оценка жировой фракции

с помощью доступных всем подходов открывает возможность развития мультицентровых научных исследований с использованием количественной МРТ.

Такой подход освобождает медицинские учреждения от необходимости использовать дорогостоящее программное обеспечение.

Предлагаемый тест-объект (фантом), в отличие от иностранных, представляет собой сборную конструкцию, что позволяет менять параметры тест-объекта, имитируя различную концентрацию жира, а также состав пробирок (например, разный состав масел, разный диапазон жировой фракции).

Как результат, разработанный мной метод способствует повышению качества диагностики с использованием МРТ, что обеспечивает врачам-рентгенологам возможность постановки точного диагноза.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Panina O. Y., Gromov A. I., Akhmad E. S., et al. Accuracy of fat fraction estimation using Dixon: experimental phantom study // Med Vis. 2022. Vol. 26. P. 147–58. https://doi.org/10.24835/1607-0763-1160.
2. Keenan K. E., Delfino J. G., Jordanova K. V., et al. Challenges in ensuring the generalizability of image quantitation methods for MRI // Med Phys. 2022. Vol. 49. https://doi.org/10.1002/mp.15195.
3. Bray T. J. P., Chouhan M. D., Punwani S., et al. Fat fraction mapping using magnetic resonance imaging: insight intopathophysiology // Br J Radiol. 2018. Vol. 91. https://doi.org/10.1259/BJR.20170344.
4. Bhat V., Velandai S., Belliappa V., et al. Quantification of Liver Fat with mDIXON Magnetic Resonance Imaging, Comparison with the Computed Tomography and the Biopsy // J Clin DIAGNOSTIC Res. 2017. Vol. 11. – TC06.
5. Outwater E. K., Blasbalg R., Siegelman E. S., et al. Detection of Lipid in Abdominal Tissues with Opposed-Phase Gradient-Echo Images at 1.5 T: Techniques and Diagnostic Importance // Radiographics. 1998. Vol. 18. https://doi.org/10.1148/radiographics.18.6.9821195.
6. Zhao Y., Huang M., Ding J., et al. Prediction of Abnormal Bone Density and Osteoporosis From Lumbar Spine MR Using Modified Dixon Quant in 257 Subjects With Quantitative Computed Tomography as Reference // J Magn Reson Imaging. 2019. Vol. 49. P. 390–399. https://doi.org/10.1002/JMRI.26233.
7. Maeder Y., Dunet V., Richard R., et al. Bone Marrow Metastases: T2-weighted Dixon Spin-Echo Fat Images Can Replace T1-weighted Spin-Echo Images // Radiology. 2018. Vol. 286. P. 948–959. https://doi.org/10.1148/RADIOL.2017170325.
8. Chow L.T.C., Ng A.W.H., Wong S.K.C. Focal nodular and diffuse haematopoietic marrow hyperplasia in patients with underlying malignancies: a radiological mimic of malignancy in need of recognition // Clin Radiol. 2017. Vol. 72. P. 265.e7–265.e23. https://doi.org/10.1016/J.CRAD.2016.10.015.
9. Corrias G., Erta M., Sini M., et al. Comparison of Multimaterial Decomposition Fat Fraction with DECT and Proton Density Fat Fraction with IDEAL IQ MRI for Quantification of Liver Steatosis in a Population Exposed to Chemotherapy // Dose-Response. 2021. Vol. 19. https://doi.org/10.1177/1559325820984938.
10. Calistri L., Rastrelli V., Nardi C., et al. Imaging of the chemotherapy-induced hepatic damage: Yellow liver, blue liver, and pseudocirrhosis // World J Gastroenterol. 2021. Vol. 27. https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i46.7866.

11. Ashouri Y., Hsu C. H., Riall T. S., et al. Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index Predicts Liver Failure After Resection of Colorectal Liver Metastases // Dig Dis Sci. 2022. Vol. 67. https://doi.org/10.1007/s10620-021-07333-3.
12. Hernando D., Sharma S. D., Aliyari Ghasabeh M., et al. Multisite, multivendor validation of the accuracy and reproducibility of proton-density fat-fraction quantification at 1.5T and 3T using a fat–water phantom // Magn Reson Med. 2017. Vol. 77. P. 1516–1524. https://doi.org/10.1002/mrm.26228.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Организации: Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»; ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России

Проектная команда: Поспелова М.Л.[1], Маханова А.М.

1. Доктор медицинских наук, заведующий НИЛ нейроклинической онкологии НЦМУ, доцент кафедры неврологии с клиникой.

ВВЕДЕНИЕ

Современная женщина выглядит так, как ей нравится! Она задумывается о своем здоровье не тогда, когда что-то заболит, а тогда, когда все в полном порядке. Ведь здоровый организм дольше остается выносливым и красивым, а значит и трудоспособным.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым злокачественным новообразованием у женщин во всем мире и излечим примерно у 70-80% пациентов с неметастатическим заболеванием на ранней стадии. Лучший прогноз по-прежнему связан с обнаружением на ранних стадиях, что приводит к усилению внимания к своевременным и улучшенным стратегиям скрининга. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году рак молочной железы был диагностирован у 2,3 млн женщин. За последние 10 лет показатели прироста заболеваемости равны 31,2%, частота распространенности РМЖ увеличилась на 33% и достигла 439 случаев на 100 000 населения в России.

Хирургическое лечение рака молочной железы насчитывает многовековую историю: на VIII международном противораковом конгрессе, состоявшемся в 1962 году в Москве, и на IX международном противораковом конгрессе, проходившем в 1966 году в Токио, расширенная радикальная мастэктомия получила признание как новое принципиально более радикальное вмешательство при раке молочной железы, и была признана целесообразность выполнения расширенных оперативных вмешательств при локализации опухоли в центральном и медиальных отделах молочной железы.

За последние десятилетия интерес к органосохраняющим операциям существенно возрос, поскольку преимуществами этих операций стали: уменьшение травматичности, снижение послеоперационных осложнений, сокращение длительности пребывания в стационаре, меньший психоэмоциональный стресс для пациенток.

Современная концепция лечения рака молочной железы (РМЖ) XXI века основана на использовании комплексного воздействия, которое включает хирургический метод, в том числе в комбинации с лучевой терапией и адъювантной химиотерапией (Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», 2020), что приводит к развитию типичных осложнений, объединяемых под названием постмастэктомический синдром (ПМЭС).

Частота развития ПМЭС после применения комбинированного лечения рака молочной железы достигает 20,0-80,0%; до 40% пациентов утрачивают трудоспособность. Развиваются стойкие необратимые функциональные нарушения верхних конечностей (ВК), которые в ряде случаев не позволяет им вернуться к полноценной трудовой деятельности, адаптироваться к окружающей среде и снижает их социальную активность. Клиническая картина ПМЭС многообразна и в основном проявляется в виде: вторичной лимфедемы верхней

конечности, тугоподвижности плечевого сустава, снижения силы мышц верхней конечности со стороны оперативного вмешательства, нарушения вегетативной регуляции, комплекса нейроваскулярных и функциональных биомеханических расстройств (Савин Л.А и др., 2006-2010; Шихкеримов Р.К и др., 2011; Одинец Т.Е. и др., 2014).

Согласно исследованиям, даже при отсутствии функциональных нарушений, возникают глубокие расстройства личности в виде тревожно-депрессивного синдрома, нарушения психосоциального статуса, сексуальности, нарушения адаптации в окружающей среде, снижения полноценного участия в повседневной деятельности и снижения качества жизни.

Доказано, что у пациенток, перенесших комбинированное радикальное лечение РМЖ, в различные сроки послеоперационного периода отмечаются признаки хронического нарушения мозгового кровообращения, которых не было до проведения комплексного лечения, а также в 7% случаев – острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном сосудистом бассейне. (Савин Л.А., 2010; Стулин И.Д и др. 2006-2007).

По современным данным, более чем у 80% пациентов после хирургического лечения в сочетании адъювантной химиотерапией развиваются когнитивные нарушения, такие как снижение скорости обработки информации, внимания, памяти и исполнительных функций (Janelsins MC and al., 2011).

У подавляющего количества женщин, перенесших радикальное лечение по поводу РМЖ, отмечаются: ухудшение психоэмоционального статуса, снижение по большинству критериев качества жизни (Койчакаева А.С. 2004), а в 25% случаев выявляются клинические признаки большого депрессивного эпизода (Евтягин В.В. и др., 2006; Савин А.А. и др., 2006; Малкина-Пых И.Г., 2007). Наибольшая частота депрессии и высокого уровня личностной и реактивной тревожности отмечается в поздние сроки наблюдения за больными, перенесшими лечение по поводу рака молочной железы, когда нарастают неврологические проявления постмастэктомического синдрома (Юнусова А.С. и др. 2003).

Таким образом, становится понятной высокая значимость проблемы реабилитации этой категории пациенток.

Актуальным аспектом проблемы является поиск диагностических маркеров, которые могли бы объективизировать нарушения центральной нервной системы в наиболее ранние сроки у пациенток, перенесших радикальное лечение РМЖ и создание комплекса лечебно-реабилитационных.

В лечении постмастэктомический синдром значительно сложнее, чем в диагностике. При адекватном подходе практически всегда удается добиться, как минимум, существенного улучшения. Терапия в любом случае носит комплексный характер, включая медикаментозную терапию, специально подбираемые упражнения, физиотерапевтические процедуры, бандажи, эластичные повязки. Вопрос о хирургической коррекции ставится редко – такая корригирующая операция сама по себе сложна, травматична и рискованна, поэтому она выполняется только при отсутствии эффекта от консервативных мер и исчерпании всех терапевтических возможностей.

Анализ неврологических нарушений, оценка нейропсихологического статуса, возникающих у пациенток после противоопухолевого лечения, позволит повысить эффективность реабилитационных мероприятий, а также сформировать персонифицированные протоколы профилактики и лечения постмастэктомического синдрома.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Главная идея проекта – клиническое внедрение и отработка новых алгоритмов предикции и персонифицированного подхода к лечебно-реабилитационным мероприятиям у паци-

енток с постмастэктомическим синдромом (поражение центральной нервной системы). Создание новых лечебно-реабилитационных подходов у пациенток с постмастэктомическим синдромом на основе оценки клинических, нейропсихологических, лабораторных и нейровизуализационных показателей центральной нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научная новизна. Впервые будут выявлены структурно-функциональные и метаболические нарушения головного мозга (изменение активности рабочих сетей и/или поражения проводящих путей белого вещества головного мозга, нарушения метаболизма 18 ФДГ) и проведено их сопоставление у пациенток с диагностированным постмастэктомическим синдромом.

Будет разработана стратегия превенции и новых лечебно-реабилитационных мероприятий у пациенток с постмастэктомическим синдромом на основании созданного нейросетевого-генетического алгоритма и его корреляции с данными клинической картины, результатами нейропсихологического исследования, метаболизма головного мозга.

Практическая значимость. Полученные результаты исследования позволят разработать нейросетевой-генетический диагностический алгоритм по выявлению структурных, функциональных и метаболических изменений головного мозга и генетических рисков у пациенток после радикального лечения рака молочной железы. Новые персонифицированные лечебно-реабилитационные стратегии и превентивные подходы приведут к снижению потерь женщин трудоспособного возраста и затрат на их лечение.

Значимость для здравоохранения, ближайшие и отдалённые перспективы внедрения.

Комплексный подход к использованию комбинированных методов реабилитации пациенток с постмастэктомическим синдромом и его превенции, на основании исследования белого вещества, метаболизма головного мозга и нейросетей, а также выявления генетических рисков развития постмастэктомического отека позволит персонифицировать тактику и поможет вернуть к активной жизни более миллиона женщин трудоспособного возраста.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Ермощенкова М.В., Филоненко Е.В., Зикиряходжаев А.Д. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастэктомического синдрома. ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Министерства здравоохранения России. Москва 2013 г.;
2. Мясникова М.О. Постмастэктомическая лимфедема верхних конечностей: возможности консервативного лечения//Совр. онкол. – 2007. – Т. 9, No 3. – С. 30 – 33.;
3. Shah C, Arthur D, Riutta J, Whitworth P, Vicini FA. Breast-cancer related lymphedema: A review of procedure-specific incidence rates, clinical assessment aids, treatment paradigms, and risk reduction. PMID: 22759095 DOI: 10.1111 / j.1524-4741.2012.01252.x Breast Journal. 2012; 18(4): 357 – 361.;
4. Boccardo F. Disability and lymphedema/F. Boccardo, C. Campisi//Ann. Ital Chir. 2002. – Vol. 73. – N 5. – P. 485 – 488.;
5. Nadia Harbeck 1, Frédérique Penault-Llorca 2, Javier Cortes 3 4, Michael Gnant 5, Nehmat Houssami 6, Philip Poortmans 7 8, Kathryn Ruddy 9, Janice Tsang 10, Fatima Cardoso 11 Breast cancer. PMID: 31548545 DOI: 10.1038/s41572-019-0111-2. Nat Rev Dis Primers. 2019 Sep 23;5(1):66.;

6. TrendsAamirAhmad1BreastCancerStatistics:RecentPMID:31456176DOI:10.1007/978-3-030-20301-6_1 Adv Exp Med Biol. 2019;1152:1-7.;
7. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (Заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. //ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – М., 2018 – 249 с.;
8. Пак Д.Д. Материалы конгрессов и конференций V Российская онкологическая конференция от сверхрадикальных мастэктомий до органосохраняющих операций. Д.Д. Пак МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва 27-29 ноября 2001 г.;
9. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. J Pain 2011;12:725–46.;
10. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, et al. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. Br J Cancer 2008;99:604–10. ;
11. Грушина Т.И. Злокачественные опухоли и физиотерапия ГБУ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения Москвы. Журнал Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2013. С 70-79.;
12. Бережнова Н.И., Богуш Н.Л. Патофизиология системы гемостаза. Методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов. Под редакцией проф. Г.В.Порядина. – М., РГМУ, 2013, с – 39.;
13. Шихкеримов Р. К. Диссертация и автореферат по ВАК РФ 14.01.11 г.: Неврологические, биомеханические и сосудистые расстройства в формировании и проявлениях постмастэктомического синдрома. Клиника, диагностика, лечение. Москва 2013 г. С – 51.;
14. Федоров В.Э., Титов К.С., Чебуркаева М.Ю. Осложнения после операций у больных раком молочной железы. УДК 618.19:616-006.6-089-06(048.8)(045). Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6 С-105.;
15. Rockson, S.G. The unique biology of lymphatic edema PMID: 19522679 DOI: 10.1089/lrb.2009.7202. Lymphatic Research and Biology. – 2009 – 7 (2). – P. 97–100.;
16. Kobayashi, M.R. Lymphedem PMID: 3555946 Clin. Plast. Surg. – 1987 – N 14 – P. 303–313.;
17. Ивашков В.Ю., Соболевский В.А., Егоров Ю.С. Современные аспекты оперативного лечения лимфатических отеков верхних конечностей у пациентов после комплексного лечения рака молочной железы ФГБУ «РОНЦ им. н.н. Блохина» Минздрава России, г. Москва УДК 616-006.66 Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи № 1–2016, С 70-75.;
18. Ивашков В.Ю., Соболевский В.А. Хирургическое лечение лимфатического отека верхних конечностей у пациентов после комплексного лечения рака молочной железы. Современное состояние проблемы. ФГБУ «РОНЦ им. н.н. Блохина» Минздрава России, г.Москва. eLIBRARY ID: 24870547/ эстетических хирургов» (Москва) Пластическая хирургия и эстетическая медицина (с 2019 года) Номер: 3 Год: 2015 С 70-76.;
19. M.W. Kissin [et al.] Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer / Brit. J. Surg. – 1986 – N 73 (7). –P. 580–584.;
20. Cynthia L Miller 1, Michelle C Specht, Melissa N Skolny, Lauren S Jammallo, Nora Horick, Jean O'Toole, Suzanne B Coopey, Kevin Hughes, Michele Gadd, Barbara L Smith, Alphonse G Taghian /Sentinel lymph node biopsy at the time of mastectomy does not increase the risk of lymphedema: Implications for prophylactic surgery // PMID: 22941538

PMCID: PMC3563357 DOI: 10.1007/s10549-012-2231-1/// Breast Cancer Research and Treatment. – 2012 – N 135 – P. 781–789.;
21. J Armer 1, M R Fu, J M Wainstock, E Zagar, L K Jacobs/Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy // PMID: 15328760// /Lymphology. –2004 – N 37 – P. 73–91.;
22. Комов Д.В., Поддубская Е.В., Ермилова В.Д., Ожерельев А.С., ШиряевС.В., Оджарова Г.А., Хайленко В.А., Ориновский М.Б., Баранова М.П. «Сторожевой» лимфатический узел: оптимизация лечебно-диагностической тактики при раке молочной железы. НИИ клической онкологии. УДК 618.19-006.6-07:616.428/ Вестник РОНЦ Им. Н. Н. Блохина РАМН – 2002г. Том: 13Номер: 4 Страницы: 3-5.;
23. Борисов А.В., Бубнова Н.А., Борисова Р.П. Значение лимфангиона как структурно-функциональной единицы в новой теории структуры и функции лимфатической системы / Ученые записки СПбГМУ Им. Акад. И.П. Павлова // eLIBRARY ID: 24229776 /// Том: 16; Номер: 3 Год: 2009 С 81-84.;
24. Бубнова Н.А., Борисова Р.П., Кубышкина Н.А. Теория активного транспорта лимфы: морфофункциональные основы и клинические аспекты / DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-80-89// Регионарное кровообращение и микроциркуляция Том: 19 Номер: 3 (75) Год: 2020 С – 80-89.;
25. Савин Л.А. Цереброваскулярные нарушения у больных с постмастэктомическим синдромом. Диссертация и автореферат по ВАК РФ 14.01.11 УДК: 618.19-006.6-089-06:616.8/ г. Москва 2010г.;
26. Smith W.C., Bourne D., Squair J. et al./ A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. //PMID: 10506676 DOI: 10.1016/s0304-3959(99)00076-7 /// Pain 1999; 83: 91-95.;
27. Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Стулин И.Д., Велыпер Л.З., Стаханов М.Л., Стражов С.В., Савин Л.А., Лочан Н.В., Антонюк М.В. Неврологические расстройства у женщин после мастэктомии. УДК 616.8-009: 617.5-089 Клиническая геронтология 2008; Том 14Номер 8 С-15-18.;
28. Sanders RJ, Hammond SL, Rao NM. Diagnosis of thoracic outlet syndrome. J https://doi.org/10.1016/j.jvs. 2007.04.050/ Vasc Surg. 2007;46(3):601–4.;
29. Масляков В.В., Левина В.А., Накаева Е.Ю. Современные аспекты медико-социальной реабилитации больных раком молочной железы. УДК 618.19-006.04-089.87-036.868 Медико-социальная экспертиза Том 18 №1, 2015г.;
30. Хетагурова А.К., Мирюсопова Г.Ф. Организация реабилитации больных после мастэктомии. DOI: 10.26347/1607-2502201805-06031-035// Проблемы стандартизации в здравоохранении 2018 № 5-6; С – 31-35.;
31. Мясникова М.О. Постмастэктомическая лимфедема верхних конечностей: возможности консервативного лечения//Совр. онкол. – 2007. – Т. 9, No 3. – С. 30 – 33.;
32. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. PMID: 23930436 Lymphology 2013; 46(1): 1 – 11.;
33. Малинин А.А., Сергеев С.Ю. Радикальное лечение деформирующих форм слоновости поэтапным методом компрессионной и резекционно-пластической редукции лимфэдематозных тканей. DOI: 10.18821/1560-9502-2017-22-3-181-186 Анналы хирургии. 2017; 22 (3): 181 – 6.;
34. Karges JR, Mark BE, Stikeleather SJ, Worrell TW. Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume. PMID: 12564949. Phys Ther. 2003 Feb; 83(2): 134 – 145.;

35. Sander AP, Haier NM, Hemenway K, Miller AC. Upper-extremity volume measurements in women lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. PMID: 12444879 Phys Ther. 2002 Dec; 82(12): 1201 – 1212.;
36. Сыромятникова Л. И., Алиева Э. Х., Лапин О. М., Мехряков С. А. Клинический пример осложненного течения тромбоза глубоких вен верхних конечностей (синдром Педжета-Шреттера) doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3379 Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3379.;
37. Мясникова М.О., Седов В.М. Роль динамической лимфосцинтиграфии в оценке лимфотока верхних конечностей у больных с постмастэктомической лимфедемой// eLIBRARY ID: 12848421///Вестник лимфологии N 1. – 2006. – С. 39 – 43.;
38. Seung Min Kang, Sang Mi Lee Acute Traumatic Lymphedema without Tissue Injury Detected by Lymphoscintigraphy// doi:10.3348/jksr.2018.78.1.73 //J Korean Soc Radiol. – 2018/ – Vol. – Jan; 78(1). – P. 73 – 76.;
39. Кацев В.М., Дмитриева Л.А., Седов В.М. Лимфосцинтиграфия в диагностике и прогнозировании постмастэктомического отека конечностей// eLIBRARY ID: 15626418// Вопр. онкологии. 2003. – Т. 49, N 1. – С. 63 – 65.;
40. Olszewski WL, Zaleska M, Domaszewska A, Cwikla J. Lymphoscintigraphy as a tool in vizualizing pathways of lymph and tissue fluid flow during pneumatic compression therapy/ PMID: 21949974/Eur J Lymphology. – 2011. – Vol. 22(63). – P. 17.;
41. «Клинические рекомендации «Лимфоотек после мастэктомии» (утв. Минздравом России) Министерство Здравоохранения РФ; Год утверждения (частота пересмотра) 2018.;
42. Fife CE, Farrow W, Hebert AA, Armer NC, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Skin and Wound Care in Lymphedema Patients: A Taxonomy, Primer, and Literature Review/ PMID: 28617750 DOI: 10.1097 / 01.ASW.0000520501.23702.82/Adv Skin Wound Care. – 2017. – Vol. Jul; 30(7). – P. 305 – 318.;
43. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema. PMID: 15968692 DOI: 10.1002/cncr.21195. Cancer. 2005; 104(3): 457 – 66.;
44. Haghighat S, Montazeri A, Zayeri F, Ebrahimi M, Weiss J.Psychometric evaluation of the Persian version of the Lymphedema Life Impact Scale (LLIS, version 1) in breast cancer patients/ PMID: 29954381 PMCID: PMC6025716 DOI: 10.1186/s12955-018-0958-z/ Health Qual Life Outcomes. – 2018. – Vol. Jun 28; 16(1). – P. 132.;
45. Patel KM, Lin CY, Cheng MH. A prospective evaluation of lymphedema-specific quality-of-life outcomes following vascularized lymph node transfer. PMID: 25515196 DOI: 10.1245/s10434-014-4276-3 Ann Surg Oncol 2015; 22(7): 2424 – 2430.;
46. Carl, H., Walia, G., Bello, R., Clarke-Pearson, E., Hassanein, A., Cho, B., ... Sacks, J. Systematic Review of the Surgical Treatment of Extremity Lymphedema. PMID: 28235214 DOI: 10.1055 / s-0037-1599100/ Journal of Reconstructive Microsurgery. 2017; 33(06): 412 – 425. doi: 10.1055/s-0037-1599100.;
47. Suami H, Chang DW. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphedema (review). PMID: 21124127 DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181f44658 Plast Reconstr Surg. 2010; 126: 1853 – 63.;
48. Миланов Н.О. Постмастэктомический синдром и его хирургическое лечение//автореф. дис. д-ра мед. наук/И.О. Миланов. М., 1984. – 27 с.;
49. Matsubara S, Sakuda H, Nakaema M, Kuniyoshi Y. Long-term results of microscopic lymphatic vessel-isolated vein anastomosis for secondary lymphedema of the lower

extremities. PMID: 16998677 DOI: 10.1007 / s00595-006-3269-7/ Surg Today 2006; 36(10): 859 – 864.;
50. Миланов И.О., Абалмасов К.Г. Реабилитация больных с постмастэктомическим синдромом.//УДК 616.19-006.6-099-06 В кн.: Проблемы микрохирургии. М., 1981. – С. – 28 – 29.;
51. Casley-Smith JR, Judith R, Mason MR, Morgan RG. Complex physical therapy of the lymphedematous leg. Int J Angio 1995; 4: 134 – 42.
52. Иваничев Г.А. Патогенетические аспекты формирования и проявления классических болевых мышечных синдромов. УДК 616.74-009.7-085.828. Журнал «Мануальная терапия» 2009 №3 (35); С 3-11.;
53. Муин Р., Магомедов Р. К., Цуладзе И. И. Клинико-диагностические особенности в хирургическом лечении синдрома верхней грудной апертуры. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2015;79(2):55-63. https://doi.org/10.17116/neiro201579255-63.;
54. Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Вельшер Л.З., Стаханов М.Л., Стулин И.Д., Савин Л.А., Стражев С.В. Патолгия плечевого сосудистого – нервного пучка в клинических проявлениях постмастэктомического синдрома. eLIBRARY ID: 20864476/ Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2011; 5(4): 86-90.;
55. Пилипович А.А., Данилов А.Б. Миофасциальный болевой синдром: от патогенеза к лечению. Журнал «РМЖ» №0 от 07.09.2012; стр. 29.;
56. Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли. В 2 томах. Т. 1, 2. / пер. с англ. М.: Медицина, 1989. 608 с.;
57. Mense S. Peripheral mechanisms of muscle nociception and local muscle pain // J. Musculoskeletal Pain. 1993. Vol. 1. P. 133–170.;
58. Sara L Douglas, Grant Pignatello, Sumin Park, Amy R Lipson. Psychometric properties of a single-item visual analog scale measuring goals of care in patients with advanced cancer. PMID: 32108302 PMCID: PMC7875008 (available on 2021-07-01) DOI: 10.1007/s11136-020-02458-w/ Qual Life Res. 2020 Jul;29(7):1999-2005.;
59. Paul Vicuña Serrano, Gerardo Beltran Serrano, Iraci L S Torres, Roberta Rossi Graudner, Wolnei Caumo. The McGill Quality of Life Questionnaire-Revised (MQOL-R). Psychometric properties and validation of a Brazilian version on palliative care patients: a cross-sectional study. PMID: 33189142 PMCID: PMC7666518 DOI: 10.1186/s12955-020-01621-8 // Health Qual Life Outcomes. 2020 Nov 14;18(1):368.
60. D R Hopko, S L Bourland, M A Stanley, J G Beck, D M Novy, P M Averill, A C Swann. Generalized anxiety disorder in older adults: examining the relation between clinician severity ratings and patient self-report measures./ PMID: 11195758 DOI: 10.1002/1520-6394(2000)12:4<217::AID-DA5>3.0.CO;2-6// Depress Anxiety. 2000;12(4):217-25.;
61. Jennifer L Steel, Hannah Cheng, Ritambhara Pathak, Yisi Wang, Jessica Miceli, Carol Lynn Hecht, Denise Haggerty, Shyamal Peddada, David A Geller, Wallis Marsh, Michael Antoni, Reyna Jones, Thomas Kamarck, Allan Tsung . Psychosocial and behavioral pathways of metabolic syndrome in cancer caregivers. PMID: 31206896 PMCID: PMC6768062 DOI: 10.1002/pon.5147/ Psychooncology. 2019 Aug;28(8):1735-1742.;
62. Adomas Bunevicius. Reliability and validity of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with brain tumors: a cross-sectional study. PMID: 28472964 PMCID: PMC5418840 DOI: 10.1186/s12955-017-0665-1. Health Qual Life Outcomes. 2017 May 4;15(1):92.;

63. Dominic O'Connor, Ailish Daly, Conor Mulvin, Olive Lennon. Fit for life after cancer: does exercise timing matter?/ PMID: 30171041 DOI: 10.1136/bmjspcare-2018-001581// BMJ Support Palliat Care. 2018 Aug 31;10.1136/bmjspcare-2018-001581.;
64. Deri Edianto, Muhammad Rizki Yaznil, Ade Ayu Chartyansari, Iman Helmi Effendi. Assessment of the Quality of Life for Gynecologic Cancer Patients Using Functional Assessment of Cancer Therapy-General (Fact-G) Questionnaire at Haji Adam Malik Hospital./ PMID: 31777607 PMCID: PMC6876803 DOI: 10.3889/oamjms.2019.391// Open Access Maced J Med Sci. 2019 Jul 14;7(16):2569-2573.;
65. Richard E Hardy, Engin Sungur, Christopher Butler, Jefferson C Brand. The Influence of Health Perception on Shoulder Outcome Measure Scores. / PMID: 33330216 PMCID: PMC7714309 DOI: 10.5397/cise.2019.22.4.173// Clin Shoulder Elb. 2019 Dec 1;22(4):173-182.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ВЕСТИБУЛО-АТАКТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

Проектная команда: Поспелова М.Л.[1], Николаева А.Э.[2]

1. Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий НИЛ нейроклинической онкологии доцент кафедры неврологии с клиникой, заведующий сектором «Центр Абитуриент» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ответственный секретарь Российского журнала персонализированной медицины;

2. Аспирант кафедры неврологии с клиникой.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАС – вестибуло-атактический синдром
ИФА – иммуноферментный анализ
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПМЭС – постмастэктомический синдром
РМЖ – рак молочной железы
СПРРМ – сеть пассивного режима работы мозга,
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ЦНС – центральная нервная система
ICAM-1 – Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (межклеточные молекулы адгезии 1-го типа)
NR-2 ab – antibodies against the NR2 subunit of the NMDA receptor (антитела к NR-2 субъединице NMDA рецептора)
NSE – Neuronspecific enolase (нейрон-специфическая енолаза)
PECAM-1 – Platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелия сосудов 1-го типа).

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) в настоящий момент остается крайне актуальной медико-социальной проблемой, занимая первое место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения (19,3%) и второе место в структуре общей онкологической заболеваемости (11,1%) (DeSantis CE et al., 2015). Благодаря широкому охвату населения и проведению программ скрининга, обеспечивающих раннюю диагностику заболевания, за последние годы прогноз выживаемости после лечения рака молочной железы значительно улучшился: с 1991 по 2015 годы летальность уменьшилась на 29%. На настоящее время показатели 5-летней выживаемости находятся в диапазоне 90%, а 10-летняя выживаемость составляет порядка 80% (Nardin S et al., 2020, WHO.Cancer in Russia Oct.2023).

В мире растет количество женщин после радикального лечения РМЖ, страдающих от различных осложнений проведенной терапии, что составляет понятие постмастэктомического синдрома (Savin LA 2010). Современная концепция ПМЭС предполагает, что значи-

тельную роль в его патогенезе играют неврологические нарушения, проявляющиеся в виде изменений как периферической, так и центральной нервной системы (Wisotzky E, Hanrahan N et al., 2016, Beyaz SG, et al 2016). Поражение периферической нервной системы, как правило, манифестирует нарушениями чувствительности на уровне верхней конечности и послеоперационной области, а также хроническим болевым синдромом, причиной которых являются локальные фиброзно-атрофические послеоперационные и постлучевые изменения, вовлекающие плечевое сплетение (Capuco A., Uritis I 2020, Obmanov IV, Yarygin ML 2015, Stubblefield MD, Keole N 2014). У пациенток с ПМЭС могут наблюдаться хронические нарушения мозгово го кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне, обусловленные окклюзией позвоночной артерии спазмированными лестничными мышцами и фиброзно-рубцовыми послеоперационными и постлучевыми изменениями на стороне оперативного лечения (Шихкеримов Р.К., Савин А.А. и др., 2011).

Нарушения со стороны центральной нервной системы, возникающие на фоне комплексного лечения рака молочной железы, приводят к функциональным и структурным изменениям головного мозга пациенток в послеоперационном периоде (Буккиева Т.А., Поспелова М.Л. и др. 2022).

Установлено, что приблизительно у 15% онкологических больных встречаются цереброваскулярные заболевания, значительно ухудшая их состояние и прогноз, повышая уровень внутрибольничной постинсультной смертности, а пациенты с ишемическим инсультом с активным онкологическим процессом имеют более молодой возраст и более выраженный неврологический дефицит. При этом в послеоперационном периоде показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний занимают лидирующие позиции в структуре смертности среди больных раком молочной железы старше пятидесяти лет и составляют 35% от общей смертности, не связанной непосредственно с онкологическим процессом (Dardiotis E, Aloizou AM,et al., 2019, Coughlin SS, Ayyala D et al., 202). По данным литературы, у пациенток с ПМЭС отмечается повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений: острых и хронических, ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения в каротидном и в вертебрально-базилярном бассейнах. Подобная клиническая симптоматика появляется после проведения комплексного лечения и не связана с рецидивом основного заболевания или метастатическим поражением центральной нервной системы. Развитие данных проявлений связано как с прямым токсическим действием химио- и лучевой терапии, так и со стено-окклюзирующим процессом в подключичной артерии и ее ветвях, спазмированными лестничными мышцами и фиброзно-рубцовыми послеоперационными и постлучевыми изменениями на стороне оперативного вмешательства (Шихкеримов Р.К., Савин А.А. и др., 2011).

Классические противоопухолевые препараты цитотоксичны и действуют на разные фазы клеточного цикла, подавляя деление раковых клеток. Однако они имеют выраженные побочные эффекты, особенно в быстро делящихся клетках, таких как клетки костного мозга или слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Хотя нейроны не являются быстро делящимися клетками, на них могут действовать противораковые препараты, вызывая нейротоксичность. Нейротоксичность, вызванная химиотерапией, может повлиять на любой нейрон в организме как прямо, так и косвенно (из-за повреждения глии, воспаления и других механизмов) и, таким образом, может вызвать множество различных симптомов, влияющих на качество жизни.

В то время как нейротоксические эффекты химиотерапии на соматическую периферическую нервную систему, особенно невропатическая боль, хорошо известны и широко изучены, другим явления, таким как нейротоксичность (chemobrain, хемомозг), уделялось сравнительно меньше внимания, и лишь недавно некоторые из механизмов были выяснены. В таблице 1 представлены основные группы химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения РМЖ.

Таблица 1 — Участие химиотерапевтических препаратов в развитии хемомозга на основе механизма действия

Химиотерапевтический препарат	Механизм действия
Алкилирующие агенты	
Цисплатин	Повреждение ДНК путем образования меж- и внутрицепочечных сшивок Нарушение нейрогенеза Нарушение долговременной потенциации Стимуляция нейровоспаления Аномальная секреция экзоцитарных нейротрансмиттеров
Циклофосфамид	Подавление производства новых клеток в гиппокампе. Уменьшение сложности дендритов Стимуляция нейровоспаления Нарушение функции микроглии
Антибиотики	
Доксорубицин	Уменьшение количества клеток-предшественников, незрелых и зрелых нейронов. Подавление производства клеток в гиппокампе Уменьшение сложности дендритов Нарушение долговременной потенциации Снижение производства мозгового нейротрофического фактора Стимуляция нейровоспаления Нарушение функции микроглии Нарушение высвобождения нейромедиаторов Индукция окислительного стресса в мозге
Препараты, стабилизирующие микротрубочки	
Доцетаксел	Уменьшение количества клеток-предшественников, незрелых и зрелых нейронов. Нарушение стабилизации нейронов Стимуляция нейровоспаления Нарушение функции микроглии, астроцитов
Паклитаксел	Стимуляция нейровоспаления Повреждение нейронов
Антиметаболиты	
5-фторурацил	Уменьшение количества клеток-предшественников, незрелых и зрелых нейронов Нарушение динамики нейронной сети Снижение миелинизации Снижение производства мозгового нейротрофического фактора Стимуляция нейровоспаления Апоптоз и повреждение нейронов Снижение секреции дофамина

Многие широко используемые химиотерапевтические препараты, в том числе препараты на основе платины (оксалиплатин, цисплатин, карбоплатин), таксаны (паклитаксел, доцетаксел), алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин), ингибиторы протеасом и аналоги талидомида, могут вызывать прямую нейротоксичность (Zajączkowska et al. 2019).

Химиотерапия может привести к развитию тяжелых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (ЦНС), включая судороги, инсульты, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH), потерю зрения, слуха и вкуса, а также нарушения памяти, когнитивный дефицит, с нарушениями обучения, кратковременной и рабочей памяти, нарушением внимания и концентрации, скорости обработки информации и исполнительных функций что составляет понятие «хемомозг» (Yang M, Moon C 2013). Термин «хемобрейн» или «хемофог» был придуман для обозначения когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, в 2000-х годах (Dietrich J et al., 2004). Хемомозг наиболее заметен в популяции больных раком молочной железы, частота которого достигает 80%. Эти изменения могут существенно повлиять на повседневную деятельность, включая самостоятельность, возвращение к работе, социальные отношения и уверенность в себе (Yang M, Moon C 2013).

В настоящее время предполагается, что хемофог является результатом повреждения нейронов с аномальным ремоделированием мозга. Это может быть связано с нейровоспалением, нейроэндокринными изменениями, изменениями в ГЭБ, которые обеспечивают повышенный доступ цитотоксических агентов и провоспалительных цитокинов к нейронам и поддерживающим глиальным клеткам. (Yang M, Moon C 2013).

Метаанализ многочисленных исследований, оценивающих роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы, показал, что пациенты, получающие лучевую терапию, имеют более высокую смертность от сосудистых причин, чем больные, не получающие таковую. Известно, что при лучевой терапии выявляются изменения, связанные с персистирующим воспалительным процессом (утолщение поверхностных мягких тканей, отек и утолщение слизистой оболочки и мышц и фасциальных влагалищ, которые в отдаленном периоде трансформируются в фиброз с последующим формированием рубца и развитием функциональных нарушений), особенно в надключичной ямке, включающей проксимальные отделы сонной артерии, а также происходит непосредственное поражение сосудов с развитием артериопатии (рисунок 1) (Jagsi R 2006, Godi C, Falini A 2019). Доказано, что лучевая терапия вызывает эндотелиальную дисфункцию, провоцирующую микрососудистые поражения. Доклинические исследования показали, что индуцированная лучевой терапией эндотелиальная дисфункция определяет повреждение сосудов со снижением плотности капилляров и ишемией окружающих тканей, что приводит к последующему воспалению, фиброзу и дисфункции (van Dam FS, Schagen SB 1998). Лучевая терапия влияет и на биологический путь возрастного атеросклероза с ускорением атеросклеротических процессов (Jagsi R 2006).

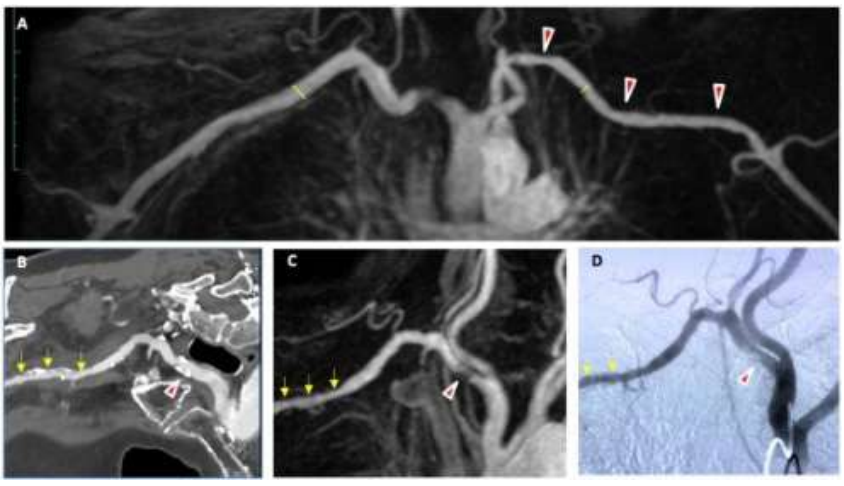


Рисунок 1 — Радиационно-индуцированная подключичная артериопатия у выжившей после РМЖ. МР-ангиография, стеноз левой подключичной артерии 50%, 10 см. (Farrugia M, Gowda KM et al. 2006)

Скаленус-синдром. Помимо токсического действия химиотерапии и лучевой терапии, в развитии нарушений когнитивно-эмоциональной сферы и цереброваскулярных расстройств в вертебрально-базилярном бассейне, преимущественно представленных на стороне оперативного вмешательства, немаловажное значение имеет воздействие спазмированной передней лестничной мышцы на сосудисто-нервный пучок, отмечающееся более чем в 70% случаев. Чаще всего к патологическому мышечному дисбалансу, постуральным нарушениям и развитию скаленус-синдрома приводят: удаление малой грудной мышцы, повреждение длинного грудного нерва при радикальной мастэктомии, развитие лимфедемы в послеоперационном периоде и, как следствие, увеличение веса и объема конечности, повреждение вращательной манжеты плеча во время лучевой терапии (Поспелова М.Л., Фионик О.В. и др. 2021).

Он развивается при сдавлении подключичной артерии между лестничными мышцами и первым ребром. При этом страдают и ее ветви, в том числе позвоночная артерия. Тесные топографо-анатомические связи лестничных мышц, повышение тонуса, гипертрофия, фиброзное перерождение передней лестничной мышцы приводят к уменьшению межлестничного и реберно-ключичного пространств. Это вызывает сдавление плечевого сплетения и раздражение звездчатого ганглия, экстравазальную компрессию подключичной артерии и вены, что в отсутствие должного лечения ведет к нарушению кровообращения в руке, поражению плечевого сплетения, расстройству кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне (Щипакин В.Л., Кощеев А.Ю., 2007, Максимова М.Ю., Скрылев С.И., 2018).

Компрессия звездчатого ганглия и позвоночного нерва запускает механизм рефлекторно-ангиоспастической формы синдрома позвоночной артерии. При медиальном расположении передней лестничной мышцы и (или) латеральном смещении позвоночной артерии возникает экстравазальная компрессия первого сегмента позвоночной артерии, что приводит к компрессионно-ирритативной форме синдрома позвоночной артерии (Верещагин Н.В. 1980., Цицуашвили Г.А. 2002, Зиновьева Г.А. 2005).

Клинически воздействие спазмированной передней лестничной мышцы на сосудисто-нервный пучок шеи на стороне оперативного вмешательства может проявляться когнитивными нарушениями (преимущественно за счет снижения вербальной памяти и внимания), статико-локомоторной и динамической атаксией. Пациентки часто отмечают наличие эпизодов ухудшения самочувствия, сопровождавшихся утратой сознания, часто сочетаемых с чувством тошноты, развитием системного головокружения. Более чем в 70% случаев отмечается связь между эпизодами утраты сознания и движениями в шейном отделе позвоночника. Дебют синкопальных состояний и липотимии в половине случаев отмечался уже через год после перенесенного радикального лечения РМЖ (Савин Л.А. 2010).

Проблема цереброваскулярных заболеваний, ассоциированных с постмастэктомическим синдромом, представляет собой актуальный и нерешенный вопрос, что связано со снижением качества жизни пациенток, инвалидностью и смертностью, экономическими потерями и отсутствием разработанного и внедренного в должной мере комплексного подхода к лечению данной патологии.

Цель. Изучить клинико-патогенетические характеристики формирования вестибуло-атактического синдрома у пациенток в позднем послеоперационном периоде после радикального лечения рака молочной железы с оценкой эффективности лечебных мероприятий на основании динамики клинической картины, лабораторных исследований и данных нейровизуализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение функции центральной нервной системы у пациенток после лечения рака молочной железы изучается, однако патогенез до конца не ясен. Клинически данные нарушения проявляются спектром патологий, одной из которых является хроническая ишемия головного мозга с проявлениями в виде вестибуло-атактического синдрома.

Наше пилотное исследование показало увеличение молекул ICAM-1, PECAM и NSE среди женщин с проявлениями вестибуло-атактического синдрома, что, возможно, отражает поражение вещества головного мозга в данной когорте больных. Результаты фМРТ покоя у пациенток с ПМЭС и ВАС свидетельствуют о реорганизации нейронных сетей со снижением общей коннективности и снижением уровня функциональных связей в областях, участвующих в регуляции позно-тонических рефлексов, координации движений, регуляции равновесия.

Разработка новых алгоритмов диагностики, основанных на клинических данных, выявление биомаркеров, данных нейровизуализации для прогнозирования осложнений со стороны ЦНС, выявления функциональных и органических нарушений у женщин после радикального лечения рака молочной железы является важным аспектом в онкореабилитации.

Для этого необходимо с расширение выборки пациенток, более продолжительный период наблюдения, в том числе начало наблюдения еще до проведения радикального лечения рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Белова В.В., Вялкова С.В., Блеклов С.В. Реабилитация пациентов с постмастэкто-мическим синдромом: клинический пример. Вестник Ивановской медицинской академии. Т. 22, № 2, 2017).
2. Буккиева Т.А., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю. и др. Современные методики нейровизуализации в оценке изменений коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом. Российский журнал персонализированной медицины. 2022; 2(1):73–82. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-73-82.
3. Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. //Москва, 1980. – 307 с.
4. Ермощенкова М.В., Филоненко Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению постмастэктомического синдрома. 2013 год.
5. Зиновьева Г.А. Отдаленные результаты реконструктивной хирургии вертебрально-базилярной недостаточности.// Дисс. докт. мед. наук. Москва, 2005. – 253 с..
6. Иконникова Е.В., Мантурова Н.Е., Круглова М.С. Системная терапия отсроченных воспалительных реакций после введения косметологических наполнителей различного типа. Часть 1. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(3):85-91.
7. Максимова М.Ю., Скрылев С.И., Кощеев А.Ю. и др. Недостаточность кровотока в артериях вертебрально-базилярной системы при синдроме передней лестничной мышцы. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2018; 12(2): 5–11. DOI:10.18454/ACEN.2018.2.1.
8. Обманов И.В., Ярыгин М.Л., Шмырев В.И. и др. Неврологические нарушения у больных раком молочной железы после хирургического лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015;115(8):42–44.

9. Савин Л.А. Цереброваскулярные нарушения у больных с постмастэктомическим синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук. 2010.
10. Цицуашвили Г.А. Хирургическое лечение синдрома передней лестничной мышцы / Г. А. Цицуашвили, В. К.Буджиашвили, Г. В. Джавахишвили и др. // Медицинские новости Грузии, 2002; 3: 7–10.
11. Чиба Л., Жусупова А.С., Лихачев С.А., Парфенов В.А., Чурюканов М.В., Гехт А.Б. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12):100-113.
12. Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Вельшер Л.З. и др. Патология плечевого сосудисто-нервного пучка в клинических проявлениях постмастэктомического синдрома. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, 2011; 6 (4), 86–90.
13. Щипакин В.Л., Кощеев А.Ю., Мет елкина Л.П. и др. Первый случай скаленус-синдрома, верифицированного с помощью мультиспиральной КТ-ангиографии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2007. – Т.— №1. – С. 50–55. DOI:10.17816/psaic442.
14. Abraham V, Cao G, Parambath A, и др. Involvement of TIMP-1 in PECAM-1-mediated tumor dissemination. Int J Oncol. 2018;53(2):488–502. DOI: 10.3892/ijo.2018.4422.
15. Beyaz SG, и др. "Postmastectomy Pain: A Crosssectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life." Chin Med J (Engl). 2016 Jan 5;129(1):66–71.
16. Capuco A, Urits I, Orhurhu V, и др. "A Comprehensive Review of the Diagnosis, Treatment, and Management of Postmastectomy Pain Syndrome." Curr Pain Headache Rep. 2020 Jun 11;24(8):41. DOI: 10.1007/ s11916-020-00876-6.
17. Chen C, Chen Q, Dong Y, и др. The Clinical Significance of sICAM-1 in Differentiating Benign Breast Lesions from Breast Cancer. Ann Clin Lab Sci. 2020;50(5):650–656.
18. Coughlin SS, Ayyala D, Majeed B, и др. "Cardiovascular Disease among Breast Cancer Survivors." Neurology / Neurology Cardiovasc Disord Med. 2020; 2(1):10.31487/j.cdm.2020.01.01. DOI: 10.31487/j.cdm.2020.01.01.
19. Dambinova SA, Khounteev GA, Skoromets AA. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. Stroke. 2002;33(5):1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86.
20. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, и др. "International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 Oct;24(10):1495–506. DOI: 10.1158/1055-9965. EPI-15-0535.
21. Dietrich J, Monje M, Wefel J, и др. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. Oncologist. 2008;13(12):1285–1295.
22. Farrugia M, Gowda KM, Cheatle TR, Ashok TP. Radiotherapy-related axillary artery occlusive disease: percutaneous transluminal angioplasty and stenting. Two case reports and review of the literature. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006 Nov-Dec;29(6):1144-7.
23. Gulyaeva NV. Cerebral plasticity and connectopathies: mechanisms of comorbidity of neurological diseases and depression. Zh Nevrol PsikhiatrIm S S Korsakova. 2016; 116(11):157–162. DOI: 10.17116/jnevro2016116111157-162.
24. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. B: Scatena R, ред. Advances in Cancer Biomarkers. Advances in Experimental Medicine and Biology. Dordrecht: Springer. 2015: 867. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.

25. Kogure T, Kogure K. Molecular and biochemical events within the brain subjected to cerebral ischemia (targets for therapeutical intervention). Clin Neurosci. 1997;4(4):179–183.
26. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W, и др. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. J Clin Oncol. 2015; 33(6):588–593. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.8345.
27. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, и др. "The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body." Prog Neurobiol. 2011. Vol. 93. No 1. P. 111–24. DOI: 10.1016/j.pneurobio.
28. Lv H, Wang Z, Tong E, и др. Resting-State Functional MRI: Everything ThatNonexperts Have Always Wanted to Know. American Journal of Neuroradiology. 2018; 39(8): 390–1399. DOI: 10.3174/ajnr.A5527.
29. Nardin S, Mora E, Varughese FM, и др. "Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities." Front Oncol. 2020; 10:864. DOI: 10.3389/fonc.2020.00864.
30. Pospelova M, Krasnikova V, Fionik O, и др. Potential Molecular Biomarkers of Central Nervous System Damage in Breast Cancer Survivors. J Clin Med. 2022 Feb 24;11(5):1215. DOI: 10.3390/jcm11051215.
31. Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer. Semin Neurol. 2004; 24(4):453–460. DOI: 10.1055/s-2004-861539.
32. Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, и др. IL-6, PF-4, sCD40 L, and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small-vessel disease: a 2-year follow-up study. Clin Interv Aging. 2018;13:1135–1141. DOI: 10.2147/CIA.S166773.
33. Stubblefield MD, Keole N. "Upper Body Pain and Functional Disorders in Patients With Breast Cancer." PM&R. 2014;6:170–183.
34. Suraj J, Kurpińska A, Zakrzewska A, и др. Early and late endothelial response in breast cancer metastasis in mice: simultaneous quantification of endothelial biomarkers using a mass spectrometry-based method. Dis Model Mech. 2019;12(3):dmm036269. DOI: 10.1242/dmm.036269.
35. WHO. «Cancer. In Russian» (https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer) (Oct, 2023).
36. Wisotzky E, Hanrahan N, Lione TP, и др. "Deconstructing Postmastectomy Syndrome: Implications for Physiatric Management." Phys Med Rehabil Clin N Am. 2017 Feb;28(1):153–169. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.09.003.
37. Witkowska AM, Borawska MH. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. Eur Cytokine Netw. 2004;15(2):91–98.
38. Yang M, Moon C. Neurotoxicity of cancer chemotherapy. Neural Regen Res. 2013 Jun 15;8(17):1606-14. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.17.009. PMID: 25206457; PMCID: PMC4145960.
39. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Int J Mol Sci. 2019 Mar 22;20(6):1451. doi: 10.3390/ijms20061451. PMID: 30909387; PMCID: PMC6471666.

VR–АНТИСТРЕСС. АВТОНОМНЫЙ VR-КОМПЛЕКС БОС РЕАБИЛИТАЦИИ ПТСР И БОРЬБЫ СО СТРЕССОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ BIG DATA И ML

Организация: Ярославский государственный медицинский университет

Проектная команда: Пугачев К.С., Фаттахова А.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность данной темы заключается в том, что посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и стресс являются распространенными проблемами в современном обществе. Множество людей страдает от этих состояний и нуждается в эффективных методах реабилитации.

Традиционные методы реабилитации для ПТСР и стресса могут быть ограничены и не всегда достаточно эффективными. В то же время, передовые технологии big data и машинного обучения предлагают новые возможности для улучшения результатов реабилитации.

Разработка автономного VR-комплекса БОС, который использует данные больших объемов и ML-алгоритмы, представляет собой инновационный подход к реабилитации ПТСР и стресса. Этот комплекс может предоставить персонализированный подход к каждому пациенту, основанный на анализе его уникальных факторов, вызывающих стресс.

Кроме того, способность автономного VR-комплекса БОС анализировать данные в режиме реального времени и динамически адаптировать программу реабилитации является важным преимуществом. Это позволяет улучшить эффективность реабилитации и сократить время, необходимое для полного восстановления.

Таким образом, актуальность данной темы заключается в потенциале автономного VR-комплекса БОС для значительного улучшения результатов реабилитации и качества жизни пациентов, страдающих от ПТСР и стресса. Этот инновационный подход может предложить новые возможности для эффективного лечения и помочь множеству людей, испытывающих эти состояния.

Научная новизна данной темы заключается в разработке автономного VR-комплекса БОС (био-ориентированная система) для реабилитации посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и борьбы со стрессом. Этот комплекс использует передовые технологии big data и машинного обучения (ML) для улучшения эффективности реабилитационных методов.

В отличие от существующих методов реабилитации, автономный VR-комплекс БОС предлагает индивидуальный подход к каждому пациенту, основанный на анализе больших объемов данных, собранных из различных источников, таких как биологические показатели, эмоциональные реакции и поведенческие паттерны. Эти данные помогают определить уникальные факторы, вызывающие стресс и ПТСР у каждого пациента.

С использованием ML-алгоритмов, автономный VR-комплекс БОС адаптирует программу реабилитации к индивидуальным потребностям пациента. Он создает виртуальное окружение, которое специально разработано для снижения уровня стресса и симуляции ситуаций, вызывающих ПТСР. Комплекс также предлагает возможность пациентам взаимодействовать с виртуальными персонажами и проводить различные задания, которые помо-

гают им освоить новые стратегии управления стрессом и справляться с травматическими событиями.

Одной из ключевых особенностей автономного VR-комплекса БОС является его способность анализировать данные в режиме реального времени и динамически адаптировать программу реабилитации в соответствии с изменяющимися потребностями пациента. Это позволяет достичь более эффективных результатов и сократить время, необходимое для полного восстановления. Таким образом, автономный VR-комплекс БОС представляет собой инновационное решение, объединяющее передовые технологии big data и ML для реабилитации ПТСР и борьбы со стрессом. Этот комплекс имеет потенциал значительно улучшить результаты реабилитации и качество жизни пациентов, страдающих от этих состояний.

Составные компоненты предлагаемого проекта в настоящий момент достаточно отработаны и широко применяются по отдельности в разных сферах, но на сегодняшний день на рынке отсутствуют доступные комплексы, локализованные на русском языке, в ценовом диапазоне менее 200 тыс. руб. Кроме того, неизвестны комплексы, включающие в себя одновременно обратную связь по каналу ЭЭГ и КГР. Всем известны разные варианты энцефалографов применяемых в медицине, КГР активно используется в детекции лжи на полиграфе, VR технологии тоже активно развиваются. Наш проект основан на конвергенции передовых направлений VR и БОС. Самое главное компоненты комплекса уже сейчас представлены на рынке и доступны для приобретения в необходимых количествах.

А так как отсутствуют подобные аппаратные комплексы, то и отсутствуют реабилитационные программы для них.

При выборе мы отдаем предпочтение оборудованию с открытым API, для развития и масштабирования проекта.

Оценка современного состояния решения данной научной проблемы может быть следующей. На сегодняшний день автономный VR-комплекс БОС является инновационным подходом к реабилитации ПТСР и стресса, использующим данные больших объемов и ML-алгоритмы. Это представляет значительный потенциал для улучшения результатов реабилитации и качества жизни пациентов. Однако, несмотря на потенциальные преимущества этого подхода, его реализация и применение все еще находятся на начальной стадии. Дальнейшие исследования и разработки необходимы для оптимизации и адаптации автономного VR-комплекса БОС под различные случаи ПТСР и стресса. Также необходимо учесть этические и практические аспекты использования VR-технологий в реабилитации. Важно обеспечить безопасность и комфортность пациентов, а также учесть возможные ограничения и осложнения при использовании VR-комплекса. В целом современное состояние решения данной научной проблемы можно оценить как перспективное, но требующее дальнейших исследований, разработок и тестирования для полной реализации своего потенциала.

Задачи:

1. Исследование и разработка: проведение исследования о состоянии рынка психологической реабилитации, анализ конкурентов, разработка концепции и программы комплекса.

2. Техническая реализация: создание VR-платформы и программного обеспечения, интеграция технологий big data и ML для анализа данных и оптимизации программы.

3. Маркетинг и продвижение: разработка стратегии маркетинга, создание сайта и привлекательного контента, проведение рекламных кампаний, участие в выставках и конференциях.

4. Обучение персонала: подготовка специалистов по работе с VR-технологиями, обучение по использованию программного обеспечения и проведению сеансов реабилитации.

5. Мониторинг и развитие: систематический анализ данных, получаемых в процессе реабилитации, для оптимизации программы, постоянное обновление программного обеспечения и оборудования для сохранения конкурентоспособности.

6. Партнерство и сотрудничество: установление партнерских отношений с медицинскими учреждениями, психологическими центрами и другими заинтересованными сторонами для расширения клиентской базы и повышения уровня доверия.

7. Финансовое планирование и управление: разработка бизнес-плана, привлечение инвестиций, эффективное управление финансами и контроль за бюджетом проекта.

Создание аппаратного комплекса реабилитации, воздействующие на человека через зрительный и аудиальный канал (VR очки, наушники), с замыканием обратной связи по средством портативного считывателя ЭЭГ, датчика кожно-гальванической реакции, мануальных датчиков из комплекта VR из доступных на российском рынке компонентов (предполагается закупка оборудования, производимого в РФ)

Создание набора реабилитационных программ для психологической профилактики на основе биологически обратной связи (БОС). Соответствующие программное обеспечение

В итоге мы получим мощный инструмент, основанный на принципах релаксации и когнитивно-поведенческой психотерапии, позволяющей повысить доступность психологической помощи и увеличить охват нуждающихся, благодаря автоматизации работы психолога или другого специалиста помогающей профессии. Данный комплекс самостоятельно проводит диагностику и выбор реабилитационных программ под контролем специалиста, является мобильным и масштабируемым, что позволяет проводит индивидуальную работу одновременно с 8-12 клиентами.

Назначение. Реабилитационный комплекс, основанный на синергетическом сочетании биологической обратной связи, технологии виртуальной/дополненной реальности с использованием непосредственного считывания активности мозговых волн и кожно-гальванической реакции, как наиболее достоверных критериев оценки психоэмоционального состояния в процессе реабилитационной работы психолога (выполнение психокоррекционных программ)

В текущем моменте, наблюдается огромный спрос на помощь психологов и психотерапевтов, работающих с ПТСР и невротическими последствиями стресса, из-за нехватки кадров доступность этого вида помощи резко упала. Данный комплекс позволит десятикратно увеличить эффективность работы специалиста как в ведомственных СМЧ и санаториях (ВС, МЧС, УВД, ФСБ …), так и гражданских психологов и специалистов помогающих профессий.

Может применяться в кабинетах психологической разгрузки, сенсорных комнатах, в кабинетах психолога, в санаториях, профилакториях, кабинетах психотерапевта в ЛПУ, в отделениях неврозов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, автономный VR-комплекс БОС реабилитации ПТСР и борьбы со стрессом с использованием технологий big data и ML представляет собой инновационное решение в области психологической реабилитации. План инвестиций, описанный выше, является основой для успешного развития комплекса и достижения его целей. Использование VR-технологий позволяет создать погружающую и контролируемую среду для проведения сеансов реабилитации, что обеспечивает более эффективные результаты и повышает уровень удовлетворенности клиентов. Применение технологий big data и ML позволяет анали-

зировать большие объемы данных, получаемых в процессе реабилитации, и оптимизировать программу для каждого конкретного клиента.

Однако для успешного развертывания и функционирования комплекса необходимо привлечение инвестиций. Предлагаемый план инвестиций включает в себя все необходимые шаги, начиная от исследования и разработки до маркетинга и продвижения. Это позволит привлечь целевую аудиторию, обеспечить высокое качество услуг и достичь финансовой устойчивости. Важным аспектом развития комплекса является постояннst мониторинг и развитие. Анализ данных, собранных в процессе реабилитации, позволит оптимизировать программу и повысить эффективность услуг. Постоянное обновление программного обеспечения и оборудования также является необходимым для сохранения конкурентоспособности комплекса. В целом, автономный VR-комплекс БОС реабилитации ПТСР и борьбы со стрессом с использованием технологий big data и ML представляет собой перспективный проект, способный принести пользу людям, страдающим от психологических проблем. План инвестиций, представленный в данной работе, является основой для успешного развития комплекса и его долгосрочной устойчивости.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Jerald J. The VR Book: Human-Centered Design for Virtual Reality. New York Association for Computing Machinery and Morgan & Claypool, 2016
2. Тычков А.Ю, Грачев А.В., Алимурадов А.К. Исследование особенности передачи мультимедийной и параметрической информации в среде виртуальной реальности: технические науки 2020, н.4, стр.27-38
3. Клиническое руководство по концепции All-on-4
4. Тычков А.Ю, Грачев А.В., Алимурадов А.К. Виктуальная реальность для вооруженных сил, 2020, н.4, стр.107-114

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОРГАНОСОХРАННОМ ЛЕЧЕНИИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

Организации: ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал

Проектная команда: Самкович Е.В.1, Свистунова Е.М.

1. Кандидат медицинских наук, заведующий научно-образовательным отделом, врач – офтальмолог, врач – онколог, врач – ультразвукового диагностики;
2. Врач – офтальмолог.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе известно, что увеальная меланома (УМ) является наиболее частой первичной внутриглазной злокачественной опухолью, приводящей не только к снижению зрительных функций, но и к гибели больных от метастатической болезни [1-4]. Лечение данной патологии по-прежнему остается одной из наиболее серьезных проблем. Развитие органосохранных методов лечения, направленных на локальное разрушение опухолевой ткани, явилось революционным этапом в терапии данных пациентов, но вместе с тем, при больших и запущенных вариантах опухоли энуклеация глазного яблока по-прежнему остается методом выбора [5-10].

На сегодняшний день отмечается тенденция к органосохранным методам лечения, которые обладают достаточной эффективностью и избирательностью действия, улучшают витальный прогноз, а также позволяют сохранить глаз не только в косметическом, но и в функциональном плане, тем самым улучшая социальную адаптацию больных. Согласно клиническим рекомендациям по «Увеальной меланоме» (2020) «золотым» стандартом лечения является брахитерапия (БТ), которая представляет собой контактное транссклеральное облучение опухоли закрытым источником – офтальмоаппликатором (ОА), содержащим в себе радиоактивный изотоп [11]. В качестве радиоактивных источников в нашей стране предпочтение отдается Ru/Rh-106, которые характеризуются высокой проникающей способностью при невысоких дозах облучения. Эффективность данного метода лечения не вызывает сомнений и доказана многочисленными мировыми исследованиями, однако, имеет ограничения в виде допустимого размера опухолей (элевация опухоли до 6,5 мм), а также сопряжена с медленными темпами регресса и риском развития постлучевых осложнений [12-16]. Несмотря на существенные успехи органосохранных мероприятий, в настоящее время нет единого мнения в отношении лечения УМ, превышающих элевацию свыше 6,5 мм. В связи с этим, поиск новых и усовершенствование имеющихся методов лечения является актуальной проблемой онкологии и офтальмоонкологии, решение которой позволит расширить возможности органосохранных методов лечения и разработать персонифицированный подход к лечению больных данного профиля.

В последние годы отмечается повышенный интерес исследователей к экспериментально-клиническому изучению ФДТ, как перспективного направления в лечении злокачественных новообразований, а также ряда неонкологических заболеваний, в основе которых лежат процессы неоангиогенеза и пролиферации [17-19]. ФДТ представляет собой сочетание фотосенсибилизатора и лазерного излучения, взаимодействие которых приводит к прямому цитотоксическому действию на опухолевый субстрат, обладает антиангиогенным эффек-

том по отношению к внутриопухолевым сосудам, приводя к их тромбозу, а также к активации иммунного ответа [20, 21]. По современным представлениям, механизм действия ФДТ с использованием препаратов хлоринового ряда основан на селективной аккумуляции введенных в организм фотосенсибилизирующих препаратов в клетках с повышенной митотической активностью (в опухолевых клетках, эндотелии новообразованных сосудов и др.). Последующее облучение патологического очага светом с длиной волны, соответствующей максимуму полосы поглощения введенного фотосенсибилизатора, индуцирует фотохимические реакции в сенсибилизированных клетках и тканях с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов – высокоактивных биологических окислителей, что приводит к токсическому повреждению патологически измененных клеток [22, 23]. Вышеуказанная избирательность действия определяет несомненные преимущества ФДТ для использования в офтальмоонкологии. Прежде всего это возможность достижения необходимого лечебного эффекта (облитерации неоваскулярной ткани и радикального разрушения новообразования) при минимальном повреждении окружающих структур, имеющих важное значение для сохранения зрительных функций.

На сегодняшний день в медицине накоплен достаточный клинический опыт по эффективному применению ФДТ в лечении злокачественных новообразований (рака кожи и слизистых, метастатических поражений кожи, рака молочной железы, в комбинированном лечении трахеобронхиального рака, рака пищевода, мочевого пузыря и др.), а также неопухолевых заболеваний. Весомый вклад в развитие данного направления внесли российские ученые: М.А.Каплан (1993-2008), А.Ф.Миронов (1993-1996), Е.Ф.Странадко (1993-2008), М.Л.Гельфонд (2002-2008). Однако применению метода ФДТ в офтальмоонкологии с использованием отечественных фотосенсибилизаторов и лазерных установок посвящены лишь единичные работы. Одной из основных причин, сдерживающих развитие данного направления в нашей стране, являлось отсутствие до последнего времени фотосенсибилизаторов, обладающих необходимыми фотофизическими и фармакокинетическими свойствами. Применявшиеся ранее в офтальмологии отечественные препараты («Фотогем», «Фотосенс»), как и их зарубежные аналоги («Фотофрин», «CASPc»), показавшие высокую эффективность в эксперименте, не являются оптимальными для клинического применения вследствие длительной кожной фототоксичности, требующей строгого соблюдения пациентами ограничений светового режима, либо высокой общей токсичности [24, 25]. Появление фотосенсибилизаторов нового поколения, в частности препаратов хлоринового ряда «Фотодитазин», «Радахлорин» (Россия), «Фотолон» (Беларусь), «Фоторан (Россия), обладающих высокой фотодинамической активностью при низкой кожной токсичности и быстрой элиминации из организма, а также совершенствование лазерной техники открыло перспективы широкого внедрения метода ФДТ в офтальмоонкологическую практику.

Приоритет в изучении ФДТ при различных заболеваниях, в том числе опухолевых, принадлежит системе МНТК «Микрохирургии глаза» им акад. С.Н. Федорова, в частности профессору Белому Ю.А. с соавт., которыми на основании экспериментального клинико-морфологического исследования у пациента с УМ после проведения ФДТ был получен субтотальный некроз (80%) опухоли большого размера [17]. Полученные авторами патоморфологические данные явились обоснованием для использования данного метода лечения в клинической практике, результаты применения которого у 36 пациентов с УМ позволили достичь полного регресса опухоли в 75% случаев при сроках наблюдения от 6 месяцев до 3 лет [20, 26].

Анализ пятилетних результатов применения ФДТ в лечении меланомы хориоидеи (МХ) в исследованиях Л.В. Науменко и Е.П. Жиляевой (2020) свидетельствует о возможности достижения полного и частичного регресса опухоли у 98,5% пациентов. Авторами был сделан

вывод о том, что с увеличением толщины и диаметра основания опухолевого очага непосредственная эффективность метода снижается, поэтому в изолированном варианте ФДТ имеет ограничения по метрическим показателям МХ, что определяет необходимость использования данного метода в комбинированном варианте [27, 28].

В мировой литературе представлен ряд работ посвященных применению ФДТ в качестве неоадъювантного метода перед брахитерапией меланомы хориоидеи. Blasi, M. A., Laguardia, M., Tagliaferri, L. et al. (2016) было показано, что данный подход в лечении пациентов, помимо увеличения эффективности позволяет снизить риски постлучевых осложнений за счет снижения суммарной очаговой дозы на опухоль [29]. Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н. с соавт. (2019) представили результаты применения ФДТ перед хирургическим лечением меланомы кожи [30]. Авторами был сделан вывод, что такая методика способствует улучшению отдаленных результатов лечения и снижает риски послеоперационных осложнений и метастазирования. Также ФДТ применяется в качестве адъювантного метода после стереотаксической радиохирургии УМ при неполном регрессе опухоли [31]. Комбинированное применение методов лучевого и лазерного воздействия позволяет использовать их для лечения «средних» и «больших» УМ, в последнем случае - как альтернативу энуклеации глазного яблока [7].

Таким образом, на сегодняшний день разработка и оптимизация методов фотодинамической терапии в офтальмоонкологии является актуальной, но недостаточно изученной проблемой. Наряду с доказанной эффективностью метода ФДТ в лечении отдельных глазных и онкологических заболеваний, следует признать, что до настоящего момента не разработаны единые методические подходы к использованию ФДТ в клинической практике, в том числе в качестве компонента комбинированного органосохранного лечения УМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комплексного органосохранного лечения, включающего фотодинамическую терапию с последующим проведением брахитерапии способствует ускорению темпов регресса опухоли на сроках 3, 6 и 12 мес. ($p < 0,05$) и достижению полного регресса опухоли у 83% пациентов спустя год от начала лечения.

Применение ФТД в комбинированном лечении увеальной меланомы обеспечивает не только уменьшение размеров опухоли, но и достоверное снижение признаков внутриопухолевой васкуляризации УМ ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ эффективности двух вариантов органосохранного лечения УМ показал более высокую эффективность комбинации ФДТ и БТ, что основывается на получении полного регресса опухоли, достижении локального контроля у достоверно большего числа пациентов.

Результаты применения ФДТ в комбинированном лечении увеальной меланомы открывают перспективы применения данного метода для достижения более быстрых темпов регресса опухоли и возможной превентивной меры гематогенного метастазирования с учетом цитотоксического воздействия и тромбообразования в опухоли.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Бровкина, А. Ф., Стоюхина, А. С., и Чесалин, И. П. (2014). Брахитерапия меланом хориоидеи и вторичная энуклеация. Офтальмологические ведомости, 7(2), 69-77 [Brovkina, A. F., Stoyukhina, A. S., & Chesalin, I. P. (2014). Choroidal melanoma brachyterapy and secondary enucleation. Ophthalmology Reports, 7(2), 69-77 In Russ.).] doi: 10.17816/OV2014269-77
2. Панова И.Е., Важенин А.В. Избранные вопросы онкоофтальмологии: монография. М. РАМН; 2006. [Panova I.E., Vazhenin A.V. Selected issues of oncoophthalmology. Moscow: RAMN; 2006 (In Russ.).]
3. Саакян С.В., Ширина Т.В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой. Опухоли головы и шеи. 2012;(2):53–6. [Saakyan S.V., Shirina T.V. Analysis of metastases and survival rates in patients with uveal melanoma. Head and Neck Tumors (HNT). 2012;(2):53–6. (In Russ).] https://doi.org/10.17116/oftalma201613213-9
4. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. Arch Ophthalmol. 2009;127(8):989-998. doi:10.1001/archophthalmol.2009.208
5. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомах // Офтальмол. журн. 1993. № 1. С. 1–4.
6. Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В., Миронова И.С., Цыганков А.Ю. Причины энуклеации после брахитерапии увеальных меланом. Российский офтальмологический журнал. 2016;9(4):46-51. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-46-51
7. Панова, И. Е., Кардава, Т. Р., Семенова, Л. Е., Важенина, Д. А., Гюнтнер, Е. И. «Сэндвич» терапия в органосохранном лечении меланомы хориоидеи. Вестник Оренбургского государственного университета. 2010;12(118-2):174-175. Ссылка активна на 07.01.2023. [Panova, I. E., Kardava, T. R., Semenova, L. E., Vazhenina, D. A., Gjuntner, E. I. (2010). «Sjendvich» terapija v organosohrannom lechenii melanomy horioidei. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2010;12(118-2):174-175. Accessed January 07, 2022 (in Russ.).] https://cyberleninka.ru/article/n/sendvich-terapiya-v-organosohrannom-lechenii-melanomy-horioidei/viewer
8. Lommatzsch, P., Werschnik, C. & Schuster, E. Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 238, 129–137 (2000). https://doi.org/10.1007/PL00007880
9. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. Ophthalmology. 2012;119(8):1582-1589. doi:10.1016/j.ophtha.2012.01.048
10. Afshar, Armin R. MD, MBA; Damato, Bertil E. MD, PhD. Uveal Melanoma: Evidence for Efficacy of Therapy. International Ophthalmology Clinics 55(1):p 23-43, Winter 2015. | DOI: 10.1097/IIO.0000000000000053
11. Клинические рекомендации «Увеальная меланома», 2020; Ссылка активна на 07.01.2023. [Klinicheskie rekomendacii «Uveal'naja melanoma», 2020; Accessed January 07, 2022] https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/uvealnaja_melanoma.pdf
12. Яровой А.А., Магамаров Д.А., Булгакова Е.С. Сравнительный анализ эффективности комбинированного лечения меланомы хориоидеи брахитерапией с рутением-106 и одновременной транспупиллярной термотерапией и брахитерапией как монотерапией. Офтальмохирургия. 2010; (5):24-29. [Jarovoj A.A., Magamarov D.A.,

Bulgakova E.S. The comparative analysis of choroidal melanoma treatment with Ru-106 brachytherapy in combination with transpupillary thermotherapy and with brachytherapy alone. Oftal'mohirurgija. 2010; (5):24-29. (In Russ.).]
13. Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi A, Komarnicky L, Shields JA. Plaque Radiotherapy for Juxtapapillary Choroidal Melanoma. JAMA Ophthalmology. 2014 Jun 1;132(6):697. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.111
14. Быховский А. А., Панова И.Е., Самкович Е.В. Макулопатия как осложнение брахитерапии меланомы хориоидеи. Российский общенациональный офтальмологический форум, 15-й. Сборник научных трудов. М.; 2022:(2):589-590. [Byhovskij A. A., Panova I.E., Samkovich E.V. Makulopatija kak oslozhnenie brahiterapii melanomy horioidei. Rossijskij obshhenacional'nyj oftal'mologicheskij forum, 15-j. Sbornik nauchnyh trudov. M.; 2022:(2):589-590. (In Russ.).]
15. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Чесалин И.П. Брахитерапия меланом хориоидеи и вторичная энуклеация. Офтальмологические ведомости. 2014;7(7-2):69-77. [Brovkina A.F., Stoyukhina A.S., Chesalin I.P. Choroidal melanoma brachyterapy and secondary enucleation. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2014;7(7-2):69-77. (In Russ).] https://doi.org/10.17816/OV2014269-77
16. Damato B., Patel I., Campbell I.R., Mayles H.M., Errington R.D. Visual acuity after Ruthenium (106) brachytherapy of choroidal melanomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:392–400. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.059
17. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Шацких А.В., Каплан М.А., Бродский Р.А., Бандурко Л.Н. Морфологическое изучение фотодинамических эффектов с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека. Вестник ОГУ. 2007;78:19-22. Ссылка активна на 27.10.2023. [Belyj Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L., Shackih A.V., Kaplan M.A., Brodskij R.A., Bandurko L.N. Morfologicheskoe izuchenie fotodinamicheskih jeffektov s fotosensibilizatorom «Fotoditazin» na strukturu melanomy sosudistoj obolochki glaza cheloveka. Vestnik OGU. 2007;78:19-22. Accessed October 27, 2022 (In Russ).] http://vestnik.osu.ru/doc/1033/article/4123/lang/0
18. Миронов, А. Ф. Фотодинамическая терапия рака - новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей / А. Ф. Миронов // СОЖ. - 1996. - № 8. - С. 32–40.
19. Странадко Е. Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. 2008. Т. 4, № 4. С. 52-56.
20. Белый, Ю. А., Терещенко, А. В., Володин, П. Л., Каплан, М. А. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором Фотодитазин в офтальмологии. Калуга: МНТК «Микрохирургия глаза»; 2008. [Belyj, Ju. A., Tereshhenko, A. V., Volodin, P. L., Kaplan, M. A. Fotodinamicheskaja terapija s fotosensibilizatorom Fotoditazin v oftal'mologii. Kaluga: MNTK "Mikrohirurgija glaza"; 2008 (In Russ.).]
21. Li X.Y., Tan L.C., Dong L.W., Zhang W.Q., Shen X.X. Susceptibility and Resistance Mechanisms During Photodynamic Therapy of Melanoma. Frontiers in Oncology. 2020;75:718–721. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00597
22. Jori G, Tomio L, Reddi E, et al. Preferential delivery of liposome-incorporated porphyrins to neoplastic cells in tumour-bearing rats. Br J Cancer. 1983;48(2):307-309. doi:10.1038/bjc.1983.186
23. Kessel D, Luo Y, Deng Y, Chang CK. The role of subcellular localization in initiation of apoptosis by photodynamic therapy. Photochem Photobiol. 1997;65(3):422-426. doi:10.1111/j.1751-1097.1997.tb08581.x

24. Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Лихванцева В.Г. Фотодинамическая терапия: перспективы применения в офтальмологии. Вестник офтальмологии. 2005;121(5):3-5. [Avetisov S.Je., Budzinskaja M.V., Lihvanceva V.G. Photodynamic therapy: perspectives of its use in ophthalmology. Vestnik oftalmologii. 2005;121(5):3-5. (In Russ.).]
25. Kliman, G. H., Puliafito, C. A., Stern, D., Borirakchanyavat, S., & Gregory, W. A. (1994). Phthalocyanine photodynamic therapy: new strategy for closure of choroidal neovascularization. Lasers in surgery and medicine, 15(1), 2-10.
26. Белый Ю.А., Володин П.Л., Пономарев Г.В. Первые экспериментальные результаты ФДТ в офтальмологии с использованием отечественного препарата «Фотодитазин». Вестник ОГУ. 2004;182-185. Ссылка активна на 07.01.2023. [Belyj Ju.A., Volodin P.L., Ponomarev G.V. Pervye jeksperimental'nye rezul'taty FDT v oftal'mologii s ispol'zovaniem otechestvennogo preparata «Fotoditazin». Vestnik OGU. 2004;182-185. Accessed January 07, 2022 (in Russ.).] https://cyberleninka.ru/article/n/pervye-eksperimentalnye-rezultaty-fotodinamicheskoy-terapii-v-oftalmologii-s-ispolzovaniem-otechestvennogo-preparata-fotoditazin.pdf
27. Науменко Л.В., Жиляева Е.П., Церковский Д.А. Пятилетние результаты фотодинамической термотерапии в лечении пациентов с меланомой хориоидеи. Евразийский онкологический журнал. 2020;8(прил.2): 667. [Naumenko L.V., Zhilyaeva E.P., Tserkovsky D.A. Five-year results of photodynamic thermotherapy in the treatment of patients with chorioideal melanoma. Eurasian Journal of Oncology. 2020;8(supl.2):667. (in Russ.).]
28. Науменко Л. В., Жиляева Е.П. Транспупиллярная фотодинамическая терапия меланомы сосудистой оболочки глаза. Офтальмология. Восточная Европа. 2020;(10-4):489-500. [Naumenko L.V., Zhyliayeva K.P. Transpupillary photodynamic therapy of choroidal melanoma. Ophthalmology. Eastern Europe]. 2020;10(4):489-500. (in Russ.).] https://doi.org/10.34883/pi.2020.10.4.021
29. Blasi, Maria A., Michela Laguardia, Luca Tagliaferri, Andrea Scupola, Antonio Villano, Carmela G. Caputo, and Monica M. Pagliara. "BRACHYTHERAPY ALONE OR WITH NEOADJUVANT PHOTODYNAMIC THERAPY FOR AMELANOTIC CHOROIDAL MELANOMA." Retina 36, no. 11 (2016): 2205-2212.
30. Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Ачинович С.Л., & Федоркевич И.В. (2019). Опыт неоадьювантной фотодинамической терапии меланомы. Research'n Practical Medicine Journal, 6 (Спецвыпуск), 94-94.
31. Turkoglu EB, Rao R, Celik E. Long term outcome of adjuvant photodynamic therapy after cyberknife radiotherapy for choroidal melanoma. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022;38:102840. doi:10.1016/j.pdpdt.2022.102840
32. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7731 Patients. Ophthalmology. 2015 Jun;122(6):1180–6. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.026
33. Cuccurullo V, Mansi L. AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual (7th edition). European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2010 Dec 16;38(2):408–408. https://doi.org/10.1007/s00259-010-1693-9
34. Патент № 2785609 C1 Российская Федерация, МПК A61F 9/008, A61N 5/067, A61K 31/409. Способ органосохраняющего лечения меланомы хориоидеи на основе применения гибридной фотодинамической терапии: № 2021119430 : заявл. 02.07.2021 : опубл. 09.12.2022 / Э. В. Бойко, И. Е. Панова, Е. В. Самкович ; заявитель Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский

исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN BFORCR.
35. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. Каприн А. Д., Мардынский Ю. С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Terapevticheskaja radiologija: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Kaprin A. D., Mardynskij Ju. S. M.: GJeOTAR-Media, 2018. (in Russ.).]
36. Бойко ЭВ, Шишкин ММ, Ян АВ, Кольцов АА. Экспериментальное обоснование возможности транссклеральной лазерной термотерапии внутриглазных новообразований (Сообщение первое). Офтальмохирургия. 2005;4:38-42. [Ehksperimental'noe obosnovanie vozmozhnosti transskleral'noi lazernoi termoterapii vnutriglaznykh novoobrazovanii (Soobshchenie pervoe). Oftal'mohirurgija. 2005;4:38-42. (in Russ.).]
37. Церковский Д.А., Протопович Е.Л., Ступак Д.С. Основные аспекты применения фотосенсибилизирующих агентов в фотодинамической терапии. Онкологический журнал. 2019;2(59):79-99. [Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S. The basic aspects of the application of photosensitizing agents in photodynamic therapy. Onkologicheskiy zhurnal. 2019;2(59):79-99. (In Russ.)]
38. Джойнер М. С. Основы клинической радиобиологии. М. : БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013. [Joyner MS. Fundamentals of clinical radiobiology.; Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2013. (In Russ.).]
39. Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карлсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2015;2:9-16. [Akopov A.L., Kazakov N.V., Rusanov A.A., Karlson A. The mechanisms of photodynamic action for treatinf of cancer patients. Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika. 2015;2:9-16. (In Russ.).]
40. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. Clin Endosc. – 2013;46(1):24-29. https://doi.org/10.5946/ce.2013.46.1.24

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ АНКЕТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Стамболцян В.Ш.[1], Асланов Б.И.[2], Бакулин И.Г.[3]

1. Аспирант;
2. Доктор медицинских наук, профессор;
3. Доктор медицинских наук, профессор.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), по данным Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), в большинстве стран мира занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Язвенный колит и болезнь Крона являются хроническими, прогрессирующими с течением времени и иммунологически опосредованными заболеваниями, которые часто дебютируют в молодом возрасте, нередко приводя к инвалидизации пациентов и осложнениям [2,3].

Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения, а БК – до 199 случаев на 100 тыс. населения согласно международным данным [4]. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости ВЗК по всему миру, включая Северную Америку и Европу, которые являются лидерами по числу пациентов с ВЗК. Эта тенденция также наблюдается и в других странах. Так, в странах Африки, Азии и Южной Америки в 1990 году уровень заболеваемости составлял 3,7 млн. в 2017 году это цифра достигла 6,8 млн. Таким образом, прирост уровня заболеваемости за период с 1990 по 2017 году в этих странах составил 11,1% и 14,9% для ЯК и БК соответственно [5].

В Российской Федерации отсутствует единый статистический регистр. По предварительным данным заболеваемость ЯК оценивается в 4,1 случая на 100 тыс. населения, распространенность составляет от 19,3 до 29,8 случаев на 100 тыс. населения, для БК – 0,8 и 3,0-4,5 случаев на 100 тыс. населения соответственно [6].

Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, рост заболеваемости ВЗК в Российской Федерации с 2012 по 2015 году составил 31,7% для БК и 20,4% для ЯК [7].

С учетом роста распространенности и заболеваемости неинфекционных заболеваний во всем мире, в том числе ВЗК, важным способом борьбы с ними является сосредоточение внимания на снижении влияния факторов риска. Для выяснения причин возникновения и распространения неинфекционных заболеваний используется единый метод – эпидемиологический, в основе которого лежит изучение причинно-следственных связей заболеваемости с факторами риска [8].

Известно, что ВЗК развиваются в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения кишечной микробиоты и влияния факторов окружающей среды [2,3].

Единого фактора, который можно выявить и повлиять на него, на сегодняшний день не определено. В российских и международных источниках имеются ограниченные данные также о факторах, влияющих на благоприятное и неблагоприятное течение данной группы заболеваний. Таким образом, затруднена не только диагностика и лечение ВЗК, но и организация профилактических мероприятий.

Разработка анкеты с факторами риска поможет собрать информацию о различных факторах, которые могут быть ассоциированы с ВЗК, что позволит разработать стратегии профилактики, определения групп риска, прогнозирования течения заболевания и раннего выявления воспалительных заболеваний кишечника.

Цели и задачи исследования. Научный проект направлен на изучение эпидемиологической характеристики воспалительных заболеваний кишечника, оценку влияния факторов риска на развитие и течение заболевания.

Основной задачей, решаемой в рамках проекта, является разработка и валидация анкеты для опроса пациентов с установленным диагнозом язвенного колита и болезни Крона, с целью выявления факторов риска воспалительных заболеваний кишечника как социально значимых неинфекционных заболеваний. Для достижения цели исследования будут выполнены также следующие задачи:

- Выявление наиболее значимых факторов, ассоциированных с различными вариантами течения ВЗК;
- Разработка прогностической модели риска развития и вариантов течения ЯК и БК;
- Проведение апробации и валидации анкеты для создания оригинального опросника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника – это хронические аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии. Несмотря на отсутствие единой причины, проведение профилактических мероприятий имеет большое значение для управления и предотвращения развития и обострений данных заболеваний. Одной из таких мер является выявление факторов риска путем такого инструмента как анкетирование.

Актуальность и своевременность этого проекта обусловлена высокой социальной значимостью воспалительных заболеваний кишечника.

Таким образом, клинико-эпидемиологическая оценка факторов риска ВЗК позволяет разрабатывать и осуществлять профилактические меры по уменьшению масштабов соматических заболеваний в патологии человека.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Inflammatory Bowel Disease // World Gastroenterology Organisation Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа: URL: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines. Дата обращения: 08.2015.
2. Клинические рекомендации «Язвенный колит» [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. Режим доступа: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsiiiazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/. Дата обращения: 18.09.2021.
3. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект) // Колопроктология. 2020. № 19(2). С. 8–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38

4. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease / Y. Ye, Z. Pang, W. Chen [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 8, № 12. – P. 22529–542.
5. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):17-30. doi:10.1016/S2468-1253(19)30333-4
6. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / О. В. Князев, Т. В. Шкурко, А. В. Каграманова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 66-73.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/ schema/234_1 (дата обращения: 25.04.2022)
8. Зуева Л.П. Эпидемиология : учебник / Зуева Л.П., Яфаев Р.Х.. — Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. — 747 с.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ОНКОЛОГИЯ: КОМОРБИД-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПОИСК ФАКТОРОВ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЛЕГКИХ И КАНЦЕРОМАТОЗА ПЛЕВРЫ, С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ СТАДИЙНОСТИ ОНКОПРОЦЕССА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГРУППЫ РИСКА

Организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Проектная команда: Стенер В.А.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования десятки лет занимают в медицине особое место и характеризуются высокой распространенностью, сложностями диагностики и лечения. В отчете ВОЗ от 16 сентября 2023 года отражено, что в структуре смертности от неинфекционных заболеваний раковые заболевания и хронические респираторные заболевания занимают второе и третье место соответственно. Ежегодно от раковых заболеваний умирает 9,3 миллиона человек (21,9%), от хронических респираторных заболеваний 4,1 миллиона человек (11%). Колоректальный рак занимает третье место в мире по распространенности онкологических заболеваний 1,9 млн человек (10%) и второе место по значимости причиной смерти 930 00 случаев смерти (9,1%).

Тревожным фактором является значительное «омоложение» колоректального рака. Если ранее основными пациентами были пожилые люди в возрасте старше 65 лет, то в настоящее время все чаще наблюдается заболеваемость у лиц 50 лет и моложе. Следует отметить, что показатели заболеваемости и смертности значительно отличаются по географическому признаку. Самые высокие значения заболеваемости демонстрируют Европа, Австралия и Новая Зеландия. Лидером по смертности от рака толстой кишки является Восточная Европа. В России колоректальный рак занимает лидирующие позиции по смертности как среди мужчин, так и среди женщин. По данным Минздрава РФ на 2021 год, в России почти треть пациентов умирают в год постановки диагноза. Основная причина – это бессимптомное развитие онкологического процесса и, как следствие, поздняя диагностика на стадии мигрирования опухоли в другие органы. Диагностика заболевания на первых стадиях дает десятилетнюю выживаемость у 95%, в то время как шанс пятилетней выживаемости при диагностике на IV стадии не превышает 10%. У пациентов с колоректальным раком (КРР) основной причиной смертности является диссеминация и метастазирование опухолевого процесса.

Следует отметить, что именно легкие занимают лидирующую позицию в качестве органа-мишени для метастазирования первичных опухолей толстой кишки. Анатомические и клеточные особенности неповрежденного легкого служат защитным барьером против чужеродных патогенов и частиц. Однако при воспалительных состояниях микроокружение легких демонстрирует особенности, которые могут способствовать канцерогенезу. Постоянное воспаление тканей вызывает нарушения их микроокружения и внутреннего гемостаза

и, вероятно, может являться катализатором канцерогенеза, увеличивая риск диссеминации и метастазирования опухолевого процесса.

Выявление рака на ранних стадиях повышает вероятность хорошего ответа на лечение, увеличивает шансы пациента на выживание, уменьшает тяжесть заболевания и значительно улучшить жизнь онкологических больных. Ранее выявление подразумевает комплексные мероприятия ранней диагностики и скринигу. В странах, где распространен онкоскрининг, смертность от колоректального рака приближается к 10%. Отбор пациентов для скрининга должен проводится с учетом подверженности факторов риска во избежание большого количества ложноположительных результатов.

Мы предлагаем для проведения скрининга на ранних стадиях колоректального рака считать фактором риска наличие у пациентов в анамнезе хронических респираторных заболеваний, используя в качестве маркера нарушение микроокружения легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе широко дискутируется значение факторов прогноза, непосредственно или косвенно влияющих на продолжительность жизни больных с метастатическим поражением легких.

Выявленная в ходе исследования возможная предикторная взаимосвязь хронических респираторных заболеваний с канцерогенезом и метастазированием первичных опухолей колоректального рака может в дальнейшем быть использована в качестве маркера на ранней стадии диагностики и скрининга канцерогенеза плевральной полости и диссеминации опухолевого процесса.

Предложенный нами алгоритм «Тактика «контроля повреждений» при гипертермической перфузионной химиотерапии (HITHOC) у пациентов с канцероматозом плевральной полости может использован в комплексной профилактике метастазирования рака, в усовершенствовании современных методов ранней диагностики колоктерального рака. Он открывает новые возможности скрининга патологического процесса с целью выявления группы риска с последующим подтверждением диагноза и внедрением алгоритма выбора.

Внедрение и широкое применение предлагаемой нами тактики возможно в медицинских лечебно-профилактических учреждениях различного типа: как для лечения пациентов в стационарах, так и при диспансеризации онкобольных в поликлиниках.

Алгоритм «Тактика «контроля повреждений» является новой комплексной моделью оказания медицинской помощи, а технология HITHOC при дифференцированном персонализированном подходе, учитывая особенности организма, опухолевого процесса, риска осложнений и рецидива, способна обеспечить новое качество жизни онкобольного.

РАЗРАБОТКА СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ШОВНЫХ И ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ МЕТОДОМ АТОМНО-СЛОЕВОГО ОСАЖДЕНИЯ (АСО)

Организация: Дагестанский государственный медицинский университет

Проектная команда: Хамидов М.А.[1], Магомедова Л.Р.[2], Абдулагатов И.М.[3], Максумова А.М.[4]

1. Доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой Эндоскопической хирургии ФПК и ППС;

2. Студент;

3. Доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой физической и органической химии;

4. Аспирант.

ВВЕДЕНИЕ

Цель настоящего проекта заключается в использовании ультратонких АСО покрытий для контроля антибактериальных и барьерных свойств поверхности материалов, а именно медицинских шовных и перевязочных материалов. Бактериальная инфекция на поверхности шовных и перевязочных материалов является серьезной проблемой в области биомедицины.

Медицинские перевязочные материалы в настоящее время являются неотъемлемой частью современной медицинской помощи пациентам.

Развитие науки привело к широкому использованию различных технологий для модификации поверхности материалов и формирования, тонких нанопленок с уникальной структурой и набором свойств. Актуальным является применение тонких пленок и мультифункциональных нанопокрытий в медицине (наномедицина).

В данном проекте мы планируем использовать Атомно-слоевое Осаждение (АСО) для получения нанопокрытий с улучшенными антибактериальными и барьерными свойствами для создания защитного нанопокрытия на поверхности медицинских шовных и перевязочных материалов от бактерий, устойчивых к антибиотикам. Атомно-слоевое осаждение технология, разрабатываемое в данном проекте для нанесения тонкопленочных антибактериальных и барьерных покрытий на шовные и перевязочные материалы, предлагает самые передовые решения для мировой медицинской промышленности. Основная задача проекта-разработка фундаментальных основ АСО технологии для нанесения антибактериальных и барьерных биосовместимых нанопокрытий на поверхности шовных и перевязочных материалов при температурах от комнатных до 180 °С.

Возможность производить тонкие пленки с антибактериальными свойствами, в соответствии со строгими стандартами, делает АСО привлекательным решением для осаждения высококачественных нанопленок на сложные подложки. Многие технологи и исследователи уже начали заменять старые методы осаждения, такие как испарение, распыление и химическое осаждение из паровой фазы, на АСО технологию, которая обладает уникальной способностью создавать 100% конформное покрытие внутри и вокруг трехмерных объектов со сложной структурой и большими размерами с высокой степенью однородности.

Механизм антибактериальных свойств нанопокрытий на основе АСО технологий хорошо известен. Например, механизм антибактериальных свойств TiO2 основан на реакциях:

$TiO_2 + 2h\nu \rightarrow 2e^- + 2H^+$

$O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\bullet -}$

$H_2O \rightarrow + OH^- + H^+$

$c^{\bullet -} + H^+ \rightarrow HOO^{\bullet}$

$HOO^{\bullet} + H^+ \rightarrow H_2O_2$

$H_2O_2^{+} e^- \rightarrow {}^{\bullet}OH + OH^-$

Образование высоко реакционноспособных радикалов играет ключевую роль в окислении органических веществ (липидных оболочек бактерий) по схеме:

${}^{\bullet}OH + RH \rightarrow R^{\bullet} + H_2O$

$R^{\bullet} + {}^{\bullet}OH \rightarrow ROH$

$ROH + {}^{\bullet}OH \rightarrow RO^{\bullet} + H_2O$

Или

$R^{\bullet} + O_2 \rightarrow ROO^{\bullet}$

$ROO^{\bullet} + RH \rightarrow ROOH + R^{\bullet}$

$ROOH + e^- \rightarrow RO^{\bullet} + OH^-$

Самоочищение можно рассматривать как непрямое действие на бактерии. По сути, деградация органические вещества происходит по схеме:

Органическое загрязнение → (TiO_2, hν >ширины запрещенной зоны) →(промежуточные реакционноспособные радикалы) → $CO_2 + H_2O$

путем полного окисления, т.е. предотвращает бактерии и прилипание биопленки к поверхностям материалов. Таким образом, продукты этих реакций могут уничтожать бактерии, разрушая внешнюю липидную мембрану клеток бактерий, вызывая тем самым гибель клеток. Образование активных форм кислорода (АФК) может способствовать дисфункции и разрыву клеточной стенки из-за окисления мембранных липидов.

Диоксид титана (TiO_2) часто рассматривается в качестве материала, представляющего интерес как антибактериальное средство для уничтожения патогенных бактерий (биологических загрязнителей). Это самый широко используемый фотокатализатор благодаря его низкой стоимости, нетоксичности, высокой устойчивости и высокой активности в процессе окисления органических веществ. TiO_2 в активированном светом состоянии обладает каталитическими и бактерицидными свойствами. Однако фотокатализ с использованием TiO_2имеет ряд существенных недостатков, ограничивающих его широкомасштабное применение. Так, ширина запрещенной зоны диоксида титана составляет 3,0-3,4 эВ (в зависимости от кристаллической структуры). Поглощение света диоксидом титана лежит в УФ-области спектра. Это означает, что TiO_2 может быть возбужден (т.е. приобретает антибактериальные свойства) только под воздействием УФ излучения с длиной волны <387.5 нм, которое составляет только 5% всего солнечного спектра. Это ограничивает его широкое применение в качестве фотокатализатора в видимом диапазоне света для медицинских приложений. Кроме этого, относительно высокая скорость рекомбинации электронов и дырок, часто приводит к низкому выходу (концентрации, доли процента) и низкой эффективности фотокаталитических реакций на его поверхности. Одним из фундаментальных проблем научного сообщества остается повышение его спектральной чувствительности для видимого света (возобновляемый источник энергии). Это требует решение фундаментальной научной проблемы получения новых наноматериалов с шириной запрещенной зоны менее 3,0 эВ (в видимой области света). Это позволило бы поддерживать фотоактивность материала (в частности TiO_2) даже при плохом люминесцентном (комнатном) свете. Одним из способов решения этой проблемы является допинирование нанопленок TiO_2 различными элемен-

тами (например, углеродом, азотом, ванадием, молибденом, и т.д.). Это позволяет создать материал с шириной запрещенной зоны менее 3,0 эВ, который бы поддерживал фотоактивность в условиях низкой освещенности (близкой к дневному свету). В данном проекте мы предлагаем технологию синтеза нанопленок диоксида титана, допинированного ванадием, на основе АСО. Уникальные особенности этой методики заключаются в возможности контроля толщины и состава нанопленок на атомном уровне с высокой (100%) конформностью и однородностью пленки при нанесении на медицинские шовные и перевязочные материалы со сложной структурой (3D, объемные устройства и инструменты) и большими размерами. До сих пор не ясна природа антибактериальной активности различных материалов. Существуют много факторов, влияющих на антибактериальную активность наноматериалов, кроме химической природы самого материала. Например, толщина и состав нанопокрытия, структура и морфология поверхности (шероховатость), природа легирующий примесь). Более того, скорость подавления бактерий для различных антибактериальных нанопокрытий сильно отличаются.

Таким образом, успешное применение и повышения эффективности технологии АСО процессов для биомедицинского приложения требует более глубокое понимание фундаментальных физико-химических и биомедицинских основ АСО процессов. Например, правильный подбор прекурсоров для поверхностной сборки антибактериальных наноматериалов, оптимизации технологических параметров АСО процесса (времена запуска и продувки продуктов реакций на поверхности в реакторе). А также уникальные особенности АСО обеспечивают новый уровень производительности и необходимо достичь более глубокого фундаментального понимания АСО процессов, таких как повышения уровня контроля однородности, конформности, толщины и состава осаждаемого наноматериала на атомарном уровне, расширения спектра материалов для осаждения, от металлов до оксидов металлов в сложные тройные материалы, переход от традиционных двумерных устройств к высокоупорядоченные трехмерные структуры (покрытие сложных объемных 3D структур), максимизация площади поверхности покрытия.

Уникальность технологии АСО покрытия заключается в особенностях самого процесса осаждения, а именно: (1) в отличии от других жидко- и газофазных методов осаждения тонких пленок, в АСО процессах пленка растет «снизу-вверх» в результате высокоселективных попеременных поверхностных реакций; (2) АСО покрытие, за счет превосходной адгезии, равномерно покрывает все поры, впадины и микротрещины не только в плоских, но и в объемных образцах, что очень важно для применения в медицинских целях; (3) метод позволяет регулировать толщину и состав нанопокрытия на атомарном уровне; (4) возможность легирования нанопленок (покрытий), путем добавок различных элементов (ванадия) позволяет контролировать бактерицидной и барьерной активность покрытий: и наконец (4) нанопленки, полученные методом АСО, имеют равномерную толщину, высокую однородность, 100% конформность (рост пленки во все направления одинаково) и более стойки к стиранию (высокая адгезия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе литературного анализа можно сделать вывод, что легирование ванадием обеспечивает значительное улучшение фотоактивности TiO_2 в видимом области света, т. е. модифицированные TiO_2 наноматериалы (например, ванадием), могут расширить спектральную характеристику TiO_2 до видимой области или диапазон поглощения TiO_2 индуцируется в области видимого света. Это делает ванадий интересным материалом для покрытия медицинских перевязочных материалов в качестве способа предотвращения

послеоперационных осложнений, связанных с медицинскими шовными и перевязочными материалами. Идеальное антибактериальное покрытие должно быть биосовместимым, тонким, плотным и нетоксичным. Однако до сих пор неясны механизмы, определяющие антибактериальные свойства поверхности материалов, которые не проявляют антибактериальных свойств на поверхностях с обычным рельефом.

Таким образом, цель наших исследований состоит в том, чтобы разработать антибактериальные медицинские шовные и перевязочные материалы, чтобы избежать вторичные осложнения пациентов, связанные с инфицированием ран.

Данный проект охватывает науку о материалах, медицину, биологию, химию, физику, окружающую среду, и инженерные науки (технологии). Эти разрозненные исследования и нормативные дисциплины должны объединиться, чтобы полностью и глубоко понять природу их влияния на качество жизни людей. В будущем технология АСО может полностью изменить сферу здравоохранения, благодаря широкомасштабному внедрению и производству медицинского оборудования нового поколения на основе технологии АСО.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Fu Y, Li B, Jiang Y-B, et al. Atomic layer deposition of L-Alanine polypeptide. J Am Chem Soc. 2014;136:15821–15824.
2. Narayan RJ, Adiga SP, Pellin MJ, et al. Atomic layer deposition-based functionalization of materials for medical and environmental health applications. Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci. 2010;368:2033–2064.
3. Travis C, Adomaitis R. Dynamic modeling for the design and cyclic operation of an atomic layer deposition (ALD) reactor. Processes. 2013;1:128.
4. Abou Chaaya A, Le Poitevin M, Cabello-Aguilar S, et al. Enhanced ionic transport mechanism by gramicidin a confined inside nanopores tuned by atomic layer deposition. J Phys Chem C. 2013 July 25;117:15306–15315.
5. Yeo JC, Lim CT. Emerging flexible and wearable physical sensing platforms for healthcare and biomedical applications. Microsys Nanoeng. 2016 Sep 26;2:16043.
6. Pang C, Lee C, Suh K-Y. Recent advances in flexible sensors for wearable and implantable devices. J Appl Polym Sci. 2013;130:1429–1441.
7. Sokolov AN, Tee BCK, Bettinger CJ, et al. Chemical and engineering approaches to enable organic field-effect transistors for electronic skin applications. Acc Chem Res. 2012 March 03;45:361–371.
8. Im H, Wittenberg NJ, Lindquist NC, et al. Atomic layer deposition: A versatile technique for plasmonics and nanobiotechnology. J Mater Res. 2012;27:663–671.
9. Narayan RJ, Monteiro-Riviere NA, Brigmon RL, et al. Atomic layer deposition of TiO2 thin films on nanoporous alumina templates: medical applications. JOM. 2009 June 01;61:12–16.
10. Bilo F, Borgese L, Prost J, et al. Atomic layer deposition to prevent metal transfer from implants: an X-ray fluorescence study. Appl Surf Sci. 2015 Dec 30;359:215–220.
11. Juppo AM. Nanocoating of drug powders and minitabolets with atomic layer deposition. Presented at the International Conference and Exhibition on Pharmaceutics & Novel Drug Delivery Systems, Berlin, Germany, 2018.
12. Kääriäinen TO, Kemell M, Vehkamäki M, et al. Surface modification of acetaminophen particles by atomic layer deposition. Int J Pharm. 2017;525:160–174.

13. Vasilev K, Cook J, Griesser HJ. Antibacterial surfaces for biomedical devices. Expert Rev Med Devices. 2009;6(5):553- 567.
14. Darouiche RO. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants. N Engl J Med. 2004;350(14):1422-1429.
15. Simchi A, Tamjid E, Pishbin F, Boccaccini AR. Recent progress in inorganic and composite coatings with bactericidal capability for orthopaedic applications. Nanomedicine. 2011;7(1):22-39. d
16. Zhao L, Chu PK, Zhang Y, Wu Z. Antibacterial coatings on titanium implants. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2009;91(1):470-480.
17. Qiu Y, Zhang N, An YH, Wen X. Biomaterial strategies toreduce implant-associated infections. Int J Artif Organs. 2007;30(9):828-841.
18. Bruellhoff K, Fiedler J, Möller M, Groll J, Brenner RE. Surface coating strategies to prevent biofilm formation on implant surfaces. Int J Artif Organs. 2010;33(9):646-653.
19. Hetrick EM, Schoenfisch MH. Reducing implant-related infections: active release strategies. Chem Soc Rev. 2006;35(9):780-789. doi:10.1039/b515219b.
20. Catauro M, Verardi D, Melisi D, Belotti F, Mustarelli P. Novel sol-gel organic-inorganic hybrid materials for drug delivery. J Appl Biomater Biomech. 2010;8(1):42-51.
21. Kulkarni RV, Biswanath S. Electrically responsive smart hydrogels in drug delivery: A review. J Appl Biomater Biomech. 2007;5(3):125-139.
22. Gagliardi M, Silvestri D, Cristallini C, , Guadagni M, Crifaci G, Giusti P. Combined drug release from biodegradable bi-layer coating for endovascular stents. J Appl Biomater Biomech Res B Appl Biomater. 2010;93(2):375-385.
23. Tanzi MC, Bozzini S, Candiani G, et al. Trends in biomedical engineering: focus on Smart Bio-Materials and Drug Delivery. J Appl Biomater Biomech. 2011;9(2):87-97. doi:10.5301/ JABB.2011.8563.
24. Kenawy E-R, Worley SD, Broughton R. The Chemistry and Applications of Antimicrobial Polymers: A State-of-theArt Review. Biomacromolecules. 2007;8(5):1
25. Chang Y-N, Zhang M, Xia L, Zhang J, G. 2012 Xing The toxic effects and mechanisms of CuO and ZnO nanoparticles, Materials (Basel) 5 2850–71
26. Soberberg TA, Sunzel B, Holm S, Elmors T, Hallmans G, Sjoberg S 1990 Antibacterial effect of zinc oxide in vitro. Scand J. Plast reconstr. Surg. Hand Surg. 24 193-7
27. Zhang L, Jiang Y, Ding Y, Povey M, York D 2007 Investigation into the antibacterial behavior of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids). J Nanopart. Res. 9 479-89
28. Yamamoto O 2006 Influence of particle size on the photocatalytic activity of nanoparticulate zinc oxide, J Nanopart Res. 8 43-51
29. Gupta K, Singh RP, Pandey A, Pandey A 2013 Photocatalytic antibacterial performance of TiO2 and Ag-doped TiO2 against S. Aureus. P. Aeruginosa and E. Coli, Beilstein J. Nanotechnol. 4 345–351
30. Allahverdiyev AM, Abamor ES, Bagirova M, Rafailovich M 2011 Antimicrobial effects of TiO2 and Ag2O nanoparticles against drug-resistant bacteria and leishmania parasites, Future Microbiol. 6 933–940
31. Jin T, He Y 2011 Antibacterial activities of magnesium oxide (MgO) nanoparticles against foodborne pathogens, J. Nanopart. Res. 13 6877–6885
32. Azam A, Ahmed AS, Oves M, Khan MS, Memic A 2012 Size-dependent antimicrobial properties of CuO nanoparticles against Gram-positive and –negative bacterial strains, Int. J. Nanomed. 7 3527–35

33. Azam A, Ahmed AS, Oves M, Khan MS, Habib SS, Memic A 2012 Antimicrobial activity of metal oxide nanoparticles against Gram-positive and Gram-negative bacteria: a comparative study, Int. J. Nanomed. 7 6003–9
34. Puckett SD, Taylor E, Raimondo T, Webster TJ 2010 The relationship between the nanostructure of titanium surfaces and bacterial attachment. Biomaterials 31 706-13
35. Colon G, Ward BC, Webster TJ 2006 Increased osteoblast and decreased Staphylococcus epidermidis functions on nanophase ZnO and TiO2. J. Biomed. Mater. Res. Part A 78 595
36. Fujishima A, Rao TN, Tryk DA 2000 Titanium dioxide photocatalysis, J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev. 1 1–21
37. Tan K, Zhang H, Xie C, Zheng H, Gu Y, Zhang WF 2010 Catal Commun. 11 331
38. Yin S, Liu B, Zhang P, Morikawa T, Yamanaka KI, Sato T 2008 J Phys Chem C. 112 12425
39. Zhang P, Liu X, Yin S, Sato T 2010 Appl Catal B. 93 299
40. Zhang P, Yin S, Sato T 2011 Appl Catal B. 103 462
41. Zhang H, Wu X, Wang Y, Chen X, Li Z, Yu T 2007 et al. J Phys Chem Solids. 68 280
42. Foster HA, Ditta IB, Varghese S, Steele A 2011 Photocatalytic disinfection using titanium dioxide: spectrum and mechanism of antimicrobial activity. Appl Microbiol Biotechnol. 90 1847-68
43. AL-Jawad SMH, Taha AA, Salim M M 2017 "Synthesis and characterization of pure and Fe doped TiO2 thin films for antimicrobial activity," Optik 142 42–53
44. Gupta, Tripathi SM 2011 A review of TiO2 nanoparticles. Chin. Sci. Bull. 56 1639–1657
45. Daghrir, Drogui R, Robert P 2013 D. Modified TiO2 for environmental photocatalytic applications: A review. Ind. Eng. Chem. Res. 52 3581−99
46. Keleher, Bashant J, Heldt J, Johnson N, Li L 2002 Y. Photocatalytic preparation of silver-coated TiO2 particles for antibacterial applications. World J. Microbiol. Biotechnol. 18 133−9
47. Nakano, Hara R, Ishiguro M, Yao H, Ochiai Y, Nakata T, Murakami K, Kajioka T, Sunada J, Hashimoto K 2013 et al. Broad spectrum microbicidal activity of photocatalysis by TiO2. Catalysts 3 310–23
48. Ashkarran AA, Aghigh SM, Kavianipour M, Farahani NJ 2011 Visible light photo-and bioactivity of Ag/TiO2 nanocomposite with various silver contents. Curr Appl Phys. 11 1048-55
49. van Grieken R, Marugбn J, Pablos C, Furones L, Lypez A 2010 Comparison between the photocatalytic inactivation of Gram-positive E. faecalis and Gram-negative E. coli faecal contamination indicator microorganisms. Appl Catal B 100 212-220
50. Armon R, Laot N, Narkis N, Neeman I 1998 Photocatalytic inactivation of different bacteria and bacteriophages in drinking water at different TiO2 concentrations with or without exposure to O2. J Adv Oxid Technol. 3 145-150
51. Araca J, Herrera Meliбn JA, Doca Rodríguez JM 2002 TiO2-photocatalysis as a tertiary treatment of naturally treated wastewater. Catal Today 76 279-89
52. Foster HA, Sheel DW, Sheel P, Evans P, Varghese S, Rutschke N, Yates HM 2010 Antimicrobial activity of titania/silver and titania/copper films prepared by CVD, J. Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 216 283–9
53. Iconaru SL, Chapon P, Ph Le, Coustumer, Predoi D 2014 Antimicrobial Activity of Thin Solid Films of Silver Doped Hydroxyapatite Prepared by Sol-Gel Method, The Scientific World Journal 165351
54. Xu Wei-guo, Chen An-rain, Zhang Qiang 2004 Preparation of Ti02 Thin Film and Its Antibacterial Activity, J. Wuhan University of Technology- Mater. Sci. Ed. 19 16-18

55. Meng D, Liu X, Xie Y, Du Y, Yang Y, Xiao Ch 2019 Antibacterial Activity of Visible Light-Activated TiO2 Thin Films with Low Level of Fe Doping, Advances in Materials Science and Engineering 10 1155
56. Takaoka GH, Nose T, Kawashita M 2008 "Photocatalytic properties of Cr-doped TiO2 films prepared by oxygen cluster ion beam assisted deposition," Vacuum 83 679–682
57. Karunakaran C, Abiramasundari G, Gomathisankar P, Manikandan G, Anandi V 2010 "Cu-doped TiO2 nano-particles for photocatalytic disinfection of bacteria under visible light," Journal of Colloid and Interface Science 352 68–74
58. Mathew S, Ganguly P, Rhatigan S 2018 et al., "Cu-doped TiO2: visible light assisted photocatalytic antimicrobial activity," Applied Sciences 8 2067
59. Wu P, Xie R, Imlay K, Shang JK 2010 Environmental Science and Technology 44 6992–7.
60. Vasilev K, Cook J, Griesser HJ 2009 Antibacterial surfaces for biomedical devices. Expert Rev Med Devices 6 553-67
61. Pelaez M, Nolan NT, Pillai SCSeery, MK, Falaras P, Kontos AG, Dunlop PSM, Hamilton JWJ, Byrne JA, O'Shea K, Entezari MH, Dionysiou DD 2012 A review on the visible light active titanium dioxide photocatalysts for environmental applications, Applied Catalysis B: Environmental 125 331-49.
62. Zaleska A 2008 Doped-TiO2: A review. Recent Pat Biomed Eng. 2 157-64
63. Vohra A, Goswami DY, Deshpande DA, Block SS 2005 Enhanced photocatalytic inactivation of bacterial spores on surfaces in air, J. Ind. Microbiol. Biotechnol 32 364–70
64. Li Y, Leung P, Yao L, Song QW, Newton E 2006 Antimicrobial effect of surgical masks coated with nanoparticles, J. Hosp. Infect. 62 58–63
65. Machida M, Norimoto K, Kimura T 2005 Antibacterial activity of photocatalytic titanium dioxide thin films with photodeposited silver on the surface of sanitary ware, J. Am. Ceram. Soc. 88 95–100
66. Sцkmen M, Candan F, Sьmer Z 2001 Disinfection of E. coli by the Ag–TiO2/UV system: lipid peroxidation, J. Photochem. Photobiol. A 143 241–244
67. Sunada K, Watanabe T, Hashimoto K 2003 Bactericidal activity of copper-deposited TiO2 thin film under weak UV light illumination, Environ. Sci. Technol. 37 4785–4789
68. [68] Kim KD, Han DN, Lee JB, Kim HT 2006 Formation and characterization of Ag-deposited TiO2 nanoparticles by chemical reduction method, Scripta Mater. 54 143–146
69. Keleher J, Bashant J, Heldt N, Johnson L, Li Y 2002 Photocatalytic preparation of silver-coated TiO2 particles for antibacterial applications, World J. Microbiol. Biotechnol. 18 133–139
70. Ding XG, Yang 2005 The physical and antibacterial properties of Ag-doped TiO2 film on stainless steel substrate. Key Eng Mater 208-283, 801-4
71. Antoci V Jr, Adams CS, Hickok NJ, Shapiro IM, Parvizi J 2007 Vancomycin bound to Ti rods reduces periprosthetic infection: preliminary study. Clin Orthop Relat Res. 461 88–95
72. Shapiro IM, Hickok NJ, Parvizi J, Stewart S, Schaer TP 2012 Molecular engineering of an orthopaedic implant: from bench to bedside. Eur Cells Mater. 23 362–70
73. Zhao L, Chu PK, Zhang Y, Wu Z 2009 Antibacterial coatings on titanium implants. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 91 470–80
74. Chai HW, Guo L, Wang XT, Fu YP, Guan JL, Tan LL, Ren L, Yang K, Mater J 2011 Sci. Mater. Med. 22 2525-35
75. Simchi A, Tamjid E, Pishbin F, Boccaccini AR 2011 Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med. 7 22-39

76. Etcheverry SB, Ferrer EG, Naso L, Barrio DA, Lezama L, Rojo T, Williams PA 2007 Bioorg. Med. Chem. 15 6418-24
77. Noyce JO, Michels H, Keevil CW 2006 J. Hosp. Infect. 63 289-97
78. Weaver L, Michels HT, Keevil CW 2008 J. Hosp. Infect. 68 145-51
79. Nan L, Yang K 2010 J. Mater. Sci. Technol. 26 941-4
80. Zhao LZ, Wang H, Huo KF, Cui LY, Zhang WR, Ni HW, Zhang YM, Wu ZF, Chu PK 2011 Biomaterials 32 5706-16
81. Travan A, Marsich E, Donati I, Benincasa M, Giazzon M 2011 FelisariL Acta Biomater. 7 337-46
82. Xu GN, Qiao XL, Qiu XL, Chen JG, Mater J 2011 Sci. Technol. 27 685-690
83. Park EJ, Yi J, Kim Y, Choi K, Park K 2010 Toxicol. Vitro 24 872-878
84. Asharani PV, Wu YL, Gong ZY, Valiyaveettil S 2008 Nanotechnology 19 255102-255110
85. Zhu W, Zhang Zh, Gu B, Sun J, Zhu L 2013 Biological Activity and Antibacterial Property of Nano-structured TiO2 Coating Incorporated with Cu Prepared by Micro-arc Oxidation, J. Mater. Sci. Technol. 29 237-44
86. Dadvar H, Khayati G, Ghodsi FE, "Optical, surface morphological, and antibacterial properties of nanostructured TiO2: M (M Fe, Ce, Ag) thin films," International Journal of Multidisciplinary and Scientific Emerging Research, 2014, 3 951–956
87. AL-Jawad SMH, Taha AA, Salim M M 2017 "Synthesis and characterization of pure and Fe doped TiO2 thin films for antimicrobial activity," Optik 142 42–53
88. Baghriche O, Rtimi S, Pulgarin C, Sanjines R, Kiwi J 2013 Effect of the spectral properties of TiO2, Cu, TiO2/Cu sputtered films on the bacterial inactivation under low intensity actinic light, Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 251 50 –56
89. Mitoraj D, Janczyk A, Strus M, Kisch H, Stochel G, Heczko PB, Macyk W 2007, Photochemistry & Photobiological Sciences 6 642–8
90. Dunnill CW, Aiken ZA, Kafizas A, Pratten J, Wilson M, Morgan DJ, Parkin IP 2009 Journal of Materials Chemistry 19 8747–54
91. Saito T, Iwase T, Horie J, Morioka T 1992 Mode of photocatalytic bactericidal action of powdered semiconductor TiO2 on mutans streptococci. J Photochem Photobiol. B 14 369-79
92. Jing L, Xin B, Yuan F, Xue L, Wang B , Fu H 2006 "Effects of surface oxygen vacancies on photophysical and photo-chemical processes of Zn-doped TiO2 Nanoparticles and their relationships," Journal of Physical Chemistry B 110 17860–5
93. Yang XX, Cao C, Hohn K, Erickson L 2007 J. Catal. 252 -296
94. Martin ST 1994 et al J. Phys. Chem. 98 13695
95. Tian ZM, Yuan SL, Yin SY, Zhang SQ, Xie HY 2008 J. Magn. Magn. Mater. 320 5
96. Liu S, Xie T, Chen Z , Wu J 2009 J. Appl. Surf. Sci. 255 8587
97. Zhao G, Kozuka H, Lin H, Yoko T 1999 Sol–gel preparation of Ti1−xVxO2 solid solution film electrodes with conspicuous photoresponse in the visible region, Thin Solid Films 339 123–128
98. Jeffrey C.-S. Wu , Chen C.-H 2004 J. Photochem. Photobio. A: Chem. 163 509
99. Klosek S, Raftery D 2001 J. Phys. Chem. B 105 2815
100. Zhou W, Liu Q, Zhu Z, Zhang J 2010 Preparation and properties of vanadium-doped TiO2 photocatalysts 43 1–6
101. Chin S, Park E, Kim M, Bae GN, Jurng J 2012 Synthesis and visible light photocatalytic activity of transition metal oxide (V2O5) loading on TiO2 via a chemical vapor condensation method, Mater. Lett. 75 57–60

102. Silversmit G, Poelman H, Depla D, Marin GB, Gryse RD 2005 A fully oxidized V2O5/TiO2 (001)-anatase system studied with in situ synchrotron photoelectron spectroscopy, Surf. Sci. 584 179–186
103. Rodella CB, Mastelaro VR 2003 Structural characterization of the V2O5/TiO2 system obtained by the sol-gel method, J. Phys. Chem. Solid. 64 833–839
104. Jayaraj SK, Sadishkumar V, Arun Th, Thangadurai P 2018 Enhanced photocatalytic activity of V2O5 nanorods for the photodegradation of organic dyes: A detailed understanding of the mechanism and their antibacterial activity, Materials Science in Semiconductor Processing 85 122–133
105. Mondal M, Dutta H, Pradhan SK 2020 Enhanced photocatalysis performance of mechano-synthesized V2O5–TiO2 nanocomposite for wastewater treatment: Correlation of structure with photocatalytic performance, Materials Chemistry and Physics 248 122947

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ МОЙЯ-МОЙЯ

Организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Шульгина А.А.

ВВЕДЕНИЕ:

Лечение тяжелого редкого сосудистого заболевания, болезни Мойя-мойя, представляет собой сложную задачу для специалистов ввиду своей редкой встречаемости и недостаточной осведомленности врачей о данной патологии. Автором впервые проведена комплексная системная оценка всех аспектов данного заболевания – от клинической и ангиографической картины до ближайших и отдаленных исходов хирургического лечения. На крупнейшем в России материале собран и проанализирован огромный объем информации, в результате чего разработан уникальный протокол обследования и лечения больных с данным заболеванием, использование которого в нейрохирургической практике позволяет добиться необходимых результатов хирургического лечения и избежать тяжелых осложнений.

Болезнь Мойя-мойя принадлежит к числу редких для России генетически обусловленных сосудистых заболеваний головного мозга, однако является одним из самых тяжелых и трудно поддающихся лечению причин инсультов и внутримозговых кровоизлияний у детей и лиц молодого возраста. Без своевременно проведенного лечения заболевание неуклонно прогрессирует и в 80% случаев приводит к глубокой инвалидизации больных, а в 7% – к летальному исходу (Imaizumi, 1999; Kobayashi, 2000). В России болезнь Мойя-мойя встречается редко, в связи с чем нет единых протоколов ни обследования, ни лечения подобных пациентов. Заболевание часто остается недиагностированным, либо устанавливаются неверные диагнозы, и больные не получают жизненно важного лечения. И хотя в крупных нейрохирургических центрах нашей страны проводятся операции при болезни Мойя-мойя, зачастую подход к ним остается стандартизированным, без учета важных характерных особенностей заболевания, без знания которых риски осложнений крайне высоки, а необходимый результат операций остается не достижимым. В ходе болезни Мойя-мойя постепенно, но неуклонно, закрываются обе внутренние сонные артерии и их ветви – основные сосуды, кровоснабжающие головной мозг, вследствие чего происходит кардинальная перестройка всего мозгового кровообращения в результате работы сложных компенсаторных механизмов. Болезнь чаще всего поражает детей и взрослых молодого возраста. Скорость развития заболевания, как правило, высока и значительно превышает скорость механизмов компенсации, в результате чего происходят ишемические инсульты и кровоизлияния. Как правило, больные в короткие сроки переносят множественные нарушения мозгового кровообращения, что делает их глубокими инвалидами. Единственным методом лечения является хирургический – создание дополнительных источников кровотока, а именно, прямых экстра-интракраниальных микроанастомозов (ЭИКМА) и непрямых синангиозов между корой головного мозга и хорошо васкуляризированными тканями. Исходя из накопленного мирового опыта, современные тенденции в лечении болезни Мойя-мойя сводятся к соче-

танию этих методов комбинированной реваскуляризации. В настоящее время различные виды комбинированной реваскуляризации широко применяются за рубежом. Однако опубликованные результаты лечения являются достаточно разнородными, что, вероятно, связано с различными факторами, такими как клиническая картина, возраст, тяжесть течения заболевания, степень цереброваскулярной недостаточности и перфузионного дефицита, ангиоархитектоника заболевания, а также изменения гемодинамики.

Крупных фундаментальных отечественных работ, системно анализирующих методы как диагностики, так и хирургического лечения пациента, до настоящего исследования, проведено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее значимый вклад автора состоит в обобщении данных о редком тяжелом сосудистом заболевании, разработке комплексного подхода к его диагностике и хирургическому лечению, который в настоящее время широко используется в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Шульгина А.А., Лукшин В.А., Шульц Е.И., Баталов А.И., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. Методика оценки цереброваскулярной недостаточности у пациентов с ангиопатией мойя-мойя методом MP-ASL-перфузии. Медицинская визуализация. 2021;25(2):102-115. https://doi.org/10.24835/1607-0763-883
2. А. А. Шульгина, В. А. Лукшин, Д. Ю. Усачев и др. Комбинированная реваскуляризация головного мозга в лечении болезни мойя-мойя // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2021. — Т. 86, № 2. — С. 47–59. https://doi.org/10.17116/neiro2021850214
3. Лукшин В.А., Усачев Д.Ю., Шульгина А.А., Шевченко Е.В.2019 Локальная гемодинамика после создания ЭИКМА у пациентов с симптоматическими окклюзиями сонных артерий в журнале Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко, издательство Общество с ограниченной ответственностью Издательство Медиа Сфера (Москва), том 83, № 3, с. 29-41
4. Anna Shulgina, Vasily Lukshin, Dmitry Usachev, Elena Shevchenko. Local cerebral hemodynamics after STA-MCA bypass in patients with symptomatic carotid occlusions. Asian journal of neurosurgery, 2019, том 14, № 3, с. 853-862.
5. Патент РФ №2742191. 2021 Способ выбора акцепторной артерии при хирургической реваскуляризации головного мозга у пациентов с хронической церебральной ишемией. Авторы: Усачев Дмитрий Юрьевич, Лукшин Василий Андреевич, Шевченко Елена Викторовна, Шульгина Анна Алексеевна, Ахмедов Аяз Джафар оглы
6. Лукшин В.А., Шульгина А.А., Усачев Д.Ю., Коршунов А.Е., Белоусова О.Б., Лубнин А.Ю. 2021 Ишемические осложнения хирургического лечения пациентов с болезнью мойя-мойя: факторы риска и методы профилактики в журнале Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко, издательство Общество с ограниченной ответственностью Издательство Медиа Сфера (Москва), том 85, № 6, с. 26-36 https://doi.org/10.17116/neiro20218506126

ПРОФИЛАКТИКА ОНЛАЙН

Организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Проектная команда: Агиенко А.С.[1], Цыганкова Д.П.

1. Младший научный сотрудник

ВВЕДЕНИЕ

Беспроводные технологии, мобильные средства связи, гаджеты широко доступны и распространены в информационном обществе россиян [1]. Более 80% населения России пользовались сетью «Интернет» в 2020 году, тогда как в 2022 году – уже 89,8% [2]. Развитие информационного общества, цифровизация системы здравоохранения и доступность первичной медико-санитарной помощи в дистанционном формате – социальная и государственная задача [1]. Известно, что основным устройством, используемым для выхода в Интернет-сеть, является мобильный телефон – что делает мобильное здравоохранение более доступным [3]. Кроме того, сообщается о существующей высокой потребности в контакте со специалистами здравоохранения, а 82% россиян выражают желание получать консультации медицинского специалиста в дистанционном формате [7,8].

Особую актуальность дистанционные формы здоровьесбережения приобретают в области первичной профилактики заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – ведущей проблемой национального и зарубежного здравоохранения, поскольку ССЗ являются главной причиной инвалидизации и смертности [6]. За последние пять лет потери общества в России по причине заболеваний сердечно-сосудистой системы выросли на 9% – 587,6 на 100 тыс. населения в 2017 году, 640,3 – в 2021 году [4]. Этот факт настораживает и направляет исследователей и организаторов здравоохранения к превентивной медицине. Известно, что смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы у более, чем 70% общества связана с образом жизни, в частности с поведенческими (модифицируемыми) факторами сердечно-сосудистого риска [5,7]. Согласно приказу 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» учет факторов сердечно- сосудистого риска ведется при диспансерном визите в кабинет медицинской профилактики. В рамках диспансеризации также проводится профилактическое консультирование по выявленным факторам и определение риска развития сердечно-сосудистого события по унифицированной международной шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

В целях профилактики развития ССЗ, повышения доступности профилактической помощи в дистанционном формате и информированности о ФР ССЗ и способах их коррекции разработан программный продукт профилактики ССЗ в онлайн режиме.

ОПИСАНИЕ ПРОЕКТА

Программный продукт профилактики ССЗ в онлайн режиме [9] представляет собой дистанционный доврачебный этап диспансеризации. В начале работы с программным про-

дуктом пользователь с помощью своего мобильного телефона проходит опрос о состоянии своего здоровья, ссылка расположена в сети «Интернет» – http://support.kemcardio.ru/info_start_anketa_self.php. Вопросы касаются сердечно-сосудистого здоровья и являются частью анкеты, заполняемой в очном формате на диспансерном визите. После завершения опроса пользователи получают персональные



профилактические рекомендации и узнают уровень своего сердечно-сосудистого риска, оцененного по шкале SCORE. Программа генерирует индивидуальные рекомендации путем обработки результатов опроса, запрограммированной в соответствии с общепринятыми современными мировыми и национальными клиническими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике. Кроме этого, пользователь получает информацию о дальнейшем порядке действий в соответствии со своим состоянием здоровья – пройти ежегодный профилактический осмотр/диспансеризацию, посетить кабинет медицинской профилактики, обратиться к участковому терапевту. С согласия пользователя информация передается в медицинскую организацию (территориальная поликлиника прикрепления), данные фиксируются и сохраняются в базе под индивидуальным номером.

Преимущества программного продукта профилактики ССЗ в онлайн режиме: позволяет вести учет таких факторов сердечно-сосудистого риска как табакокурение, нерациональное питание, недостаточная физическая активность, избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия; повышает доступность дистанционной профилактической помощи; повышает информированность населения относительно факторов риска и способах их коррекции; выявляет граждан с высокой вероятностью развития ССЗ; позволяет получить индивидуальные профилактические рекомендации без визита ко врачу; не требует занятости врачебного персонала; продукт не имеет ограничений по времени прохождения опроса – доступен круглосуточно из любого места (работа, учеба, транспорт, дом).

Таким образом предложенный способ профилактики является инновационным инструментом управления факторами риска ССЗ, формирование персонифицированных программ здоровьесбережения будет способствовать снижению кардиоваскулярного риска осложнений и смерти от ССЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Областью применения программного продукта профилактики ССЗ в онлайн режиме является профилактическая, семейная медицина, кардиология, по результатам проведенных исследований возможно ведение научной и образовательной деятельности студентов медицинских вузов и профессиональных училищ. Предполагаемые направления использования технического результата программного продукта профилактики ССЗ в онлайн режиме – на доврачебном этапе; на врачебном этапе в территориальной поликлиники прикрепления.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Указ Президента РФ от 9 мая 2017 г. N 203 «О Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации на 2017 - 2030 годы» доступ от 24.10.2022, ссылка: https://base.garant.ru/71670570/

2. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/business/it/ikt22/index.html (дата обращения 24.10.23)
3. Аудитория интернета в России в 2020 году / по материалам сайта Mediascope // [Электронный ресурс] / URL: https://mediascope.net/news/1250827/?sphrase_id=257058 (дата обращения 24.10.23)
4. Цыганкова Д.П., Агиенко А.С., Седых Д.Ю., Макаров С.А., Артамонова Г.В. Анализ Динамики Показателей Смертности От Болезней Системы Кровообращения В Кемеровской Области В 2017–2021 Гг. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3):57-65. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-3-57-65 Tsygankova D.P., Agienko A.S., Sedykh D.Yu., Makarov S.A., Artamonova G.V. Analysis Of The Mortality Rate Dynamics Due To Circulatory System Diseases In The Kemerovo Region For The Period 2017-2021. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3):57-65. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-3-57-65
5. Salim Yusuf, Philip Joseph, Sumathy Rangarajan et al. Yusuf S. et al. Articles Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality and low-income countries (PURE): a prospective cohort study //Lancet. – 2019. – Т. 6736. – С. 1-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
6. Макаров С.А., Максимов С.А., Шаповалова Э.Б., Стряпчев Д.В., Артамонова Г.В. Смертность от болезней системы кровообращения в Кемеровской области и Российской Федерации в 2000-2016 годах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.2019;8(2):6-11. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11 Makarov S.A., Maksimov S.A., Shapovalova E.B. Stryapchev D.S., Artamonova G.V. Mortality from circulatory system diseases in the Kemerovo region and the Russian Federation in 2000–2016. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij – Complex Issues of Cardiovascular Diseases.2019;8(2):6-11. [In Russian]. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11
7. Агиенко А.С., Строкольская И.Л., Херасков В.Ю., Артамонова Г.В. Эпидемиология факторов риска болезней системы кровообращения и обращаемость населения за медицинской помощью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):79-89. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-79-89 Agienko A.S., Strokolskaya I.L., Heraskov V.Yu., Artamonova G.V. Epidemiology of cardiovascular risk factors and the medical care appealability. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4):79-89. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-79-89
8. Мишкин И.А., Гусев А.В., Концевая А.В., Драпкина О.М. Эффективность использования mHealth в качестве инструмента профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Систематический обзор. Врач и информационные технологии. 2022; 4: 12-27. doi: 10.25881/18110193_2022_4_12. Mishkin I.A., Gusev A.V., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. mHealth apps as a tool for the prevention of cardiovascular diseases. Systematic review. Medical doctor and information technology. 2022; 4: 12-27. doi: 10.25881/18110193_2022_4_12.
9. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023612862 Российская Федерация. Кардиопрофилактика в кармане : № 2023610702 : заявл. 18.01.2023 : опубл. 08.02.2023 / А. С. Агиенко, Г. В. Артамонова, Е. Д. Баздырев [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно- исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». – EDN ZXBWVD.

СПОСОБ ЛИТЬЕВОГО ПРЕССОВАНИЯ БАЗИСОВ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ И ОРТОДОНТИЧЕСКИХ АППАРАТОВ ИЗ ПОЛИСУЛЬФОНА

Организация: ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Захаров Б.М., Ченегин Г.А., Бавлакова В. В.[1]

1. Доцент кафедры ортодонтии

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность.

Несмотря на бурное развитие химии, технологии сополимеров, появления новых, самых разнообразных полимерных материалов, уже несколько десятилетий в ортопедической стоматологии и ортодонтии удерживают первенство материалы на основе различных производных акриловой и метакриловой кислот. До настоящего времени они являются самым распространенным материалом для изготовления базисов протезов и съемных ортодонтических аппаратов.

По мнению многих исследователей лучшего материала для замены полиметилметакрилату в настоящее время не получено. Многолетний опыт применения акриловых пластмасс позволил выявить их преимущества и недостатки. Ряд исследователей отмечает, что нередко протезы и ортодонтические аппараты, изготовленные из акриловых пластмасс, являются причиной воспаления слизистой оболочки полости рта.

Осложнения воспалительного характера со стороны слизистой оболочки полости рта при пользовании съемными пластиночными аппаратами и зубными протезами обусловлены многими факторами. Авторы отмечают механический фактор воздействия в силу пористости, шероховатости внутренней поверхности базисов протезов.

Высокое содержание остаточного мономера является этиологическим фактором токсических реакций слизистой оболочки полости рта. В практику широко вошел термин « акриловый стоматит».

Термический фактор вследствие недостаточной теплопроводности базисов и нарушения при этом процессов теплообмена отмечают многие специалисты.

Биологический фактор в силу создания под протезами и аппаратами изолированного пространства, благоприятного для ускоренного размножения микрофлоры и проникновения микробов, продуктов их жизнедеятельности вглубь подлежащих тканей исследован в работах отечественных и зарубежных ученых.

Улучшение качества съемных пластиночных протезов и ортодонтических аппаратов идет как путем разработки новых материалов, так и путем усовершенствования технологии изготовления аппаратов и зубных протезов.

Одним из перспективных направлений для улучшения свойств базисов, изготовленных из акриловых пластмасс, является нанесение защитных покрытий из различных материалов. Однако многие из этих методов являются трудоемкими, дорогостоящими, требующими длительного времени их выполнения.

Актуальным остается вопрос разработки и усовершенствования конструкционных материалов, отличающихся биологической индифферентностью, высокими прочностными

характеристиками, химической стойкостью, минимальным содержанием остаточного мономера, что и легло в основу мотивации цели и задач настоящего исследования.

Проблема.

Данный метод литьевого прессования базисов съемных пластиночных ортодонтических аппаратов и зубных протезов из полисульфона позволит решить проблемы, связанные с проявлением токсико-аллергических стоматитов при использовании пациентами съемных пластиночных ортодонтических аппаратов и зубных протезов из полиметилметакрилата.

Также данный метод литьевого прессования базисов съемных пластиночных ортодонтических аппаратов и зубных протезов из полисульфона позволит предупредить аллергические реакции у ортодонтических и орто-педических пациентов на различные ингредиенты съемных пластиночных аппаратов и зубных протезов из полиметилметакрилата, таких как красители, остаточный мономер и др.

Научная новизна.

Предложен новый способ изготовления базисов съемных пластиночных ортодонтических аппаратов и зубных протезов с изолирующим полисульфоновым покрытием. Проведено ортодонтическое лечение детей аппаратами, изготовленными предложенным способом. Оценена экспериментально и подтверждена клинически эффективность предложенного метода изготовления базисов протезов и ортодонтических аппаратов из полиметилметакрилата с изолирующим полисульфоновым покрытием.

Разработаны: способ изготовления базиса съемного зубного протеза и ортодонтического аппарата (авторское свидетельство № 168863, 1991г); способ лечения травматических поражений слизистой оболочки полости рта (авторское свидетельство № 1777912, 1992г).

Предложены: способ покрытия вестибулярных дуг (рац. предложение № 21-93 от 11.06.93г. ВМА): способ лечения протезных стоматитов у детей (рац. предложение № 4-93 от 11.06.93г. ВМА): метод определения гигиенического состояния пластиночного ортодонтического аппарата (рац. предложение № 20-96 от 22.05.96 г. ВМА; каппа для разобщения прикуса у собак (рац. предложение № 30-93 от 7.06.93г. ВМА); устройство для определения жесткости зубных щеток.

1.1 Влияние съемных пластиночных ортодонтических аппаратов из полиметилметакрилата на слизистую оболочку полости рта.

Полимерные материалы на основе акрилатов широко используются в ортодонтии при изготовлении пластиночных аппаратов и зубных протезов. В последние 40 лет стали широко применяться так называемые быстротвердеющие пластмассы для изготовления базисов ортодонтических аппаратов, иммедиатов, перебазировки. Используемые акриловые пластмассы состоят из 2-х компонентов: порошка, получаемого, как правило, эмульсионным путем и жидкости - метилового эфира метакриловой кислоты.

Проведя анализ литературы, мы установили, что имеются многочисленные исследования влияния съемных протезов на слизистую оболочку полости рта в ортопедической стоматологии. В тоже время вопрос воздействия ортодонтических аппаратов из быстротвердеющих пластмасс на ткани полости рта изучен недостаточно. Эта проблема остается одной из наиболее актуальных и наименее изученных.

Пластиночные зубные протезы и ортодонтические аппараты оказывают на слизистую оболочку протезного ложа механическое, термическое, химическое, биологическое и аллергическое действие [36,57, 113,116,180,210]. По данным многих исследователей основными клиническими проявлениями поражения слизистой оболочки протезного ложа являются различные сосудистые реакции в виде отека, питехий и воспаления. Являясь инородным телом, зубные протезы и ортодонтические аппараты часто вызывают осложне-

ния субъективного и объективного характера: болезненность, хронические воспалительные процессы, атрофию альвеолярных отростков.

По вопросу о причинах воспаления слизистой оболочки у пациентов, пользующихся съемными пластиночными ортодонтическими аппаратами, существуют разногласия [46,204]. Ряд авторов считают причиной воспаления различные механические факторы, которые появляются при несовершенной конструкции протезов и аппаратов. Другие исследователи ведущим фактором в развитии воспалительных явлений слизистой оболочки полости рта у лиц, пользующихся протезами и ортодонтическими аппаратами из полиметилметакрилата, считают аллергию.

Л.И. Солодилов (1966), В.В. Каменев (1973) указывают на то, что остаточный мономер в пластмассе является одной из главных причин воспаления слизистой оболочки полости рта.

Большинство исследователей придерживаются мнения, что изменения, возникающие в слизистой оболочке полости рта, зависят как от экзогенных, так и от эндогенных факторов, а также их совокупности. На полиэтиологичность возникновения изменений слизистой оболочки полости рта указывают З.С.Василенко (1981), С.А.Зуфаров (1979) и другие исследователи.

Отмечается различная частота изменений слизистой оболочки полости рта при пользовании аппаратами и протезами из полиметилметакрилата [116,166]. Как отмечает З.С. Василенко (1977), съемные протезы следует относить к сложным раздражителям комбинированного характера. Изготовленные в клинике ортопедической стоматологии ортодонтии протезы, аппараты, шины и т.д., по мнению А.В. Павленко (1981), следует рассматривать как небиологические имплантаты, вводимые в организм. И поэтому к ним должны предъявляться такие же требования, как к аллопластическим материалам, применяемым В хирургии.

Изучение реакции слизистой оболочки полости рта у пациентов, пользующихся аппаратами и протезами из быстротвердеющих пластмасс, остается актуальным вопросом в стоматологии. Исследование детальной динамики реактивных изменений тканей протезного ложа, дифференцированный подход к этиологическому фактору, вызывающему изменения слизистой оболочки полости рта, является темой дальнейших научных разработок.

1.2 Химико-токсическое воздействие полиметилметакрилата на слизистую оболочку полости рта.

От 91% до 98% съемных пластиночных ортодонтических аппаратов и зубных протезов изготавливаются из сополимеров метилметакрилата Материалы, применяемые в стоматологии и предназначенные для временного или постоянного пребывания в ротовой полости, должны быть биологически переносимы. Важным фактором такой переносимости, по мнению многих исследователей, является их прочность по отношению к механическим, термическим факторам, бактериальной агрессии среды полости рта. Составляющими пластмасс являются наполнители, отвердители, красители и некоторые другие компоненты. С изменением их количества меняются различные свойства пластмасс.

В стоматологических композициях в основном используют порошкообразные наполнители. Введение пластификаторов позволяет придать эластичные свойства композициям. В качестве пластификаторов используют чаще всего диоктилфталаты и дибутилфталаты.

Представляет интерес использование в качестве пластифицирующих добавок соединения, содержащие активные атомы или группировки, способные к взаимодействию с акрилатными композициями. В качестве инициаторов нашли широкое применение окислительновосстановительные системы на основе перекиси бензоила (C,H2COO) и замещенных

анилинов. С изменением их количества меняются различные свойства пластмасс [35]. Большая группа исследователей указывает на химико-токсическое воздействие недополимеризованного мономера, остающегося в пластмассе после полимеризации на ткани протезного ложа.

Некоторые авторы отмечают, что в процессе биодеструкции полимеров может наблюдаться переход в ротовую жидкость низкомолекулярных соединений, а также продуктов их разложения. Однако вопрос о токсичности ингредиентов в пластмассе остается на сегодняшний день спорны. Нахождение полимера в полости рта связано с воздействием разнообразных, порой взаимоисключающих факторов, вызывающих ускоренную как механическую, так и биологическую деструкцию, в основе которых лежат происходящие химические реакции.

Мнение об относительной биологической нейтральности базисных полиакрилатных материалов встречается в исследованиях многих авторов.

Известна точка зрения о том, что полимер и мономер являются индифферентными веществами, не оказывающими токсического влияния на слизистую оболочку полости рта и организм в целом. Авторы не наблюдали никаких изменений слизистой оболочки полости рта у пациентов.

Однако многолетний клинический опыт и экспериментальные данные многих исследователей ставят под сомнение данную точку зрения. Большинство из них не без основания связывают «токсическое действие» с остаточным мономером. Даже при правильном режиме полимеризации в пластмассе остается до 0,5% свободного, несвязанного мономера.

Как отмечает З.С. Василенко (1981), особенно много недополимеризованного мономера в базисах протезов, при полимеризации которых не соблюдается установленный режим.

Однако до настоящего времени, идут дискуссии о степени действия мономера в воспалительных реакциях. Одни авторы считают, что остаточный мономер в количестве 0,3-2,5% может быть причиной воспаления слизистой оболочки полости рта только в начальном периоде повреждения, так как он спустя некоторое время выщелачивается. Другие специалисты считают, что остаточный мономер вымывается продолжительное время, а может быть и постоянно. Результаты исследования А.В. Павленко (1981) показали, что со временем количество вымываемого мономера возрастает независимо от технологии изготовления протезов. Таким образом, несмотря на большое количество исследований, проблема изучения влияния остаточного мономера, его химико-токсическое воздействие на слизистую оболочку полости рта и организм в целом остаётся актуальной.

1.3 Аллергическая реакция слизистой оболочки полости рта на акриловые пластмассы.

Возможность аллергенного действия полимерных материалов и изготовленных из них зубных протезов и ортодонтических аппаратов отмечается в работах многих исследователей.

Однако, данные литературы об аллергических реакциях на протезные материалы чрезвычайно противоречивы.

Spreng M. (1963) представил весьма подробную и полную информацию об аллергии в ортопедической стоматологии, в том числе и на полимеры. Он предоставил обширную симптоматику аллергической реакции у пациентов, проявляющуюся в зависимости от индивидуальных особенностей организма по-разному. Он рассматривает «контактное воспаление», точно отражающее форму и размеры базисов съемных протезов, как защитную реакцию на внедрение аллергена и именует ее «контактной аллергией».

На возможность «контактной аллергии» указывает также Г.Д.Овруцкий (1970), который считает, что при длительном контакте слизистой оболочки полости рта с акриловыми пластмассами образуются фиксированные в клетках особые антитела.

Анализ литературы показал большое различие в оценка аллергенного действия протезных материалов и, по мнению специалистов по этому вопросу нет однозначных ответов. Тем не менее, отрицать возможность аллергенного действия полимеров, вряд ли было бы правомерно.

Аллергическим заболеваниям в ортопедической стоматологии посвящено исследование Л.Д.Гожей (1980). В ее работе проводится дифференциальная диагностика между токсическим и аллергическим стоматитом. Установление этиологического фактора аллергического заболевания, представляет определенные трудности, т.к. в полости рта могут одновременно действовать несколько химических аллергенов.

В клинике ортодонтии при работе с пластмассами акрилового ряда вопрос их аллергического влияния на слизистую оболочку полости рта также актуален. Хотя сведений о влиянии быстротвердеющих пластмасс, как аллергенов, именно в ортодонтии мало.

Отсутствие единого подхода к обследованию пациентов с симптомами аллергической реакции слизистой оболочки полости рта, развившимися вследствие пользования зубными протезами и съемными ортодонтическими аппаратами затрудняет постановку диагноза.

Проведение профилактических мероприятий, дифференциальной диагностики, выбора рационального метода лечения аллергических проявлений в клинике ортодонтии остается на сегодняшний день актуальной задачей и требует дальнейшей разработки.

1.4 Механическая травма.

Базис пластмассовых пластиночных протезов и съемных ортодонтических аппаратов делится на наружную и внутреннюю поверхность.

Внутренняя поверхность прилежит к слизистой оболочке полости рта и от ее качества зависит во многом состояние тканей протезного ложа.

В процессе изготовления съемных протезов и ортодонтических аппаратов большое внимание уделяется качеству наружной поверхности. Состоянию внутренней поверхности значительно меньше, но получить эту поверхность качественной намного труднее. Воспалительные изменения под действием пластйночных аппаратов и протезов часто возникают в результате раздражения слизистой оболочки шероҳоватой внутренней поверхностью.

О травмировании слизистой оболочки полости рта базисом, как этиологическом факторе возникновения «протезных стоматитов», указывают многие исследователи.

Однако, по вопросу о частоте именно механической травмы, как этиологическом факторе воспалительных явлений слизистой оболочки, есть разногласия. По наблюдениям А.К.Ярового (1983) травматические осложнения слизистой оболочки полости рта составляют до 90 % случаев. По данным других исследователей эта частота составляет от 30% до 72%.

В литературе чаще встречались сведения о реакции слизистой оболочки полости рта на съемные протезы у взрослых. Данных о реакции слизистой оболочки именно в динамике ортодонтического лечения у детей и подростков сравнительно мало. Большое внимание многие исследователи уделяют режиму полимеризации пластмассы, нарушение которого ведет к возникновению пористости базиса протеза. Е.И. Гаврилов (1982) отмечает, что на площади шлифа базиса протеза в 1 см2 наблюдается 20-25 пор различного диаметра, что усугубляет травматическое действие.

Наличие самых незначительных шероховатостей на поверхности пластиночных аппаратов и протезов приводит к микроскопическому травмированию слизистой оболочки, что влечет за собой развитие воспалительных реакций тканей протезного ложа.

Х.А. Каламкаров (1978) отмечает, что по мере пользования протезами на слизистой оболочке могут возникать те или иные изменения; гиперкератоз, в результате специфического механического длительного влияния протезов, хроническая эрозия, вызванная травмой от шероховатости поверхности протеза.

Изучение шероховатости поверхности образцов из пластмасс проводили A. Berlage, M. Marx (1982). Они отмечают, что на стадии обработки протеза при грубом шлифовании величина шероховатости составляет 27 мкм, при тонком шлифовании - 8 мкм, на стадии полировки 0,6 мкм, а при возникновении глянцевой поверхности - 0,25 мкм.

З.С. Василенко (1981) в своих работах показал, что возникновение мелких поверхностных пор связано с гигроскопичностью гипсовых моделей, крупных пор - с испарением мономера при быстром подъеме температуры во время полимеризации, а бугорки, гребешки, неровности, шипы образуются вследствие вдавливания пластмассового теста в поры гипсовых моделей.

Таким образом, вопрос о степени влияния механического, травмирующего фактора, на сегодняшний день не вызывает сомнения. Тем не менее, спорным остается вопрос о частоте возникновения воспаления слизистой оболочки вследствие механического раздражения базисами ортодонтических аппаратов и съемных зубных протезов.

Имеющихся литературных данных относительно механического влияния ортодонтических аппаратов на ткани протезного ложа немного. Устранение шероховатости на поверхности базиса является одной из актуальных задач профилактики воспалительных явлений слизистой оболочки полости рта и требует дальнейшей разработки.

ВЫВОДЫ:

1. Разработан способ изготовления базисов съемных зубных протезов и ортодонтических аппаратов, заключающийся в нанесении на внутреннюю поверхность базисов изолирующего покрытия в виде 20% или 25% раствора полисульфона в органическом растворителе (хлороформе).
2. Изолирующее полисульфоновое покрытие, нанесенное на образцы из полиметилметакрилата, изменяло их химическую структуру и свойства:

− происходило образование адгезивных связей композиции полиметилметакрилат-полисульфон, выпрямление полимерных цепей с появлением радиальных сферолитов;

− снижался параметр шероховатости поверхности образца из полиметилметакрилата с 0,795±0,059мкм до 0,322±0,003мкм ($p<0,05$) при нанесении полисульфонового покрытия;

− уменьшался уровень миграции остаточного мономера с 27,13+0,24мг/л до 1,35±0,25мг/л даже при толщине покрытия менее 0,1 мм.

3. Экспериментальное изучение полимерной композиции полиметилметакрилат-полисульфон не выявило у животных опытных групп во все сроки наблюдения специфических, морфологических, биологических признаков, свидетельствующих о токсическом влиянии композиции полиметилметакрилат-полисульфон.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Аксенов И.Н., Брагин Е.А., Майборода Ю.Н. Динамика воспаления слизистой оболочки десневого края на воздействие зубных протезов // Сб. научн. трудов. - Ставрополь, 1996.-С. 24-26.

2. Алимов С. А., Абдужалилова Д., Джалилов Х. Р. Влияние съемных пластиночных протезов на состав и свойства слюны. II Материалы I съезда стоматологов Узбекистана: - М: Медицина, 1976.- С. 209-212.
3. Алимов С. А. Влияние зубных протезов на состояние тканей протезного ложа и среду полости рта: Автореф. дис… канд. мед. наук. Ташкент, 1979. – 18 с.
4. Аникиенко А.А., Логинова Л.А., Фаддеева Е.Н. Профилактика осложнений со стороны твердых тканей зуба и слизистой оболочки полости рта у детей при ортодонтическом лечении II V Всерос. съезд стоматологов: Тез. докл.- М.,1988.-С.24.
5. Бавлакова В.В., Брель А. К., Дмитриенко С. В., Иванов Л.П. Способ изготовления базиса съемного зубного протеза: А. С. 1688863 СССР, МКИ А 61 С 13/09.
6. Балин В.Н., Иорданишвили А.К., Гук А.С. Протезные стоматиты, пути предупреждения и лечения. // Нижегор. мед. журнал. - 1993. №3.-С.46-51.
7. Байбабаев А.А. Количественные цитологические нормативы эпителия слизистой оболочки полости рта у здоровых людей. // Здравоохравоохранение Таджикистана. - 1985.- №5.-С.51-54.
8. Барышева Ю.Д., Попова Ю.Н., Цветкова Л.А. Цитологическая диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта.М., 1986.-23с
9. Беленчук Т.А. Клиническая и цитологическая характеристика слизистой оболочки полости рта в возрастном аспекте. //Стоматология. Республиканский Межведомственный сборник.
10. Здравоохранение Таджикистана. - 1988.- С.10-12.
11. Беньковская С.Г. Влияние несъемных металлических протезов и ортодонтических аппаратов на состояние органов и тканей полости рта: Автореф. дис…канд. мед. наук. - Омск, 1986.-17с.
12. Бернацкая Н.И. Количественная оценка гигиенического состояния полости рта и исследование твердых тканей зубов у лиц, пользующихся съемными протезами: Автореф. дис… канд. мед. наук. - Кемерово, 1990.-18с.
13. Бобин Е.Ю. Характеристика съемных зубных протезов в зависимости от полимерного материала базиса: Автореф. дис… канд. мед. наук. - Львов, 1977.- 19 с.
14. Боровский Е.В., Аксалит Л.А., Барышева Ю.Д. Цитологический и бактериоскопический методы исследования в дифференциальной диагностике заболеваний слизистой оболочки полости рта // Стоматология. - 1983.- № 1.- С. 64-65.
15. Боровский Е.В., Копейкин В.Н., Колесов А. А. Стоматология.М: Медицина, 1987.- С.51-52.
16. Бодякин Е.И., Клячкина Л.М., Колтун Р.К. Применение полимеров медицинского назначения в стоматологии. - Л, -1977.-179с. 16. Быкова И. А., Агаджанян А.А., Банченко Г.В. Цитологическая характеристика отпечатков слизистой оболочки полости рта с применением индекса дифференцировки клеток // Лабораторное дело. - 1987.- №1. - С.33-35.
17. Василенко З.С., Триль С.И., Вознюк В.П. Рациональное протезирование дефектов зубных рядов у детей и подростков как метод профилактики зубочелюстно-лицевых деформаций Состояние ортодонтической помощи в СССР и перспективы развития: Тез. докл. - Полтава, 1990.-С. 14-15.
18. Василенко З.С. Функциональные и морфологические изменения в слизистой оболочке полости рта и ее рецепторном аппарате под влиянием съемных протезов: Автореф. дис…д-ра мед. наук.-Киев, 1977. - 52с.

19. Василенко З.С., Василенко А.С. Цитологические изменения в слизистой оболочке полости рта под действием пластиночных протезов // Ортопедическая стоматология. - Киев, - 1975. - Вып.5.С.23-27.
20. Василенко З.С. Особенности сенсорных нарушений слизистой оболочки полости рта при протезных стоматопатиях //Актуальные вопросы стоматологии. Полтава, - 1981.С.104.
21. Варес Э.Я., Павленко А.В., Шевченко В.И. Литьевое прессование зубочелюстных протезов из пластмассы. - Львов, 1984.-127с.
22. Варес Э.Я. Штампование и прессование пластмассы при изготовлении зубных протезов.-Львов, 1986.-158с.
23. Виноградова Т.Ф. Диспансеризация детей у стоматолога. - М.: Медицина, 1988.-159с.
24. Водолацкий М.П., Христофорандо Ю.Д. Профилактика кариеса зубов при ортодонтическом лечении подростков // Стоматология.1989.- №6 .-С.63-65.
25. Воскресенская И. Б. Перспективы развития полимерных стоматологических материалов для ортопедической стоматологии // VII Всесоюзный съезд стоматологов: Тез. докл. М, 1981.-С. 326-327.
26. Гаврилов Е.И. Теория и клиника протезирования частичными съёмными протезами. – М: Медицина, 1973-229с.
27. 220. Popiniqis J.Bass S. Hamuoacy wplyw resstkoweqo monomeru na aktywnose ATP-azy dwunitrofenolowej. // Protet.Stomat. -1974. - T.24. №1. -S.1- 5.
28. Reenen J.P. Mierobieloqie studies on denture stomatitis //3. Prosth. Dent .- 1973. - vol. 30. №4 -P. 493-505 .
29. Ruyter J.E. Mathacrylate-based polymeric dental material conversion and related properties //Acta odontol. Scand. -1982-40. S. 359-376 . 223. Reither W. Die Prothesenstoomatopathie ein polyatioloqishes Krankneitsbild. //Dtsch.Zahnarzt 1. Z. 1968.-H.8. -S. 851-861.
30. Szuberlak K. Przyczyny powstawania stomatopatii protetycz-nuoh// Czas. Stomatol. - 1966. - T. 19. - S. 117-121.
31. Schubert R., Briese D.Verqelichede untersucbinqen zur Obertlachenstruktur von Polykarbonat- Folienbasis und PMMA-Prothesenbasen mittels Rastereiek-tronenmikroskomi. I/Zahn.-Mund und Kiefevheiheilkunde. -1980.-13.-68.-H.7-S. 637-705.
32. Schmalz Q. Der Einfluss von Methyl-Methakrylan-Monomer auf den Stoffwechsel von j-Lellen //Dtsch. Lahnarzil. L. -1979. -Bd. - 34., H.2. - S. 193-195.
33. Smith D.S.,Bains M.E. Residual methyl methaorylate in the denture base and its relation to denture sore mouth. //Brit. Dent. J.- 1955.-V. 98.-p55, Stoqer H. Uber soqennate prothesenfibrome //Dtsch. Zahnarzil. L.1964. - 19. -№5. -S. 401-406.
34. Smitth D.C.,Bains M.E. The detection and estimation of residual monomer in polymethyl methacrylate // Dent. - Res. -1956. - V.35, №1.P. 16-24.

МИКРОБИОМ И ДЕТЕРМИНАНТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Организация: ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» г. Архангельск Минздрава Российской Федерации

Проектная команда: Давидович Н.В.[1]

1. К.м.н., доцент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики

ВВЕДЕНИЕ

Арктический регион Российской Федерации является одним из приоритетных направлений фундаментальных исследований в связи с особенностями природных экосистем и уникальностью многофакторного влияния на организм человека. Широко распространенные в Арктике стрессорные факторы, а именно: нарушение суточного ритма, сна, экстремальные условия окружающей среды, «экологические патогены», токсиканты, загрязняющие вещества и шум, изменения привычной физической активности и диеты, могут изменять состав, функцию и метаболическую активность кишечной микробиоты. При этом условия проживания и кратковременного (вахтового) пребывания в суровых климатических условиях влияют на изменение биоразнообразия микробиоты, приводя к дисбиотическим нарушениям (снижение содержания облигатных микроорганизмов Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp.), изменению метаболических функций основных систем организма хозяина (желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной системы), приводя к развитию социально-значимых заболеваний у коренных и пришлых жителей Арктической зоны.

Микробиом человека находится в постоянном динамическом равновесии с различными факторами экзо- и эндогенного происхождения, обеспечивая постоянство иммунного ответа и поддерживая гомеостаз, тогда как смещение данного равновесия ведет к развитию различных заболеваний на местном и системном уровне. Изучение микробиома человека с целью формирования микробиологического и метаболического паспорта здоровья человека, а также возможных модификаций биоразнообразия микробиома и персонифицированной его коррекции в условиях проживания в Арктической зоне РФ, является одной из приоритетных задач фундаментальной и прикладной медицины. Идентификация «микробного ядра» в региональном филотипе микробиома является основой для дифференцировки физиологических и патологических состояний.

В связи с этим целью научно-исследовательской работы явилось установление роли микробиоты в развитии и прогрессировании соматической патологии человека, роль маркеров микробного происхождения в развитии социально-значимых заболеваний в Арктической зоне Российской Федерации. Формирование генетического паспорта бактерий, установление механизмов формирования микробных биопленок, распространенность антибиотикорезистентных штаммов бактерий, механизмы резистентности, факторы врожденного иммунитета (в том числе система антимикробных пептидов, цитокинов), изучены и дополнены с учетом региональных особенностей, что нашло отражение в составлении алгоритма обследования и лечения пациентов с сердечно-сосудистой и метаболической патологией.

В задачи исследования входило:

1. Сформировать региональную базу филотипов микробиома жителей Арктической зоны;
2. Оценить состояние местного иммунитета полости рта у жителей Арктической зоны;
3. Установить значимость микробиоты десневой борозды в развитии и поддержании социально-значимых болезней у жителей Арктической зоны;
4. Выявить распространенность детерминант резистентности бактерий у лиц Арктической зоны для определения дальнейшей стратегии борьбы с антибиотикорезистентностью;
5. Оценить функциональную характеристику микробиоты и метаболический статус «хозяина» в условиях Арктики.

Ключевые слова: микробные биотопы, Арктическая зона России, профили чувствительности, детерминанты антибиотикорезистентности.

ДЕТЕРМИНАНТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БИОТОПОВ ПОЛОСТИ РТА

Представители рода Streptococcus “viridans” (оральные стрептококки) являются одними из основных комменсальных микроорганизмов, колонизирующих верхние дыхательные пути, превалируя в микробиоте ротовой полости [1]. Оральные стрептококки, в среднем, составляют 28% микроорганизмов, выделенных из зубного налета, 29% из десневой борозды, 45% с корня языка и 46% из слюны [2]. Видовое распределение стрептококков по биотопам полости рта представлено следующим образом: S. salivarius на корне языка, S. mitis на слизистой оболочке щек, S. oralis в слюне, S. mutans и S. sanguinis на поверхности зубов [3, 4].

Факторы агрессии оральных стрептококков - внеклеточные полисахариды, особенно декстран, играют важную роль в адгезии и инвазии, приводя к развитию тяжелых инфекций, в том числе инфекционного эндокардита, пневмонии, инфекционно-токсического шока (преимущественно у иммунокомпрометированных лиц) [5]. Кроме того, некоторые виды стрептококков группы “viridans”, такие как S. mutans, имеют высокую ассоциированность с развитием кариеса. Данный микроорганизм в раннем возрасте передается от матери к ребенку вертикальным или горизонтальным путем. Лабораторные эксперименты демонстрируют, что кариес у животных развивается только после заселения безмикробной полости S. mutans и только в присутствии сахарозы. Кариогенные свойства S. mutans связаны с его способностью к адгезии и выработке кислоты из пищевых сахаров [6].

В последнее время внимание исследователей сосредоточено на изучении важнейших предпосылок появления и распространения антибиотикорезистентности в том числе среди микроорганизмов полости рта [7]. Хотя оральные стрептококки изначально считались чувствительными к пенициллину, уже с 1962 г. появились первые сообщения о штаммах, проявляющих к нему резистентность при исследовании десневой микрофлоры пациентов, получавших профилактику пенициллином при ревматической лихорадке [8]. В последние годы регистрировались высокие уровни резистентности оральных стрептококков к пенициллину и другим бета-лактамным антибиотикам, а также к макролидам, тетрациклинам и аминогликозидам, в то время как к устойчивым к хлорамфениколу и ванкомицину были отнесены лишь редкие изоляты [9].

Важнейшим триггером к распространению генов резистентности является способность оральных стрептококков обмениваться генетическим материалом с другими бактериями, колонизирующими те же или иные биотопы организма [10]. В свою очередь, профили резистентности стрептококков группы “viridans” могут являться маркерами чувствительности близкородственных бактерий к различным классам антибактериальных препаратов.

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РФ

Аспекты возникновения и течения воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) у лиц, проживающих в условиях Крайнего Севера, являются актуальной проблемой в связи с высокой распространенностью стоматологической патологии и ее тесной связью с нарушениями местного иммунитета и снижением общей реактивности организма [1,2]. Механизмы ВЗП характеризуются закономерным чередованием процессов альтерации и репаративной регенерации, находясь при этом под постоянным иммунобиологическим надзором. В развитии и прогрессировании ВЗП, по данным исследователей, ведущую роль играют активация процессов перекисного окисления липидов, перекрестная сенсибилизация к тканям пародонта в ответ на микробную инвазию на фоне иммунных нарушений, тканевая гипоксия, непосредственно вызывающая нарушение процессов репаративной регенерации ротовой полости, а также состояние факторов неспецифической защиты полости рта [3-5].

Механизмы неспецифической защиты полости рта представлены продукцией белковых молекул, обладающих выраженной антимикробной активностью, что является одним из наиболее древних механизмов устойчивости макроорганизма к инвазии инфекционными патогенами [6]. Механизмы местного неспецифического иммунитета ротовой полости, в отличие от механизмов специфического иммунного ответа, активируются сразу после внедрения различных патогенных микроорганизмов, обеспечивая первую линию противоинфекционной защиты. Основными молекулярными компонентами такой неспецифической защиты полости рта являются антимикробные пептиды [7]. АМП представляют собой амфифильные молекулы, состоящие из 12–50 аминокислотных остатков, с выраженным бактерицидным действием. Современные классификации выделяют анионные, катионные, линейные амфифильные - спиральные пептиды, пептидные фрагменты и пептиды, обогащенные цистеиновыми аминокислотными остатками. Наибольшую клиническую значимость представляет класс катионных АМП, включающих в себя дефензины, кателицидины и гистатины. Человеческие альфа-дефензины (HNP 1-3) синтезируются в промиелоцитах и миелоцитах в виде про-HNP и хранятся в виде зрелых HNP в гранулах азурофилов, прежде чем достигнут тканей пародонта, обеспечивая такие регуляторные эффекты как адгезию и миграцию иммунокомпетентных клеток. Человеческий бета-дефензин HBD- 1 секретируется конститутивно, в то время как инфекционный процесс и воспаление влияют на секрецию HBD-2 и HBD-3, выполняющих функцию хемоаттрактантов для дендритных и Т-клеток, макрофагов, а также обеспечивающих репарацию эпителия. Кателицидин (LL-37) секретируется в виде неактивного предшественника в нейтрофильных гранулах и, в меньшей степени, эпителиальных клетках, тогда как экспрессия пептида происходит в воспаленных тканях десен, слизистой оболочке рта и эпителии языка, обеспечивая хемоаттракцию нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток в очаг воспаления, активацию антигенпрезентирующих клеток [8,9].

Последние исследования показывают, что факторы десневой жидкости могут отражать состояние полости рта и быть предиктором развития кариеса, [10], пародонтита [11] и рака ротовой полости [12-14]. При исследовании содержания антимикробных пептидов различными авторами было выявлено, что концентрации альфа-дефензина в десневой жидкости и отделяемом пародонтальных карманов увеличивались от 3х до 60 раз при воспалительных заболеваниях пародонта в исследованиях одних авторов [15] и, наоборот, снижались в работах других [16]. Показано, что АМП могут оказывать влияние на процессы воспаления, пролиферации, ранозаживления, продукцию цитокинов, хемотаксис иммунокомпетентных клеток [17]

- в ряде исследований отражается роль системы АМП как прогностического критерия при развитии процессов воспаления в биотопах ротовой полости [18, 19], однако их роль в механизмах развития, прогрессирования, исхода воспаления тканей пародонта, а также взаимосвязь с маркерными пародонтопатогенами, изучена недостаточно. Возможно, именно определение концентрации АМП ротовой полости при ВЗП дадут возможность контролировать и прогнозировать течение патологического процесса и предупредить трансформацию гингивита в пародонтит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными представителями микробиоты жителей Арктической зоны РФ являются представители родов Firmicutes и Bacteroidetes, труднокультивируемые облигатные анаэробы.

Выделение детерминант резистентности микробных биопленок полости рта (ermB, mefE, tetM и tetQ) у лиц Арктической зоны России отражает степень напряженности иммунного реагирования, вызывает изменения в синтезе факторов врожденного иммунитета: антимикробных пептидов (альфа-дефензин HNP 1-3, бета- дефензин HBD 1-3, кателицидин LL- 37), цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IFN-γ, TNF-α), что приводит к снижению защитных (адаптивных) реакций и высокой ассоциированности с воспалительными заболеваниями пародонта и синдромом избыточного бактериального роста кишечника. Тогда как синдром избыточного бактериального роста является риском развития метаболических, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний. Количественное снижение представителей Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides thethaiotaomicron, Roseburia inulinivorans приводит к угнетению колонизационной резистентности, предотвращающей заселение изучаемого биотопа патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. В то же время детерминанты резистентности микроорганизмов полости рта являются посредниками для переноса генов устойчивости к антибиотикам более патогенным и клинически-значимым микроорганизмам, повышая риск септических осложнений у лиц с иммунодефицитами.

Микробиом человека находится в постоянном динамическом равновесии с различными факторами экзо- и эндогенного происхождения, обеспечивая постоянство иммунного ответа и поддерживая гомеостаз, тогда как смещение данного равновесия ведет к развитию различных заболеваний на местном и системном уровне. Изучение микробиома человека с целью формирования микробиологического и метаболического паспорта здоровья человека, а также возможных модификаций биоразнообразия микробиома и персонифицированной его коррекции в условиях проживания в Арктической зоне РФ, является одной из приоритетных задач фундаментальной и прикладной медицины. Идентификация «микробного ядра» в региональном филотипе микробиома является основой для дифференцировки физиологических и патологических состояний.

В научно-исследовательском проекте показана ведущая роль микробиоты в развитии и прогрессировании соматической патологии человека, роль маркеров микробного происхождения в развитии социально-значимых заболеваний в Арктической зоне Российской Федерации. Формирование генетического паспорта бактерий, установление механизмов формирования микробных биопленок, распространенность антибиотикорезистентных штаммов бактерий, механизмы резистентности, факторы врожденного иммунитета (в том числе система антимикробных пептидов, цитокинов), изучены и дополнены с учетом региональных особенностей, что нашло отражение в составлении алгоритма обследования и лечения пациентов с сердечно-сосудистой и метаболической патологией. Дальнейшее развитие проекта будет способствовать переходу к персонифицированой медицине с учетом

региональных особенностей, включая разработку индивидуальных корригирующих методик, что впоследствии приведет к снижению заболеваемости и смертности от основных социально- значимых заболеваний.

Научное исследование соответствует приоритетам научно-технологического развития РФ в соответствии с указом Президента РФ от 01.12.2016 года и «Программе фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы) 31 декабря 2020 года No3684-р. направление 3.4.2. - Арктическая медицина и экология человека в экстремальных климатогеографических условиях; в разделе фундаментальных и поисковых исследований - 3.4.2.2 Изучение особенностей заболеваемости, уровня и причин смертности, состояния основных функциональных систем организма. А также генома, протеома, метаболома, кишечной микробиоты, биохимического и иммунного статуса организма у коренного и пришлого населения Арктической зоны РФ. Соответствует «Сведениям о тематиках в рамках реализации мероприятий Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий» на 2019-2027 годы.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Abranches J., Zeng L., Kajfasz J.K., Palmer S.R., Chakraborty B., Wen Z.T. et al. Biology of Oral Streptococci; Microbiol Spectr; 2018; 6(5):10.
2. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease; Pharmacol Res; 2013; 69:137–143.
3. Giannobile W.V., Wong D.T. Salivary diagnostics: oral health and beyond! J Dent Res; 2011; 90:1153–1154.
4. Yoshizawa J.M., Schafer C.A., Schafer J.J., Farrell J.J., Paster B.J., Wong D.T. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities; Clin Microbiol Rev; 2013; 26:781– 791.
5. Willenborg J., Goethe R. Metabolic traits of pathogenic streptococci; FEBS Lett; 2016; 590:3905–3919.
6. Cornejo O.E., Lefebure T., Bitar P.D., Lang P., Richards V.P., Eilertson K. et al. Evolutionary and population genomics of the cavity causing bacteria Streptococcus mutans; Mol Biol Evol; 2013; 30:881–893.
7. Warburton P.J., Ciric L., Lerner A., Seville L.A., Roberts A.P., Mullany P. TetAB46, a predicted heterodimeric ABC transporter conferring tetracycline resistance in Streptococcus australis isolated from the oral cavity; J Antimicrob Chemother; 2013 Jan;68(1):17-22.
8. Naiman R.A., Barrow J.G. Penicillin-resistant bacteria in the mouths and throats of children receiving continous prophylaxis against reumatic fever; Ann Intern Med; 1963; 58:768-72.
9. Маянский Н.А., Кварчия А.З., Бржозовская Е.А., Пономаренко О.А., Крыжановская О.А., Куличенко Т.В. Видовое разнообразие и чувствительность к антибиотикам оральных стрептококков, выделенных у детей; Российский педиатрический журнал; 2019; 22(3): 153-161.
10. Lunde T.M., Roberts A.P., Al-Haroni M. Determination of copy number and circularization ratio of Tn916-Tn1545 family of conjugative transposons in oral streptococci by droplet digital PCR; J Oral Microbiol; 2018; 11(1):1552060.
11. Murray P.R., Baron E. J., Jorgensen J.J., Pfaller M.A., Yolken, R.H. Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. ASM Press: Washington, DC; 2003; Updated March, 2014
12. CLSI. Quality Control for Commercial Microbial Identification Systems; Approved Guideline. CLSI document M50-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

13. Romney M. H., April N. A., Janet A. H. Understanding and Addressing CLSI Breakpoint Revisions: a Primer for Clinical Laboratories; Journal of Clinical Microbiology; 2019, 57 (6) e00203-19; DOI: 10.1128/JCM.00203-19.
14. CLSI M100 ED29:2019 – Performance standards for Antimicrobial susceptibility Testing, 29th Edition.
15. Richter S.S., Howard W.J., Weinstein M.P. Multicenter evaluation of the BD Phoenix automated microbiology system for antimicrobial susceptibility testing of Streptococcus species; J Clin MIcrobiol; 2007; 45(9):2863–2871.
16. Chun S., Huh hJ, Lee N.Y. Species-specific difference in antimicrobial susceptibility among viridans group streptococci; Ann lab Med; 2015; 35(2): 205-11.
17. Nielsen MJ, Claxton S., Pizer B., Lane S., Cooke P., Paulus S. Viridans Group Streptococcal Infections in children after che- motherapy or Stem cell Transplantation: a 10- year review from a Tertiary Pediatric hospital; Medicine (baltimore); 2016; 95(9): e2952.
18. Брико Н.И., Дмитриева Н.Ф., Клейменов Д.А., Липатов К.В., Глушкова Е.В., Котин В.В. Чувствительность к антибиотикам стрептококков группы А различных emm генотипов, выделенных от больных инвазивными и неинвазивными инфекциями мягких тканей; Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия; 2015; 17(1): 67-72.
19. Peter C.A. Resistance among Streptococcus pneumoniae: Implications for Drug Selection; Clinical Infectious Diseases; 2002; 34(12):1613–1620.
20. Tantivitayakul P., Lapirattanakul J., Vichayanrat T., Muadchiengka T. Antibiotic Resistance Patterns and Related Mobile Genetic Elements of Pneumococci and β-Hemolytic Streptococci in Thai Healthy Children; Indian Journal of Microbiology; 2016; 56(4):417-425.
21. Bhardwaj N., Mathur P., Behera B., Mathur K., Kapil A., Misra M.C. Antimicrobial resistance in beta-haemolytic streptococci in India: A four-year study; Indian J Med Res; 2018; 147(1):81-87.
22. Ильясов Ю.Ю., Лыгина Е.С., Дмитриев А.В. Спектр антибиотикорезистентности клинических изолятов стрептококков групп С и G, патогенных для человека; Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия; 2013; 15(3):235-238.
23. Kim S.M., Kim H.C., Lee S.W.S. Characterization of antibiotic resistance determinants in oral biofilms; J Microbiol; 2011;49(4):595–602.
24. Roberts A.P, Mullany P. Oral biofilms: a reservoir of transferable, bacterial, antimicrobial resistance; Expert Rev Anti Infect Ther; 2010;8(12):1441–1450.
25. Roberts A.P., Mullany P. Tn916-like genetic elements: a diverse group of modular mobile elements conferring antibiotic resistance; FEMS Microbiol Rev; 2011;35(5):856–871.
26. Seville L.A., Patterson A.J., Scott K.P. Distribution of tetracycline and erythromycin resistance genes among human oral and fecal metagenomic DNA; Microb Drug Resist; 2009;15(3):159–166.
27. Chang S.C., Chang H.J., Lai M.S. Antibiotic usage in primary care units in Taiwan; Int J Antimicrob Agents; 1999; 11(1):23–30.
28. Ioannidis I., Sakellari D., Spala A. Prevalence of tetM, tetQ, nim and blaTEM genes in the oral cavities of Greek subjects: a pilot study; J Clin Microbiol; 2009;36(7):569–574.
29. Lancaster H., Bedi R., Wilson M. The maintenance in the oral cavity of children of tetracycline-resistant bacteria and the genes encoding such resistance; J Antimicrob Chemother; 2005;56(3):524–531.
30. Frazzon A.P. Gama B.A., Hermes V. Prevalence of antimicrobial resistance and molecular characterization of tetracycline resistance mediated by tet (M) and tet (L) genes in

Enterococcus spp. isolated from food in Southern Brazil; World JMicrobiol Biotechnol; 2010; 26(2):365–370.
31. Roberts M.C. Update on acquired tetracycline resistance genes; FEMS Microbiol Lett; 2005;245(2):195–203.
32. Tong J., Lu X., Zhang J. Occurrence of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements in enterococci and genomic DNA during anaerobic digestion of pharmaceutical waste sludge with different pretreatments; Bioresour Technol; 2017; 235:316–324.

REFERENCES

1. Abranches J., Zeng L., Kajfasz J.K., Palmer S.R., Chakraborty B., Wen Z.T. et al. Biology of Oral Streptococci; Microbiol Spectr; 2018; 6(5):10.
2. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease; Pharmacol Res; 2013; 69:137–143.
3. Giannobile W.V., Wong D.T. Salivary diagnostics: oral health and beyond! J Dent Res; 2011; 90:1153–1154.
4. Yoshizawa J.M., Schafer C.A., Schafer J.J., Farrell J.J., Paster B.J., Wong D.T. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities; Clin Microbiol Rev; 2013; 26:781– 791.
5. Willenborg J., Goethe R. Metabolic traits of pathogenic streptococci; FEBS Lett; 2016; 590:3905–3919.
6. Cornejo O.E., Lefebure T., Bitar P.D., Lang P., Richards V.P., Eilertson K. et al. Evolutionary and population genomics of the cavity causing bacteria Streptococcus mutans; Mol Biol Evol; 2013; 30:881–893.
7. Warburton P.J., Ciric L., Lerner A., Seville L.A., Roberts A.P., Mullany P. TetAB46, a predicted heterodimeric ABC transporter conferring tetracycline resistance in Streptococcus australis isolated from the oral cavity; J Antimicrob Chemother; 2013 Jan;68(1):17-22.
8. Naiman R.A., Barrow J.G. Penicillin-resistant bacteria in the mouths and throats of children receiving continous prophylaxis against reumatic fever; Ann Intern Med; 1963; 58:768-72.
9. Mayanskiy N.A., Kvarchiya A.Z., Brzhozovskaya E.A., Ponomarenko O.A., Kryzhanovskaya O.A., Kulichenko T.V. Species diversity and antibiotic sensitivity of oral streptococci isolated in children; Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal; 2019; 22(3): 153-161 (in Russian).
10. Lunde T.M., Roberts A.P., Al-Haroni M. Determination of copy number and circularization ratio of Tn916-Tn1545 family of conjugative transposons in oral streptococci by droplet digital PCR; J Oral Microbiol; 2018; 11(1):1552060.
11. Murray P.R., Baron E. J., Jorgensen J.J., Pfaller M.A., Yolken, R.H. Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. ASM Press: Washington, DC; 2003; Updated March, 2014
12. CLSI. Quality Control for Commercial Microbial Identification Systems; Approved Guideline. CLSI document M50-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
13. Romney M. H., April N. A., Janet A. H. Understanding and Addressing CLSI Breakpoint Revisions: a Primer for Clinical Laboratories; Journal of Clinical Microbiology; 2019, 57 (6) e00203-19; DOI: 10.1128/JCM.00203-19.
14. CLSI M100 ED29:2019 – Performance standards for Antimicrobial susceptibility Testing, 29th Edition.
15. Richter S.S., Howard W.J., Weinstein M.P. Multicenter evaluation of the BD Phoenix automated microbiology system for antimicrobial susceptibility testing of Streptococcus species; J Clin MIcrobiol; 2007; 45(9):2863–2871.

16. Chun S., Huh hJ, Lee N.Y. Species-specific difference in antimicrobial susceptibility among viridans group streptococci; Ann lab Med; 2015; 35(2): 205-11.
17. Nielsen MJ, Claxton S., Pizer B., Lane S., Cooke P., Paulus S. Viridans Group Streptococcal Infections in children after che- motherapy or Stem cell Transplantation: a 10- year review from a Tertiary Pediatric hospital; Medicine (baltimore); 2016; 95(9): e2952.
18. Briko N.I., Dmitrieva N.F., Kleymenov D.A., Lipatov K.V., Glushkova E.V., Kotin V.V. Sensitivity to antibiotics of group A streptococci of various emm genotypes isolated from patients with invasive and non-invasive infections of soft tissues; Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya; 2015; 17(1): 67-72 (in Russian).
19. Peter C.A. Resistance among Streptococcus pneumoniae: Implications for Drug Selection; Clinical Infectious Diseases; 2002; 34(12):1613–1620.
20. Tantivitayakul P., Lapirattanakul J., Vichayanrat T., Muadchiengka T. Antibiotic Resistance Patterns and Related Mobile Genetic Elements of Pneumococci and β-Hemolytic Streptococci in Thai Healthy Children; Indian Journal of Microbiology; 2016; 56(4):417-425.
21. Bhardwaj N., Mathur P., Behera B., Mathur K., Kapil A., Misra M.C. Antimicrobial resistance in beta-haemolytic streptococci in India: A four-year study; Indian J Med Res; 2018; 147(1):81-87.
22. Il'yasov Yu.Yu., Lygina E.S., Dmitriev A.V. The spectrum of antibiotic resistance of clinical isolates of group C and G streptococci pathogenic for humans; Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya; 2013; 15(3):235-238 (in Russian).
23. Kim S.M., Kim H.C., Lee S.W.S. Characterization of antibiotic resistance determinants in oral biofilms; J Microbiol; 2011;49(4):595–602.
24. Roberts A.P, Mullany P. Oral biofilms: a reservoir of transferable, bacterial, antimicrobial resistance; Expert Rev Anti Infect Ther; 2010;8(12):1441–1450.
25. Roberts A.P., Mullany P. Tn916-like genetic elements: a diverse group of modular mobile elements conferring antibiotic resistance; FEMS Microbiol Rev; 2011;35(5):856–871.
26. Seville L.A., Patterson A.J., Scott K.P. Distribution of tetracycline and erythromycin resistance genes among human oral and fecal metagenomic DNA; Microb Drug Resist; 2009;15(3):159–166.
27. Chang S.C., Chang H.J., Lai M.S. Antibiotic usage in primary care units in Taiwan; Int J Antimicrob Agents; 1999; 11(1):23–30.
28. Ioannidis I., Sakellari D., Spala A. Prevalence of tetM, tetQ, nim and blaTEM genes in the oral cavities of Greek subjects: a pilot study; J Clin Microbiol; 2009;36(7):569–574.
29. Lancaster H., Bedi R., Wilson M. The maintenance in the oral cavity of children of tetracycline-resistant bacteria and the genes encoding such resistance; J Antimicrob Chemother; 2005;56(3):524–531.
30. Frazzon A.P., Gama B.A., Hermes V. Prevalence of antimicrobial resistance and molecular characterization of tetracycline resistance mediated by tet (M) and tet (L) genes in Enterococcus spp. isolated from food in Southern Brazil; World JMicrobiol Biotechnol; 2010; 26(2):365–370.
31. Roberts M.C. Update on acquired tetracycline resistance genes; FEMS Microbiol Lett; 2005;245(2):195–203.
32. Tong J., Lu X., Zhang J. Occurrence of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements in enterococci and genomic DNA during anaerobic digestion of pharmaceutical waste sludge with different pretreatments; Bioresour Technol; 2017; 235:316–324.

ПРОЕКТ “NUT.RO”

Организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина

Проектная команда: Карпын А.Б., Сахарова С.К., Афонина А.В.[1]

1. Врач-терапевт высшей категории, диетолог, врач превентивной, интегративной, антивозрастной медицины, Действующий член Национального общества диетологов, Гирудотерапевт

ВВЕДЕНИЕ

Приложение, которое генерирует варианты персонализированной диеты с учетом существующих особенностей здоровья, привычек питания, физической активности С 2015 г. по настоящее время мы сталкиваемся с угрозой ожирения молодого населения РФ. Остро встает вопрос о популяризации ЗОЖ и соблюдения особых диет, в соответствии с медицинскими показателями. Наш проект «Nut.Ro» призван решать эту актуальную проблему – оздоровления, информационной и просветительской поддержки молодых людей. Проект направлен на просветительскую и оздоровительную работу с юным населением и создание приложения для подбора меню на неделю с учетом ограничений по продуктам и способа приготовления пищи с максимальным приближением к пищевым привычкам пользователя. Команда проекта имеет опыт работы в нутрициологии, информационных и предпринимательских проектах. Данный проект направлен на создание приложения для молодых людей 14-35 лет с ограничениями в питании (наличием аллергий или пищевых расстройств) и заинтересованных в улучшении своего здоровья и внешнего вида. В процессе реализации проекта молодежь получит квалифицированную информационную помощь в виде лекций, бесед, мастер-классов, СМИ по здоровому образу жизни. В результате реализации проекта произойдет восстановление здоровья молодежи, повышение приверженности к ЗОЖ и правильному питанию. Инновационность проекта заключается в том, что его реализация поднимет на новый уровень решение проблем с лишним весом у молодежи. Считаем, что наш проект актуален и принесет большую пользу обществу.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Описание проблемы, решению/снижению остроты которой посвящен проект.

Низкий уровень осознанного потребления и сложный подбор диеты с учетом медицинских параметров.

Эффективность управления многими заболеваниями во многом определяется характером питания и физической активностью. Однако эту идею среди молодежи довольно сложно транслировать в рамках врачебного приема, и в том числе для работников здравоохранения она остается абстракцией.

В нашей стране ежегодно у тысяч молодых людей выявляют избыточный вес и ожирение. Для многих из них единственным способом лечения является соблюдение определен-

ных диет, с учетом ограничений питания и физической активности. Но соблюдение таких диет часто вызывает трудности у молодежи, так как доступных и качественных программ для формирования ЗОЖ не существует.

Поэтому мы предлагаем решить эту проблему с помощью нашего проекта.

1. Статистика из открытых источников.

Было проведено исследование среди студентов России, которое было направлено на определение актуальности проблемы неправильного питания современного студента. У студентов выявлены следующие нарушения режима питания:

- 25– 45,0 % не завтракают,
- 16,3–33,9 % питаются два раза в день,
- около 10,0 % не обедают или обедают нерегулярно, около 20,0 % не ужинают.

В настоящее время существует у молодежи существует вопрос о значении правильного питания и его наполнении. Но ответ на этот вопрос пока что возможен лишь на приемах у специалистов в частных клиниках, которые в основном дорогостоящи.

Среди молодых людей 12–17 лет, по исследованиям Института клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, 2,7 млн имеют избыточный вес (из них у 0,5 млн — ожирение)[5]. По данным Росстата на 2019 год, избыточный вес также обнаружен у 31% детей от трех до 13 лет, у каждого девятого ребенка этого возраста диагностировано ожирение. Среди подростков в возрасте 14–18 лет — избыточный вес у 15%. Среди взрослых — лишний вес почти у 62%, из них ожирение (по критерию индекса массы тела) оказалось у каждого пятого. У 40% взрослых россиян, согласно этому же критерию, — предожирение.[6]

2. Собственное исследование (глубинное интервью)

Было проведено исследование среди студентов Москвы, интересующихся правильным питанием и здоровым образом жизни.

Было выявлено, что молодые люди обращаются к врачу, который назначает диету с четким распределением белков, жиров и углеводов в рационе. Но из-за недостатка знаний в нутрициологии, они не могут ее соблюдать.

Видеоинтервьюоднимизучастниковопроса–https://vk.com/video177427757_456239571

3. Нормативно-правовые акты

Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30 марта 1999 года: Закон содержит положения, направленные на обеспечение санитарного благополучия населения, включая требования к качеству и безопасности пищевых продуктов.

Государственная программа «Развитие здравоохранения»: Программа включает в себя мероприятия по развитию здорового образа жизни и профилактике заболеваний, включая меры по повышению информированности населения о правильном питании и необходимости соблюдения сбалансированного рациона.

В 2018 году Министерством Здравоохранения РФ был подписан проект о формировании здорового образа жизни, где к 2025 году поставлена цель повысить количество граждан, приверженных ЗОЖ.

Национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография», задачами этих проектов является снижение младенческой смертности, смертности населения трудоспособного возраста, смертности населения от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, больничной летальности от инфаркта и инсульта, рост числа рентгенэндоваскулярных операций, достижение практически полной укомплектованности врачами и медсестрами подразделений, оказывающих амбулаторную помощь, внедрение «бережливых технологий» в медицинских организациях, обеспечение охвата граждан профилактическими медосмотрами не реже одного раза в год, рост объема экспорта медицинских услуг.

4. Высказывания лидеров общественного мнения

4.1 «Правильное питание является основой здоровья и благополучия нашего народа. Оно влияет на наше физическое и психическое состояние, а также нашу продуктивность и качество жизни.» – Елена Смирнова, доктор медицинских наук.

4.2 «Мы должны осознать важность правильного питания как ключевого фактора в борьбе с различными заболеваниями. Питание должно быть сбалансированным, полезным и доступным для всех слоев населения.» – Алексей Иванов, председатель Общественной палаты Российской Федерации.

4.3 «Правильное питание – не просто мода, это осознанный выбор в пользу здоровья и долголетия. Оно помогает предотвратить множество заболеваний и повысить качество жизни каждого человека.» – Наталья Петрова, председатель Общероссийского объединения диетологов.

4.4 «Качество питания влияет на развитие детей и их будущее. Мы должны обеспечить нашим детям полноценное и сбалансированное питание, чтобы они могли расти здоровыми и сильными.» – Марина Кузнецова, руководитель Всероссийского движения «Здоровое поколение».

4.5 «Правильное питание – не просто тренд, это важная составляющая здорового образа жизни. Мы должны уделять больше внимания своему рациону и выбирать пищу, богатую питательными веществами.» – Денис Соколов, председатель Общественного совета по здоровому питанию.

4.6 «Правильное питание - инвестиция в свое здоровье и благополучие. Мы должны обратить внимание на качество продуктов, их состав и способ приготовления, чтобы обеспечить себе долгую и активную жизнь.» – Анна Михайлова, председатель Национальной ассоциации диетологов.

5. Конкурентный анализ

Существует довольно большое количество проектов, которые предоставляют информацию по рецептам по правильному питанию, например:

- NutriSteppe
- Lifesum
- Yummly
- «Диетические рецепты»
- «KIVACH: Рецепты для здоровья»
- «Кето диета: Кетогенная диета и рецепты ПП»
- Biochemica
- Eat With Much – Meal Planner
- «15 минут рецепты»

Чаще всего они включают в себя следующий функционал:

- составлять план питания на каждый день;
- готовить вкусные блюда по пошаговой инструкции;
- отслеживать потребление энергии, используя счетчик калорий; контролировать количество БЖУ, потребляемых с пищей.

Однако перечисленные ранее приложения не акцентируют свое внимание на молодой целевой аудитории – студентах, к которым порой нужен отдельный подход при разработке блюд для их повседневного употребления.

В ходе исследования было выявлено, что решение проблемы целевой аудитории уникально на данной территории.

Таким образом, приведенные выше данные доказывают актуальность проблемы, ее востребованность для обозначенных регионов и целевой аудитории проекта. Данный проект станет одним из решений поставленной проблемы.

Основные целевые группы, на которые направлен проект.

Молодежь РФ, мужского и женского пола, от 14 до 35 лет, с ограничениями в питании, наличием аллергий или пищевых расстройств, заинтересованные в улучшении своего здоровья и внешнего вида.

Основная цель проекта.

Повышение уровня осознанного потребления и подбор диеты с учетом медицинских параметров не менее чем у 1000 представителей молодежи, путем создания приложения до 2025г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной заявке представлен проект «Nut.ro: Инновационное приложение для подбора персонализированных диет с учетом медицинских особенностей.» Проект нацелен на разработку и реализацию приложения, которое предоставляет пользователям возможность подбора оптимальной диеты, учитывая их индивидуальные медицинские характеристики.

Перспектива развития и потенциал проекта.

Приложение возможно объединить с базой медицинских данных пациента, то позволит отслеживать ключевые для конкретного молодого человека метрики и устанавливать соотношение между питанием и общим состоянием здоровья.

Добавление других субъектов РФ к программе.

Участие медицинские колледжей в формировании базы данных.

Проект Nut.ro ожидает достижения следующих результатов:

− Повышение осведомленности о здоровом питании среди пользователей приложения.

− Улучшение общего состояния здоровья пользователей, связанное с более рациональным и персонализированным питанием.

− Разработка инновационного алгоритма подбора диет с учетом медицинских особенностей.

− Создание базы данных, которая может быть использована для дальнейших научных исследований в области здорового питания.

Также, социальный эффект и количественные показатели приведены в таблице 1.

Количественные показател	Социальный эффект
Создание приложения по нутрициологии и чат-бота в телеграмме.	Проект усилит эффект медицинской деятельности, позволит более эффективно решать проблемы профилактической работы на региональном уровне в том числе в рамках реализации региональных программ по профилактике ожирения.
Реализация приложения при поддержке не менее *3 партнерских ВУЗов.*	Привлечение внимания к проблеме и доступный для молодежи способ ее решения.
Не менее *500* пользователей, скачавших приложение и пользующихся им.	Увеличение количества ЗОЖ-активистов и улучшение физического и морального здоровья молодежи
Размещение не менее *15* публикаций о работе проекта в социальных сетях.	Популяризация *р*азработанного решения

Таблица 1 — Результаты проекта

Проект Nut.ro представляет собой значимый вклад в сферу здорового питания и медицины. Мы рассчитываем на поддержку для реализации этого инновационного приложения и уверены, что результаты проекта могут оказать положительное влияние на здоровье и качество жизни многих людей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

[1] Национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография»

[2] Письмо поддержки от Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

[3] Письмо-поддержки от ФГБОУ ВО Российского экономического университета имени Г. В. Плеханова

[4] Приказ Росмолодежи от 21.06.2022 г. № 220 «Об утверждении списка победителей Всероссийского конкурса молодежных проектов среди физических лиц в 2022 году», в котором указан проект «Nut.ro»

[5] Ожирение у подростков в России // Ожирение и метаболизм

[6] Итоги выборочного наблюдения рациона питания населения от Росстата. [7] Техническое задание для создания приложения.

[8] Ссылка на видео-интервью.

[9] Ссылка на собственный социологический опрос для исследования.

[10] База рецептов для приложения.

[11] Брендбук проекта.

[12] Папка с дополнительными материалами по проекту.

[13] Папка с материалами от партнеров проекта.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Губергриц А.Я., Линевский Ю.В. Лечебное питание. Справ. пособ. – К.: Вища школа, 1989. – 398 с.
2. Габуева Л.А. Механизмы эффективного финансирования в здравоохранении. – М.: МЦФЭР, 2007. – 288 с.
3. Гурвич М.М. Диета при заболеваниях органов пищеварения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 288 с.
4. Самсонов М.А., Медведева И.В., Покровская Г.Р. Питание в патогенезе, лечении и профилактике гипертонической болезни. – Екатеринбург: Средне-Уральское книжн. изд., 1995. – 147 с.
5. Bjørg Egelandsdal, Gro V Amdam, Valerie L Almli, Marije Oostindjer, “Perceived Effectiveness of Using Diet Apps”, JMIR Mhealth Uhealth, 2016, 4(2) [Source 0] (https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4840256/)
6. GBD 2017 Diet Collaborators, “Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017”, Lancet, 2019, 393 [Source 1](https://www.mdpi.com/2072-6643/15/6/1461)
7. Hellas Cena, Philip C. Calder, “Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease”, Nutrients, 2020, 12(2) [Source 2] (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071223/)
8. Te Fang, Hongyi Cao, Yue Wang, Yang Gong, Zhongqing Wang, “Global Scientific Trends on Healthy Eating from 2002 to 2021: A Bibliometric and Visualized Analysis”, Nutrients, 2023, 15(6) [Source 1](https://www.mdpi.com/2072-6643/15/6/1461)

9. Mila Zečević, Dejan Mijatović, Mateja Kos Koklič, Vesna Žabkar, Petar Gidaković, “Identifying the Key Topics and Issues in Reviews of Diet-Tracking Apps”, Journal of Medical Internet Research, 2021, 23(4) [Source 3](https://www.jmir.org/2021/4/e25160)
10. Zhao J, Freeman B, Li M., “Can Mobile Phone Apps Influence People’s Health Behavior Change? An Evidence Review”, J Med Internet Res, 2016, 18(11) [Source 6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680388/)

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АДИНАМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ С СОЧЕТАННЫМ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАДИЦИОННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ, ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ И ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ

Организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Проектная команда: Котикова И.А., Шмилович А.А.[1]

1. Доктор медицинских наук, доцент

Актуальность и проблема. В общей структуре аффективных нарушений адинамические депрессивные расстройства занимают особое место. В соответствии с типом преобладающего торможения выделяют три психопатологических параметра адинамии: моторный, идеаторный и волевой компоненты. В случаях, когда при депрессии присутствует два или все три из этих компонентов, можно констатировать факт наличия адинамии в структуре депрессивного симптомокомплекса [1]. Такие состояния ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, выраженным нарушением социального и профессионального функционирования, повышенным риском развития деменции, ухудшением соматического здоровья и высоким уровнем обращаемости за медицинской помощью по сравнению с курабельными формами аффективных расстройств [2, 3].

Распространенность затяжных адинамических депрессий среди всех депрессивных состояний по разным данным составляет от 7 до 43% [4-6]. Общим подходом к лечению таких состояний являются мероприятия, направленные на преодоление лекарственной резистентности. Учитывая спорную клиническую эффективность и недостаточную безопасность известных медикаментозных противорезистентных тактик, все большую актуальность приобретают немедикаментозные неинвазивные технологии, направленные на модуляцию нейронной возбудимости и активности. К ним относятся в том числе транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и высокоинформационные технологии с использованием сред виртуальной реальности, которые могут влиять на когнитивные, аффективные и двигательные нарушения при адинамических депрессиях. Транскраниальная магнитная стимуляция посредством модуляции левой префронтальной коры (LPFC) позволяет навязывать мозгу новый ритм, минуя периферические отделы сенсорных систем, тем самым меняя функциональную активность нейронов и, соответственно, меняя реактивность нейрональных сетей.

Виртуальная реальность (ВР) представляет собой компьютерно-генерированное симуляционное пространство, в котором стимулы окружающей внешней оффлайн-среды заменяются цифровыми, что позволяет человеку взаимодействовать с искусственной 3D-визуальной средой или другими сенсорными средами. Ключевым свойством компьютерно-опосредованной виртуальной реальности является иммерсивность и мультимодальность. Иммерсивная виртуальная среда способствует активному вовлечению тела пользователя в человеко-машинное взаимодействие и предоставляет уникальные возможности телесной репрезентации в искусственных мирах [7]. В рамках этой модели главными функциями тела становятся передача сигналов от внешних раздражителей к мозгу, что запускает

привычный динамический стереотип, например ходьбы, который при адинамических депрессивных расстройствах находится в дисфункциональном подавленном состоянии.

В настоящее время существует большое количество научных публикаций по применению ТМС на дорсолатеральную префронтальную кору (DLPFC) в лечении большого депрессивного расстройства, где получены как положительные, так и отрицательные результаты. В то время как работ по сочетанному применению ТМС и технологий виртуальной реальности в терапии депрессий на текущий момент нет. Хотя использование ТМС в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами виртуальной среды может изменять эффекты последней в положительную сторону, что, в свою очередь, представляет собой большую перспективу в психиатрической практике.

Цель. Целью данного исследования является определение эффективности метода сочетанной терапии адинамических депрессий с применением традиционной психофармакотерапии, транскраниальной магнитной стимуляции и технологий виртуальной реальности по сравнению с психофармакотерапией при депрессивном эпизоде, рекуррентной депрессии и депрессивной фазе биполярного аффективного расстройства.

Описание проекта и его ресурсное обеспечение. Клиническую выборку составили 85 пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике аффективных и суицидальных расстройств ГБУЗ «ПКБ №4 ДЗМ» в период с сентября 2020 по сентябрь 2022 гг.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 85 лет; наличие депрессивного состояния с преобладанием адинамического компонента, формирующегося в клиническом пространстве расстройств, удовлетворяющих диагностическим критериям следующих рубрик МКБ-10 – рекуррентное депрессивное расстройство (F33), депрессивный эпизод (F32), биполярное аффективное расстройство (F31), дистимия (F34); умеренная или тяжелая степень глубины депрессии (от 14 до 36 баллов по шкале Гамильтона), обуславливающая необходимость госпитализации.

Критерии исключения: возраст до 18 и старше 85 лет; психотические расстройства галлюцинаторно-бредового или кататонического регистров на момент исследования; расстройства шизофренического спектра; иные эндогенные депрессии (тревожные, бредовые, ипохондрические, ажитированные и другие); ситуационно-средовое (психогенное) происхождение аффективных расстройств; депрессии при расстройствах личности; депрессии органического происхождения; а также адинамические расстройства, не обнаружившие клинической связи с депрессивным состоянием.

Выборка была разделена на сопоставимые по демографическим и клиническим параметрам группы. Основную группу составили пациенты, получавшие сочетанную терапию с использованием технологий виртуальной реальности, ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) и психофармакотерапии (рТМС+ВР+ПФТ) – 19 человек. Группу сравнения №1 составили пациенты, получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение с использованием рТМС (рТМС+ПФТ) – 19 человек. В группу сравнения №2 вошли пациенты, получавшие стандартную медикаментозную терапию и лечение с использованием технологий виртуальной реальности (ВР+ПФТ) – 23 человека. Контрольная группа была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными средствами в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи (ПФТ) – 24 человека. После слепого распределения пациентов группы сравнения оказались статистически однородны.

На этапе включения в исследование с 1 по 3 день от момента поступления в стационар (Визит 1) проводилась клиническая и психометрическая оценка психического состояния при помощи шкал HDRS, BDI, BADS и сбор анамнеза. На 4-5 день от момента поступления в стационар (Визит 2) проводилось распределение пациентов в группы сравнения по слу-

чайному принципу. Все пациенты получали психофармакотерпию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. С данного визита в течение 28 дней пациентам в основной и сравниваемых подгруппах дополнительно проводилось лечение с использованием технологий виртуальной реальности и/или лечение с использованием рТМС.

В качестве ПФТ пациенты получали в стандартных терапевтической дозах типичные и атипичные нейролептики (НЛ); антидепрессанты (АД) из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), мелатонинергический АД агомелатин, трициклические АД, серотониновый модулятор и стимулятор вортиоксетин, а также рецепторный АД миртазапин.

Процедуры проводили после получения Информированного добровольного согласия пациентов и оценки противопоказаний с помощью Скринингового опросника. Все процедуры проводились в кабинете реабилитации, оборудованном средствами оказания первой медицинской помощи.

Процедура рТМС проводилась Магнитным стимулятором MagPro R30. Параметры стимуляции определялись протоколом бифазной Burst (Theta Burst) стимуляции, в котором 1 стимул состоит из 3 импульсов, интервал между которыми 20 мсек (т.е. частота 50 Гц), пачка из 10 таких стимулов с частотой 5 Гц повторялась 20 раз с интервалом 8 секунд. Общее количество Theta-стимулов – 200. Длительность терапии составляла 20 дней, процедуры проводились ежедневно, с перерывом на выходные дни, с продолжительностью каждого сеанса в 4 минуты с последующей оценкой нежелательных эффектов и контролем над соблюдением питьевого режима пациентом.

Воздействие с использованием технологий виртуальной реальности осуществлялось на нейротренажере виртуальной реальности «Ривайвер», который представляет собой программно-аппаратный комплекс, включающий модуль визуализации с лечебными виртуальными средами, модуль управления пневмоманжетами, шлем виртуальной реальности Oculus rift и прибор активации тактильных ощущений (компрессор и пневмосандалии). Длительность терапии составляла 20 дней, сессии проводились ежедневно, с перерывом на выходные дни, с продолжительностью каждого сеанса в 15 минут с последующей оценкой нежелательных эффектов.

В период с 30 по 35 день от момента поступления в стационар (Визит 3) проводилась оценка эффективности лечения по клиническим показателям и психометрическим шкалам. Для катамнестической оценки психического состояния пациентов применялись психометрические методы с использованием шкал HDRS, BDI, BADS.

Обработку клинического материала проводили с использованием программного пакета Microsoft Excel 2013, программы IBM SPSS Statistics версии 23.0. Для решения первой группы исследовательских задач использовался параметрический метод «Т-тест для независимых выборок». Для решения второй группы исследовательских задач использовался метод непараметрической статистики «Тест Манна-Уитни» или «Тест суммы рангов Вилкоксона». Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Выборка составила 85 пациентов: 15 (17,6%) лиц мужского пола и 70 (82,4%) лиц женского пола в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст 42,08±18,2 года), с длительностью заболевания от 1 до 30 лет (средняя длительность – 8,15±7,8 года). При изучении клинико-динамических показателей 63 (75%) пациента имели депрессию средней степени тяжести, 21 (25%) пациент имел тяжелую депрессию.

На этапе включения в исследование пациенты всех групп находились в депрессивном состоянии умеренной или тяжелой степени тяжести. При этом значение баллов по шкалам HDRS, BDI, BADS у пациентов основной группы наблюдения оказалось несколько выше

и составило по шкале депрессии Гамильтона 20,53 балла, против 20,0 баллов для контрольной группы пациентов, получавших только ПФТ, 17,37 для группы пациентов, получавших ТМС+ПФТ, 19,74 для группы пациентов, получавших ВР+ПФТ. Различия между группами статистически не были достоверны ($p>0,05$) как по шкале Гамильтона, так и по другим психометрическим шкалам.

Результаты лечения в основной группе (ТМС+ВР+ПФТ):

В результате проведенной комплексной терапии ТМС+ВР на фоне продолжавшейся ПФТ у пациентов основной группы наблюдения отмечалось достоверное снижение ($p<0,05$) параметров по шкале HDRS с 20,53 баллов до 4,73 (на 76%), по шкале BDI с 33,35 баллов до 8,04 (на 76%), по шкале BADS с 86,37 баллов до 61,16 (на 29%) (Рис. 1-3).

В контрольной группе использование только психофармакотерапии для купирования адинамических симптомов у пациентов с аффективным спектром расстройств также достоверно снизило ($p<0,05$) значения параметров по шкале HDRS 20 баллов до 8,96 (на 55%), по шкале BDI с 28,23 баллов до 17,58 (на 37%) по шкале BADS с 87,54 баллов до 71,63

(на 18%) (Рис. 1-3).

Однако сопоставление результатов лечения в основной и контрольной группах по всем используемым психометрическим шкалам показало на порядок большую эффективность комбинированной терапии ТМС+ВР+ПФТ с высокой статистической достоверностью ($p<0,05$).

Результаты лечения в группе сравнения №1 (ТМС+ПФТ):

В результате проведенной комплексной терапии ТМС на фоне продолжающейся ПФТ у пациентов данной группы наблюдения отмечалось достоверно большее, чем в контрольной группе, снижение ($p<0,05$) параметров по шкале HDRS с 18,37 баллов до 6,73 (на 67%), по шкале BDI с 32,24 баллов до 9,46 (на 71%), по шкале BADS с 84,58 баллов до 61,43 (на 27%)

(Рис. 1-3).

Результаты лечения в группе сравнения №2 (ВР+ПФТ):

В результате проведенной комплексной терапии ВР на фоне продолжающейся ПФТ у пациентов данной группы наблюдения отмечалось достоверное снижение ($p<0,05$) параметров по шкале HDRS с 19,74 до 7,45 (на 62%), по шкале BDI с 31,91 до 10,6 баллов (на 67%), по шкале BADS с 83,52 баллов до 61,52 (на 26%) (Рисунок 1-3).

При сравнении результатов комплексной терапии ТМС+ВР+ПФТ у пациентов основной группы наблюдения с данными группы ВР+ПФТ наблюдались статистически значимые отличия ($p<0,05$), что подтверждает данные исследований, указывающих на антидепрессивный эффект ТМС.

Комплексное лечение адинамических состояний в структуре рекуррентного депрессивного расстройства, депрессивного эпизода и депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства с сочетанным использованием традиционной психофармакотерапии, транскраниальной магнитной стимуляции и технологий виртуальной реальности с мультимодальным сенсорным воздействием (визуальным, слуховым, тактильным) является клинически эффективным и безопасным и приводит к достоверно более выраженной редукции симптоматики по сравнению с результатами, полученными при использовании только психотропных лекарственных средств.

Впервые используемый в терапии адинамических депрессий протокол активность-зависимой нейромодуляции с использованием транскраниальной магнитной стимуляции интермиттирующими тета-вспышками (iTBS) в качестве прайминга стимуляции мультимодальными параметрами виртуальной среды также показал свою безопасность и достоверно большую эффективность, чем традиционное психофармакологическое лечение.



Рисунок 1 — Данные по шкале HDRS.

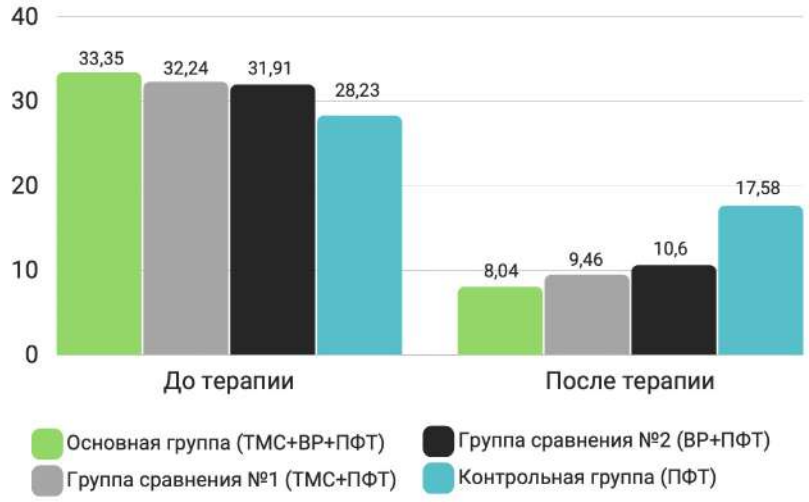


Рисунок 2 — Данные по шкале BDI.

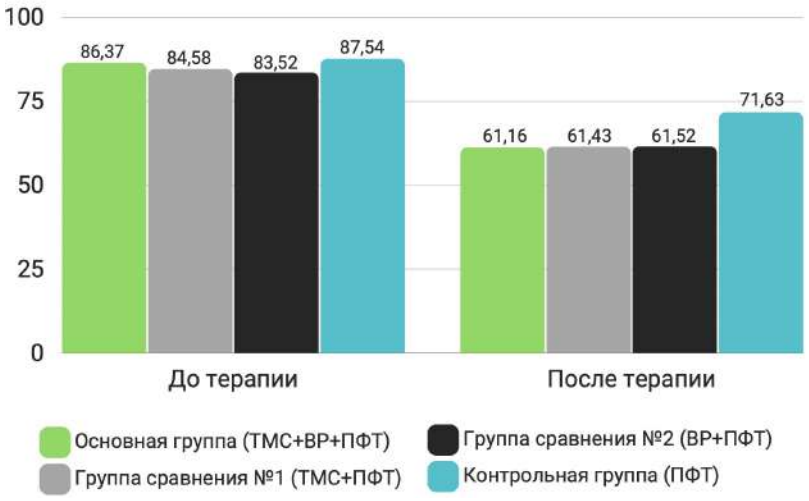


Рисунок 3 – Данные по шкале BADS.

Дальнейшие перспективы развития и применения. Комплексное лечение депрессий с сочетанным использованием традиционной психофармакотерапии, транскраниальной магнитной стимуляции и технологий виртуальной реальности может способствовать повышению эффективности лечения больных с адинамической депрессией, преодолению терапевтической резистентности, повышению реабилитационного потенциала и качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования в практику позволит сократить сроки госпитализации, ускорить процесс реабилитации, снизить бремя отрицательных социально значимых последствий и общие финансовые затраты при оказании психиатрической помощи больным с резистентными адинамическими депрессиями.

Благоприятный профиль безопасности и относительная легкость использования изученных методик дают основания говорить о больших перспективах их внедрения в рутинную психиатрическую практику, в том числе и в связи с их относительно низкой стоимостью.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Гедевани Е.В. Эндогенные депрессии с адинамическими расстройствами (вопросы психопатологии, клиники и дифференциальной диагностики) // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. ФГБНУ “НЦПЗ”. 2016
2. Reutfors J., Andersson T.M., Brenner P., et al. Mortality in treatment-resistant unipolar depression: a register-based cohort study in Sweden // J Affect Disord. 2018. N. 238. P. 674–679. doi: 10.1016/j.jad.2018.06.030
3. Chan Y.E., Chen M.-H., Tsai S.-J., et al. Treatment-Resistant depression enhances risks of dementia and alzheimer’s disease: A nationwide longitudinal study // J Affect Disord. 2020. N. 274. P. 806-812. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.150
4. Baldwin R.C., Jolley D.J. The prognosis of depression in old age // Br. J. Psychiat. 1986. Vol. 149. P. 574–583. doi: 10.1192/bjp.158.1.64
5. W. Coryell, J. Endicott, M. Keller.The importance of psychotic features to major depression: course and outcome during a 2-year follow-up // Acta Psychiatrica Scandinavica. 1987. Vol. 75. N. 1. P. 78-85. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb02755.x
6. Spiessl H., Hubner-Liebermann B., Cording C. Zur Haufi gkeit chronischer Depressionen im klinischen Bereich. Ergebnisse der Basisdocumentation // Krankenhauspsychiatry. 2001. Vol. 12. P. 56–59.
7. Браславский П.И. Новое лицо войны – виртуальная реальность // Исследовано в России. 2003. № 100. С. 1139-1147.

РАЗРАБОТКА ГИБРИДНОГО МНОГОБРАНШЕВОГО ПРОТЕЗА ДЛЯ ОТКРЫТОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проектная команда: Лиманский А.Д.[1],Сирота Д.А.[2]

1. Лаборант научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий в ФГБУ "НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина" Минздрава России

2. Кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Открытая хирургическая реконструкция аневризм торакоабдоминального отдела аорты (ТААА) остается одной из самых, если не самой сложной и обширной хирургической операцией в сосудистой хирургии, а получение успешных результатов - серьезной проблемой для сердечно-сосудистых хирургов. Данная операция требует обширного вскрытия и мобилизации аорты и ее ветвей, а также пережатия висцеральных артерий. Наиболее частыми осложнениями в послеоперационном породе являются респираторная и почечная недостаточность, ишемическое повреждение спинного мозга, полиорганная недостаточность и смерть. Несмотря на то, что в последние годы большое внимание было направлено на развитие малоинвазивных методик лечения ТААА, эндоваскулярные вмешательства, по-прежнему, остаются недоступны большему части пациентов не только по причине высокой стоимости имплантируемых стент-графтов, но и в связи с целым рядом анатомических условий их имплантации. Именно поэтому открытая хирургия ТААА остается «золотым стандартом» лечения. Несмотря на существенный прогресс в предоперационной оценке и периоперационном уходе, смертность, связанная с открытой реконструкцией ТААА, значительно не изменилась. Открытая реконструкция торакоабдоминального отдела аорты остается одной из самых сложных, обширных хирургических процедур (Michele P. et al., 2011). По данным литературы заболеваемость и смертность при открытой коррекции ТААА составляет от 30% до 50% и от 4% до 20%, соответственно (Svensson, L.G. et al., 2001). Некоторые национальные исследования и базы данных сообщают об уровне смертности, приближающимся к 20% (Derrow A.et al., 2013, Cowan J. et al., 2019). Объем хирургической травмы и длительность вмешательства, сопряженного с периодом ишемии внутренних органов – главные факторы агрессии, определяющие риск и степень послеоперационных осложнений. Именно поэтому, разработка методик, позволяющих сократить период висцеральной ишемии или гипоперфузии позволят улучшить ранние и отдаленные результаты хирургии ТААА.

Из существующего уровня техники известно несколько моделей протезов, которые использую для лечения аневризм торакоабдоминального отдела аорты, однако большинство из них являются различными вариациями стент-графтов, устанавливаемых эндоваскулярно.

Разрабатываемое устройство позволит выполнять полную реконструкцию брюшного участка аорты и дебранчинг висцеральных ветвей открытым бесшовным способом.

Gelsoft™ Coselli (Terumo, Australia Pty Limited) – единственный прямой аналог для открытого протезирования торакоабдоминального отдела аорты. На территории РФ данный аналог не доступен по причине санкционных ограничений. Недостатки: 1) отсутствие товара на территории РФ, 2) имеет ограниченный размерный ряд с характеристиками: диаметр 20 и 30 мм, длина 60 см – основного «тела» протеза; диаметр 10 мм, длина 10 см – для бранш к чревному стволу и верхней брыжеечной артерии; диаметр 8 мм, длина 10 см – для парных бранш к почечным артериям, при этом хирургическая техника имплантации заключается в поэтапной имплантации с применением ручного хирургического шва.

GORE® Hybrid Vascular Graft/ Gore Medical Products. На территории РФ данный аналог не доступен по причине отсутствия сертификации. Недостатки:1) отсутствие товара на территории РФ, 2) высокая стоимость (более 3 тыс. евро), 3) ограничения в использовании (допустимо соединение одного свободного конца кровеносного сосуда диаметром от 4,8 до 8,5 мм).

E-vita OPEN PLUS/JOTEC. Не позволяет соединять кровеносные сосуды бесшовным способом, может быть применена для реконструктивных вмешательствах только на грудной аорте с использованием классической техники сосудистого анастомозирования.

E-tegra/JOTEC. Не позволяет соединять кровеносные сосуды бесшовным способом, может быть применена для реконструктивных вмешательств только на брюшном отделе аорты с использованием рентгенохирургического оборудования и эндоваскулярной техники имплантации.

THORAFLEX™ HYBRID/VASCUTEK. Не позволяет соединять кровеносные сосуды бесшовным способом, может быть применена для реконструктивных вмешательств только на грудной аорте с использованием классической техники сосудистого анастомозирования.

Имплантация протеза проходит по общепринятой методике протезирования торакоабдоминального отдела аорты, однако с ключевой особенностью на этапе бесшовной имплантации гибридных фрагментов протеза с нативными артериями. Данная особенность хирургической техники связана с конструкцией разрабатываемого устройства: после предварительного охлаждения нитиноловых гибридных фрагментов в физиологическом растворе (0-4 С), каркас которых сжимают на всем протяжении по направлению к центральной оси и поэтапно имплантируют в просвет каждого из нативных сосудов. После позиционирования гибридного фрагмента его согревают орошением теплым (36-40 С) физиологическим раствором. Затем следует саморасширение гибридного фрагмента, а следовательно и его фиксация к интиме артерии.

СУТЬ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕТОДА

Разрабатываемое изделие гибридного мультибраншевого протеза для реконструкции торакоабдоминального участка аорты и ее ветвей без наложения швов представит собой искусственный протез артерии, сочетающий в себе протез кровеносного сосуда, выполненный из искусственного материала дакрона, имеющего несколько ветвей для протезирования висцеральных бранш, оканчивающихся гибридным фрагментом, выполненным путем вшивки самораскрывающихся нитиноловых стентовых фрагментов, покрытых гемосовместимым гипотромбогенным покрытием на основе гидрогенизированных углеродных поверхностей, легированных кремний-углеродным покрытием. Сайзинг и форма протеза будет позволят использовать данное изделие для реконструкции торакоабдоминального отдела аорты при диаметрах анастомозируемых сегментов от 14 до 30 мм для основного «тела» протеза

и от 3 до 10 мм для висцеральных ветвей, что позволит использовать данное изделие для протезирования сосудов всех возможных размеров данной области. В то время, как зарубежный аналог – мультибраншевый протез Gelsoft™Coselli (Terumo, Australia Pty Limited) имеет ограниченный размерный ряд с характеристиками: диаметр 20 и 30 мм, длина 60 см – основного «тела» протеза; диаметр 10 мм, длина 10 см – для ветвей к треножнику Галлера и верхней брыжеечной артерии; диаметр 8 мм, длина 10 см – для парных ветвей к почечным артериям, при этом хирургическая техника вшивания заключается в поэтапной имплантации с применением ручного хирургического шва. Повсеместному внедрению данной разработки поспособствуют простота имплантации висцеральных ветвей протеза, не требующая специальных хирургических навыков, возможность регулировать длину свободных бранш протеза за счет особенности фиксации нитиноловых стентовых фрагментов к ткани протеза. Оригинальным решением, которое позволит повысить прочностные характеристики нитиноловых фрагментов гибридных зон протеза будетиспользование покрытия, полученного методом плазмохимического осаждения. По данным проведенных исследований, кремний-углеродное покрытие обладает хорошей совместимостью с кровью, высоким уровнем адгезии к подложке, низкотромбогенными свойствами, твердостью 10-20 ГПа, модулем упругости 30-150 ГПа, коэффициентом трения 0,02-0,2, низкой скоростью износа 10-5-10-8 мм3Н-1м-1. Использование кремний-углеродного покрытия на стентовые сегменты в местах с высоким динамическим индексом нагрузок, позволит значительно повысить прочностные характеристики и срок эксплуатации. Следовательно, для достижения оптимального результата разрабатываемая модель должна обладать следующими характеристиками:

1) внутренний диаметр длинника протеза – основной линейной ветви в раскрытом состоянии от 15 мм до 36 мм;

2) диаметр гибридных ветвей для протезирования верхней брыжеечной и чревной артерии в открытом состоянии от 5 мм до 12 мм;

3) внутренний диаметр парных гибридных бранш для протезирования почечных артерий в открытом состоянии от 5 мм до 10 мм;

4) внешний диаметр изделия в сжатом состоянии для бранш соответственно на 2 мм меньше, чем описано для полностью раскрытых бранш протеза;

5) длина основной линейной бранши с учетом гибридных сегментов 60 см с учетом гибридных сегментов;

6) длина гибридных сегментов основного линейного протеза по 15 см;

7) длина висцеральных ветвей протеза 10 см, при длине гибридных сегментов 5 см для каждой из бранш;

8) биологическая инертность используемых материалов;

9) способность имплантата раскрываться соответствующим образом с необходимой точностью и безопасностью;

10)способность имплантата сохранять адекватную целостность;

11)совместимость имплантата с действием магнитных полей при магнитно-резонансной томографии;

12)контрастность имплантата при рентгеноскопии или с помощью других методов исследования;

13)цена для конечного потребителя не должна превышать 60000 рублей.

14)высокий показатель фиксации в сосудистом русле.

ЦЕЛЬ

Разработка гибридного многобраншевого протеза для открытой реконструкции торакоабдоминального отдела аорты.

ЗАДАЧИ

1. Исследование экспериментальной модели гибридного мультибраншевого протеза для протезирования торакоабдоминального участка аорты.
2. Разаработать методику сайзинга и технику сшивания гибридного мультибраншевого протеза.
3. Произвести экспериментальный образец гибридного многобраншевого протеза для протезирования торакоабдоминального отдела аорты.
4. Проверка методики в стендовых испытаниях с использованием нативной аорты лабораторного животного (свинья), в серии острых и хронических экспериментах.
5. Поиск недостатков в экспериментальной модели и методике имплантации гибридного многобраншевого протеза.
6. Осуществить исследования безопасности и эффективности, созданной экспериментальной модели гибридного мультибраншевого устройства.

МЕТОДЫ

1. Методика плазмохимического осаждения, для создания гемосовместимого и гипотромбогенного покрытия.
2. 3D-моделирование участка пораженной аорты на основании КТ/МСКТ, а далее – создание тканного протеза со стент-графтами на каждом из концов, для бесшовного соединения концов сосудов и протеза.
3. Испытание модели гибридного протеза в условиях экспериментальной операционной с использованием искусственного кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аневризмы аорты, по-прежнему, оставаясь одними из самых коварных заболеваний в мире, требуют особенного подхода в лечении. Преимущественно поддаются только хирургическому лечению. Поэтому разработка и внедрение гибридного протеза, способного не только упростить, но и сократить время операции существенно снизит риск послеоперационных осложнений и будет способствовать широкому внедрению в клиническую практику.

В роли конечных потребителей выступят не только экспертные центры, но и отделения сосудистой хирургии при областных и городских больницах, обладающих необходимым обородуванием и небольшим опытом подобных вмешательств.

ПРИМЕНЕНИЕ РАЗБОРНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ШАБЛОНОВ ПРИ ПОЛНОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ СНЕМЕДЛЕННОЙ НАГРУЗКОЙ

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Логункова В.Г., Кузнецов А.В.[1], Мазлум М.М.[2]

1. *Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической стоматологии*
2. *Ассистент кафедры клинической стоматологии*

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день потеря зубов несет большие сложности для пациента. Дентальная имплантация является одной из наиболее популярных стоматологических процедур, способной восстановить эстетику и функциональность зубных рядов.

Количество проведения дентальных имплантаций с каждым годом увеличивается, соответственно, число осложнений неуклонно возрастает. Основные осложнения это - интраоперационные осложнения (перфорация верхнечелюстного синуса, повреждение нижнелуночкового нерва или рядом стоящих зубов, неправильное позиционирование дентальных имплантатов с невозможностью дальнейшего протезирования на них [5, 6, 7, 8]

На сегодняшний момент для точности позиционирования имплантатов используется компьютерная томограмма и современные 3D технологии, которые позволяют создавать индивидуальные хирургические навигационные шаблоны [2]. Хирургический шаблон изготавливается из прозрачного, сертифицированного для медицинского применения, фотополимера для 3D-печати. По свойствам фотополимер схож с полиметилматкрилатной (PMMA) смолой. Применяемая технология 3D-печати — лазерная стереолитография (SLA) [1,9]. Шаблоны по типу фиксации делятся на накостные с фиксацией на пины и винты, назубные - с опорой на рядом стоящие зубы в области дефекта (необходимое условие – два рядом стоящих зуба с каждой стороны от дефекта) и надесневые с фиксацией на пины. Шаблоны дают возможность точно перенести компьютерное моделирование на челюсть пациента, обеспечивая точную постановку имплантата. Тем самым возможно обойти важные анатомические зоны [3]. Также важно учитывать идеальный угол для введения имплантата и свободное наложение шаблона, который имеет отверстия для контроля позиционирования и охлаждения слизистой оболочки.

Применение хирургических шаблонов показано при сложных клинических случаях, критической атрофии костной ткани, необходимости одномоментной фиксации временной ортопедической конструкции, а также для исключения повреждения анатомически важных зон. Клинические рекомендации Стоматологической Ассоциации России от 2014 года говорят о том, что хирургические навигационные шаблоны должны использоваться всегда [10].

Хирургические шаблоны представлены двумя видами: простые и разборные. Методика

«All-on-4» или «All-on-6» является показаниям к применению разборных навигационных хирургических шаблонов. При таком инвазивном хирургическом вмешательстве разборные шаблоны позволяют исключить погрешности методики установки дентальных имплантатов на каждом этапе операции.

Правильное позиционирование имплантата и точность его установки влияет на успех дальнейшего протезирования [4]. Шаблон является связующим звеном между хирургией и ортопедией, т.к. при правильном позиционировании имплантатов повышается точность установки ортопедического протеза. Грамотное планирование хирургического вмешательства, точное позиционирование имплантатов, а также проведение имплантации с учетом всех анатомически важных зон, позволяет уменьшить процент развития послеоперационных осложнений.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Разборные хирургические шаблоны являются методом выбора при операциях «All-on-4» или «All-on-6» при немедленной нагрузке. Такой шаблон позволяет исключить риск возникновения интраоперационных осложнений, и даёт возможность сразу смоделировать будущую временную ортопедическую конструкцию.

Дооперационные этапы:

1. Консультация стоматолога-ортопеда, врача-имплантолога, проведение дополнительных обследований (Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), внутриротовое сканирование зубных рядов). Специальное программное обеспечение (КЛКТ) позволяет проводить детальный предоперационный анализ строения челюстей, визуализировать границы нижнечелюстного канала и кортикальную пластинку дна верхнечелюстных пазух, определять любые параметры костной ткани, включая плотность костной ткани.
2. 3Д-моделирование шаблонов. На основании полученных данных в специальной программе 3D-моделирования врач сопоставляет данные компьютерной томограммы и результаты сканирования. Создается объемная виртуальная модель, на которой сначала моделируется Wax-up – непрямое диагностическое моделирование зубов, которое позволяет наглядно продемонстрировать эстетическое совершенство будущей протезной конструкции. Затем в правильную позицию расстанавливают имплантаты, обязательно учитывая угол наклона имплантатов и расположение их по отношению к важным анатомическим образованиям. После чего поэтапно моделируют три составных части разборного хирургического шаблона, учитывая размер и положение направляющих втулок, пинов и магнитных элементов. Затем сразу моделируют будущую ортопедическую конструкцию и шаблон, по которому возможно будет сразу зафиксировать временный ортопедический протез. В конце врач может наглядно продемонстрировать пациенту планируемую работу и ожидаемый результат.
3. Получение навигационного шаблона. После утверждения плана имплантации проект передается на 3D-принтер для изготовления шаблона. Наиболее точным и быстрым методом изготовления шаблона будет создание по технологии CAD/CAM. В конце готовый шаблон обрабатывается, шлифуется и затем втулки, пины и магнитные элементы фиксируются на светоотверждаемый композитный материал.
4. Навигационный хирургический шаблон дезинфицируется, стерилизуется и готов к работе.

Операционные этапы:

1. Инфильтрационное обезболивание.
2. Расположение первых двух элементов разборного шаблона на зубах. Конструкции шаблонов соединяются между собой с помощью магнитных элементов, что позво-

ляет зафиксировать первую часть шаблона на пины, исключая её микроколебания. Затем второй элемент шаблона, который располагался на зубах – убирается.
3. Удаление необходимых хирургу зубов, в соответствии с планом лечения.
4. Фиксация третьей части хирургического шаблона. Она крепится на балочки первой части и фиксируется на магнитные элементы к первой части. Такая конструкция позволяет устанавливать дентальные имплантаты в нужную нам позицию.
5. Затем накладываются швы и фиксируется временная ортопедическая конструкция, которая устанавливается в нужную позицию также с помощью шаблона.

Все шаблоны, которые используются во время лечения пациента – фиксирующиеся на зубах, для правильного позиционирования дентальных имплантатов, а также для фиксации временной конструкции – все они позволяют исключить погрешность в установке дентальных имплантатов и в последствии при фиксации временной ортопедической конструкции.

Данная методика применения разборного хирургического шаблона позволяет:
1. Сократить время продолжительности операции.
2. Снизить риски повреждения важных анатомических зон, благодаря чему реабилитационный период проходит быстрее и безболезненнее для пациента.
3. Одномоментно зафиксировать временную ортопедическую конструкцию, при этом не доставляя эстетических и функциональных неудобств пациенту.

В послеоперационном периоде производится наблюдение лечащего врача, антибактериальная, противовоспалительная терапия, тщательная гигиена полости рта и контрольная КЛКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность разборных хирургических шаблонов заключается в точности позиционирования дентальных имплантатов, точности изготовления временных зубных протезов, а также уменьшения развития осложнений.

Планирование хирургического шаблона происходит одномоментно с установкой имплантата и с учётом последующей ортопедической конструкцией, т.к. точность позиционирования влияет на точность изготовления ортопедических конструкций. Использование передовых технологий повышает эффективность дентальной имплантации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Tian YA, Chen C, Xu X, Wang J, Hou X, Li K, Lu X, Shi H, Lee ES, Jiang HB. Review of 3D Printing in Dentistry: Technologies, Affecting Factors, and Applications. Scanning. 2021; 2021.
2. Vandenberghe B. The digital patient – Imaging science in dentistry. J Dent. 2018; V.74, №1. S.21–26.
3. Chuguryan MA, Stepanov IV. Surgical 3d navigation templates in immediate dental implant: effectiveness of application. International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2022; V.74, №7-3. S.9–12.
4. Rothlauf S, Pieralli S, Wesemann C, Burkhardt F, Vach K, Kernen F, Spies BC. Influence of planning software and surgical template design on the accuracy of static computer assisted implant surgery performed using surgical guides fabricated with material extrusion technology: An in vitro study. J Dent. 2023; 132.

5. Борисова Э. Г., Толмачев И. А., Ягмуров Х. О., Экспертный анализ дефектов и неблагоприятных исходов при оказании стоматологической имплантологической помощи // Здоровье и образование в XXI века. 2017. Т.19, №10. С.282–284.
6. Гольдштейн Е. В., Козицына С. И., Грицай И. Г., Осложнения операции дентальной имплантации и их профилактика // Клиническая стоматология. 2015. № 4. С.105–107.
7. Камалян А. В., Пашинян Г. А., Базикян Э. А. Анализ профессиональных ошибок и осложнении при стоматологической имплантации с целью повышения ее эффективности // ПЭМ. 2006. №4.
8. Яременко А. И., Котенко М. В., Анализ осложнений Дентальной имплантации // Клиническая стоматология. 2015. № 2. С.46–49.
9. Амхадова М.А., Игнатов А.Ю. Дентальная имплантация с применением навигационного имплантологического шаблона, изготовленного по технологии CAD/CAM. // Журнал «Стоматология» — 2011- № 2, С.49-52.
10. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе полное отсутствие зубов (полная вторичная адентия, потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита). Утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года.

ПРОЕКТ «ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ – КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ»

Организация: Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск

Проектная команда: Михалевич С.И.[1],Креер С.А., Полешко А.Г., Василевич И.Б., Владимирская Т.Э., Волотовский И.Д.

1. Доктор медицинских наук, профессор, и.о. зав.кафедрой репродуктивного здоровья и медицинской генетики

ВВЕДЕНИЕ

В современной гинекологии проблема спаечных и рубцовых изменений в матке является особенно актуальной. Во-первых, образование спаек и рубцов приводит к развитию бесплодия и формированию хронической тазовой боли. Во-вторых, спаечный процесс и рубцовые изменения обусловливают большое количество хирургических осложнений. В-третьих, эти осложнения требуют высокой мобилизации хирургических ресурсов клиник. В-четвертых, все эти негативные последствия увеличивают экономические затраты для оказания помощи таким пациенткам. В бесплодном браке женскому бесплодию отводится 40-50%, а женское бесплодие более чем в 50-55 %, в свою очередь, обусловлено нарушениями репродуктивной функции в результате перенесенных воспалительных заболеваний, оперативных вмешательств непосредственно на матке и придатках, органах малого таза. Маточный фактор выявляют в качестве одной из причин женского бесплодия в 15-25% случаев. Несмотря на разработку и применение комплексных мероприятий, направленных на профилактику и лечение данной патологии, явной тенденции к снижению заболеваемости у пациентов всех возрастных групп нет. Поэтому вопросы эффективного лечения и профилактики спаечных и рубцовых изменений в матке и возникающих осложнений остаются актуальными. Воспалительный процесс в тканях матки имеет деструктивный характер. Из-за слабого репаративного потенциала данных структур восстановление тканей матки за счет физиологической регенерации продолжается длительное время и может происходит не в полном объеме с образованием истмоцеле (дефект, который образовывается в рубце на матке после оперативного вмешательства), несостоятельности рубцов на матке, в дальнейшем угрозой разрывов матки во время беременности, невынашиванию беременности, нарушению прикрепления плаценты к стенке матки, плацентарной недостаточности [1, 2, 3].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Отечественными и зарубежными учёными проводились исследования для поиска новых технологий и методик лечения и медицинской профилактики спаечных и рубцовых изменений в матке на доклиническом и клиническом уровнях. Особенно остро эта проблема стоит у пациенток, перенёсших оперативные вмешательства на матке по поводу гинеко-

логических заболеваний или после оперативного родоразрешения, после неоднократных выскабливаний слизистой полости матки, которые планируют в перспективе беременность [1, 2].

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В нашей стране исследований по моделированию рубцовых и спаечных процессов в матке лабораторных животных с целью установления характера морфологических изменений в тканях матки при применении МСК ЖТ не проводилось.

В современной медицине возрастает интерес исследователей к проблеме рубца на матке после кесарева сечения (КС). В связи с расширением перечня показаний к КС, так и с повышением числа первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста изменяется акушерская тактика в сторону значительного увеличения частоты оперативного родоразрешения. Сегодня в мире каждая четвертая беременная родоразрешается путем КС. Во время оперативного вмешательства повреждаются клетки миометрия, сосудов, нервных окончаний, процессы восстановления тканей матки продолжается длительное время и может проходить не в полном объеме: с образованием истмоцеле (сформированный дефект стенки матки в виде ниши, который образовывается в рубце на матке после КС), несостоятельности рубцов на матке, с угрозой разрыва матки во время последующей беременности, невынашиванию беременности, нарушению прикрепления плаценты к стенке матки, плацентарной недостаточности, беременностью в истмоцеле [1].

Клинически истмоцеле у пациенток может протекать как бессимптомно, так и с постменструальными кровянистыми выделениями из половых путей (15,2–82,0%), дисменорей, гиперменорей (12–38%), болями внизу живота (4,5–11,0%), вторичным бесплодием (4–19%). В свою очередь, данные симптомы существенно снижают качество жизни пациенток [2,16,17,18].

Безусловно, на процесс репарации шва на матке после КС оказывает влияние большое число факторов, к которым относятся наличие экстрагенитальных и гинекологических заболеваний (приоритетно хронических воспалительных заболеваний), течение беременности, продолжительность родов, техника выполнения КС, продолжительность оперативного вмешательства, величина кровопотери и адекватность ее восполнения, непосредственное течение послеоперационного периода, характер воспалительной реакции (минимальная или выраженная), которые, в свою очередь, определяется многими факторами, в том числе способом рассечения и восстановления стенки матки и видом шовного материала. Считается, что основными причинами, приводящими к развитию несостоятельного рубца на матке, служат послеоперационные гнойно-септические осложнения в раннем послеоперационном периоде, прерывание беременности либо внутриматочные вмешательства в течение первого года после КС [3, 4, 5]

Наличие неполноценного рубца на матке является показанием к выполнению повторной операции кесарева сечения, при проведении которой частота осложнений возрастает в 3–4 раза по сравнению с естественными родами [6,7]. Частота выявления дефектов рубца на матке после КС значительно варьируется и находится в пределах 24–70% [8-10]. В то же время, согласно данным O. Osser и соавт., истинная распространенность данного состояния может достигать 61% после первого КС и 100% после трех КС [9].

В современное время дискутируются вопросы связанные с вынашиванием беременности у пациенток с тяжелой экстрагенитальной и генитальной патологией, ввиду чего отсутствует возможность как для естественного зачатия, так и для родов через естественные родовые пути, то есть когда КС невозможно избежать. А процессы заживления необходимо

оптимизировать таким образом, чтобы рубец после оперативного родоразрешения был состоятельным.

В настоящее время все бóльшую актуальность приобретают вопросы медицинской профилактики, лечения спаечных и рубцовых изменений в матке, качество регенерации рубца на матке после КС, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Коллаген является основным гликопротеином, который входит в состав внутриклеточного матрикса (ВКМ) соединительных тканей. Он составляет 25–33% от общего количества белка в организме. Коллаген отвечает за прочность на разрыв и целостность тканей организма человека, в том числе тканей матки [11, 14,15].

Одним из методов изучения экспрессии коллагена, который по своей природе фибриллярный гликопротеин, является иммуногистохимический метод с использованием специфических моноклональных антител [12,15]. Приоритетный интерес в отношении прочности тканей представляют коллагены I, II, III, V, XI типов. Наибольшую механическую прочность тканям придает коллаген I типа, являющийся самым часто встречающимся гликопротеином в теле человека и животных [12].

Цель исследования – установить характер морфологических изменений и изучить экспрессию коллагена I и III типов в тканях матки после введения МСК ЖТ, а также оценить характер репаративного процесса в тканях матки у ЭЖ.

Для анализа и оценки процессов фиброгенеза в тканях матки кроликов использовали количественные показатели экспрессии белковых маркеров – коллагенов I и III типа, а также их отношение (I/III).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная экспериментальная модель рубцовых изменений в миометрии у кроликов-самок позволяет установить характер клинических, морфологических, имунноргистохимических изменений в тканях матки у экспериментальных животных, в том числе под влиянием МСК ЖТ, оценить регенерацию при применении данного продукта.

Выводы:

1. Восстановительный процесс в тканях матки у ЭЖ, которым вводили МСК ЖТ, был более полноценным, что подтвердили результаты иммуногистохимического исследования: соотношение коллагенов I и III типов составило 1:1.

3. В результате исследования можно сделать вывод, что применение МСК ЖТ у ЭЖ в эксперименте по формированию модели рубцовых процессов позволяет ускорить сроки регенерации тканей матки и достичь эффективных показателей ее восстановления.

Данное экспериментальное исследование позволяет судить о возможности применения аутологичных МСК ЖТ пациентов как метода для полноценной регенерации тканей матки во время метропластики у женщин с несостоятельным рубцом матки, планирующим беременность.

Информированное согласие:

Проведение настоящего экспериментального исследования одобрено независимым этическим комитетом и регламентировано требованиями, установленными техническим кодексом установившейся практики 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», санитарными правилами и нормами 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Мартынов С.А., Адамян Л.В. // Гинекология. – 2020.–№22 (5)– С.70–75.
2. Ножницева О.Н.// Журнал акушерства и женских болезней. – 2020.–№1– С.57–61.
3. Фаткуллин И.Ф.//Российский вестник акушера-гинеколога. – 2001.–№1– С.5–83.
4. Габидуллина Р.И.//Казанский медицинский журнал. – 2002.–№6– С.9–424.
5. Залесный АВ.// Молодой ученый. – 2011.–№2(3)– С.72–167.
6. Щукина Н.А.//Альманах клинической медицины. – 2015.–№37 – С.85–92.
7. Краснопольский В.И. Репродуктивные проблемы оперированной матки В.И. Краснопольский – М.: Миклош, 2006. – С. 157.
8. Tulandi, T./ Emerging manifestations of Cesarean scar defect in reproductive-aged women // J Minim Invasive Gynecol. – 2016. . – №23. – P. 893–902.
9. Osser, O ./ High prevalence of defectsin Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination // Ultrasound Obstet Gynecol . – 2009. . – №34. – P. 7–90.
10. Karli, P./ The incidence of isthmocele may be higher than reported // J Surg Med. – 2018. . – №2 (3). – P. 7–283.
11. Ханзадян М.Л., Демура Т.А.// Вестник РУДН. – 2013.–№5 – С.156–163
12. Новикова С.В., Савельев С.В.// Женская консультация. 2014.–№14 – С.1030–1033.
13. Василевич И.Б., Баранов Е.В., Лобанок Е.С., Третьяк С.И., Волотовский И.Д./ Исследования взаимодействие мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани с полимерными носителями с целью создания биологических трансплантатов // Вести НАН Беларуси, Сер. біял. навук. . –2013. –№ 2 –С. 64-70.
14. Потехина Ю.П.// Российский остеоп. журнал. – 2016.–№1– С.87–99.
15. Дуденкова В.М. // Успехи биологической химии – 2019.–Т59– С.181–218.
16. Глухов Е.Ю. // Российский вестник акушера - гинеколога – 2014.–№14(1)– С.10–18.
17. Gubbini, G./ Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring fertility: prospective study.// J Minim Invasiv Gynecol. – 2011. . – №18. – P. 7–234.
18. Donnez, O. / Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women.// Fertil Steril. – 2017. . – №107. – P. 96–289.
19. Van der Voet, L. / Minimally invasive therapy for gynaecological symptoms related to a niche in the caesarean scar: a systematic review.// BJOG. – 2014. . – №121. – P. 56–145.

БИОПОТЕНЦИАЛ-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ПОДХОД В ПОИСКЕ НОВЫХ НЕЙРОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Муха О.Ю., Калитин К.Ю.[1]

1. Руководитель: доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, с.н.с, к.м.н.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний центральной нервной системы представляет собой значительную научную и клиническую проблему в области нейропсихофармакологии. Расстройства центральной нервной системы (ЦНС), такие как эпилепсия, шизофрения, депрессия, болезнь Паркинсона оказывают серьезное воздействие на качество жизни пациентов, увеличивают риск инвалидизации и летального исхода. Согласно статистическим данным в период с 1990 по 2019 год показатель потерянных лет жизни (DALY) из-за психических расстройств увеличился с 80,8 миллиона до 125,3 миллиона [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2030 году психические расстройства станут ведущей причиной инвалидности в мире [2]. В государственной программе правительства Российской Федерации “Развитие фармацевтической и медицинской промышленности” подчеркивается важность разработки препаратов для лечения социально значимых заболеваний. Подавляющая часть психоневрологических заболеваний относится к категории социально значимых. Также это согласуется с приоритетами государственной политики в сфере реализации программы ФАРМА-2030. Таким образом, разработка новых нейропсихотропных средств является приоритетным направлением развития науки.

В настоящий момент одним из передовых подходов к разработке лекарственных средств является виртуальный скрининг. Использование математических компьютерных моделей позволяет выделить молекулы, которые способны вступать во взаимодействие с биологическими мишенями в организме [3]. Несмотря на достигнутые успехи в области виртуального скрининга потенциальных лекарственных средств, этот метод не является достаточно эффективным, в первую очередь из-за чрезвычайной сложности биологических систем и ограниченности данных о молекулах [4-6]. Предсказание взаимодействий между молекулами и биологическими структурами остается сложной и нерешенной задачей [7].

Высокопроизводительный скрининг представляет собой альтернативный подход, позволяющий автоматически тестировать тысячи соединений на предмет наличия биологической активности. Однако у метода имеются значительные недостатки: высокий процент ложнопозитивных и ложноотрицательных результатов, большие финансовые затраты на реализацию экспериментов, ограниченное количество мишеней, в отношении которых осуществляется поиск активных соединений [8].

Таким образом, на данный момент отсутствуют высокоэффективные, доступные и универсальные методы оценки фармакологических свойств экспериментальных молекул, кото-

рые могли бы на начальных этапах доклинического исследования задать вектор дальнейшего научного поиска [9].

Представленное в данном проекте исследование базируется на гипотезе о наличии специфических электроэнцефалографических паттернов, характерных для действия различных нейропсихотропных средств, что в достаточной мере подтверждается накопленным опытом фармако-ЭЭГ исследований [10-12]. Фармакодинамика закономерно отражается в биоэлектрической активности мозга, следовательно, анализ сигналов мозговой/нейрональной активности позволяет извлечь информацию о механизме действия психотропного вещества.

Благодаря прогрессу в области развития алгоритмов машинного обучения удалось существенно расширить сферу их применения за последнее время. Инновационные методы глубокого обучения начинают активно и плодотворно использоваться в направлении анализа биомедицинских сигналов. Учитывая это, есть основания считать высокоперспективным применение методов машинного обучения для анализа электрофизиологических сигналов с целью извлечения информации о действии веществ.

Цель исследования: Идентификация механизма действия новых психотропных соединений и спектра их эффектов на основе анализа специфических паттернов биоэлектрической активности мозга крыс с помощью искусственных нейронных сетей.

Достигнутые задачи исследования:

Разработка регламента и онлайн-системы транспарентного менеджмента научным проектом для планирования, организации и координации исследований, а также дальнейшего продвижения полученных научных результатов, повышения устойчивости проекта и естественной стимуляции роста цитируемости опубликованных научных работ;

Оптимизация конструкции электрокортикографических (ЭКоГ) электродов, процедуры хронической внутричерепной имплантации, стереотаксических координат, схемы введения веществ до получения сигнала с требуемыми параметрами;

Предварительная регистрация электрической активности с целью расчета необходимых объемов выборки, продолжительности регистрации, выявления негативных факторов, искажающих сигнал, коррекция дальнейшей стратегии научной работы;

Оценка специфичности сигналов на фоне действия различных психотропных средств. Структурно-параметрическая оптимизация системы алгоритмов, предназначенных для анализа сигналов;

Нейросетевая кластеризация (и/или классификация) сигналов электрической активности мозга под влиянием различных психотропных.

Новизна данного исследования заключается в:

Разработке принципиально нового подхода к прогнозированию фармакологических свойств психотропных соединений (седативных, антидепрессивных, анксиолитических, противосудорожных, противомигренозных и др.);

Реализации нового сценария использования искусственных нейронных сетей и проведении их структурно-параметрической оптимизации для решения задач по изучению психоактивных соединений;

Классификации электрофизиологических сигналов на фоне действия новых психотропных средств с помощью методов глубокого обучения, то есть, определения качественной принадлежности вещества к фармакологической группе на основании анализа данных мозговой активности.

Научное обоснование исследования построено на тесной взаимосвязи между биоэлектрической активностью мозга и воздействием определенного препарата на молекулярном уровне. В пределах данного уровня выделяется сложная структура внутренних взаимодействий лиганда с фармакологической мишенью. При этом связь между электрической актив-

ностью мозга и химическими свойствами вещества полностью обусловлена механизмом его действия. Каждый препарат с центральной нейротропной и психотропной активностью прямо или косвенно влияет на нейрональную деятельность и электрохимическую передачу импульсов в мозге [13, 14]. Исходя из этого мы можем интегрировать механизм действия и эффекты препарата исходя из изменений биоэлектрической активности, которые он вызывает.

Учитывая, что ЭКоГ сигналы генерируются в основном кортикальными пирамидальными нейронами [15], а воздействие препарата может происходить на разных уровнях организации ЦНС, анализ сигнала требует учета структурной, функциональной и эффективной коннективности между соответствующими участками мозга [16]. Применение интрацеребральных микроэлектродов позволяет изучить динамику активности отдельных мозговых центров при воздействии психотропных средств и выявить функциональные и эффективные связи [17]. Эти связи могут иметь общий характер (для фармакологической группы, объединенной эффектом) или быть более специфическими (проявляться только в отношении определенных веществ). При этом учитываются индивидуальные особенности организма (пол, возраст и др.) и внешние воздействия различной модальности.

Преимущество такого подхода заключается в том, что нервная ткань идеально подходит в качестве индикатора для психотропных веществ, поскольку их эффекты специфически проявляются в биоэлектрической активности мозга. Анализ этой активности позволяет получать точные прогнозы взаимодействия лекарственных средств с мишенью по сравнению с традиционными методами. Нейронные сети успешно распознают паттерны нейрональных реакций и способны идентифицировать вещества как по механизму действия, так и по терапевтическому эффекту.

Технико-экономическое обоснование исследования основывается на сокращении трудозатрат в сравнении с традиционными методами, которые включают в себя проведение множества специализированных тестов. Учитывая отсутствие ключевых ограничений, характерных для современных методов in silico для прогнозирования активности, предложенный подход представляется экономически обоснованным и перспективным решением.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА, ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ, ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Настоящая фундаментальная работа посвящена разработке нового метода определения механизма действия психотропных веществ и оценке их влияния на нейрональную активность. Использован трансдисциплинарный подход, объединяющий в себе нейрофармакологию, электрофизиологию, прикладную математику и программирование.

Исследование базируется на гипотезе о наличии специфических электроэнцефалографических паттернов, характерных для действия различных нейропсихотропных средств, что в достаточной мере подтверждается накопленным опытом фармако-ЭЭГ исследований. Фармакодинамика закономерно отражается в биоэлектрической активности мозга, следовательно, анализ ЭКоГ позволяет извлечь информацию о механизме действия вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный в данном исследовании алгоритм эффективно распознает паттерны нейрональной реакции на введение различных психотропных препаратов и может идентифицировать вещество как по механизму действия, так и терапевтическому эффекту на основании изменений ЭКоГ-активности.

С помощью метода выявлено высокоперспективное вещество, которое в будущем сможет найти применение для лечения одного из самых тяжелых социально значимых заболеваний – шизофрении.

Кроме того, данный подход имеет потенциал для дополнительного повышения производительности и точности с использованием глубоких электродов (регистрация LFP-активности), а также применения микроэлектродных массивов (MEAs) для исследований in vitro на нейрональных культурах и живых срезах мозга.

Страница проекта: https://cmi.to/r2/

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators et al. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 //The Lancet Psychiatry. – 2022. – Vol. 9. – №. 2. – P. 137-150. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3
2. Patel V. et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development //The lancet. – 2018. – Vol. 392. – №. 10157. – P. 1553-1598. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31612-X
3. da Silva Rocha S. F. L. et al. Virtual screening techniques in drug discovery: review and recent applications //Current topics in medicinal chemistry. – 2019. – Vol. 19. – №. 19. – P. 1751-1767. DOI: 10.2174/1568026619666190816101948
4. Wang S. B. et al. Coumarin and 3, 4-dihydroquinolinone derivatives: Synthesis, antidepressant activity, and molecular docking studies //Pharmacological Reports. – 2019. – Vol. 71. – P. 1244-1252. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.07.011
5. Staroń J. et al. Virtual screening-driven discovery of dual 5-HT6/5-HT2A receptor ligands with pro-cognitive properties //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2020. – Vol. 185. – P. 111857. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111857
6. Stasiulewicz A. et al. Identification of CB1 ligands among drugs, phytochemicals and natural-like compounds: virtual screening and in vitro verification //ACS Chemical Neuroscience. – 2022. – Vol. 13. – №. 20. – P. 2991-3007. DOI: 10.1016/j.snb.2022.133272
7. Hassan Baig M. et al. Computer aided drug design: success and limitations //Current pharmaceutical design. – 2016. – Vol. 22. – №. 5. – P. 572-581.
8. Ripphausen P. et al. Quo vadis, virtual screening? A comprehensive survey of prospective applications //Journal of medicinal chemistry. – 2010. – Vol. 53. – №. 24. – P. 8461-8467. DOI: 10.1021/jm101020z
9. Yang S., Kar S., Leszczynski J. Tools and software for computer-aided drug design and discovery //Cheminformatics, QSAR and Machine Learning Applications for Novel Drug Development. – Academic Press, 2023. – P. 637-661. DOI: 10.1016/B978-0-443-18638-7.00017-7
10. Simpraga S. et al. EEG machine learning for accurate detection of cholinergic intervention and Alzheimer's disease //Scientific reports. – 2017. – Vol. 7. – №. 1. – P. 5775. DOI: 10.1038/s41598-017-06165-4
11. Höller Y., Helmstaedter C., Lehnertz K. Quantitative pharmaco- electroencephalography in antiepileptic drug research //CNS drugs. – 2018. – Vol. 32. – №. 9. – P. 839-848. DOI: 10.1007/s40263-018-0557-x

12. Kay L. et al. Intranasal midazolam as first-line inhospital treatment for status epilepticus: a pharmaco-EEG cohort study //Annals of clinical and translational neurology. – 2019. – Vol. 6. – №. 12. – P. 2413-2425. DOI: 10.1002/acn3.50932
13. Kruk Z. L. Neurotransmitters and drugs. – Springer, 2014. – P. 1-21.
14. Benady A. et al. Sedative drugs modulate the neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients //Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – №. 1. – P. 14536. DOI: 10.1038/s41598-020-71358-3
15. Brienza M., Mecarelli O. Neurophysiological basis of EEG //In: Mecarelli, O. (eds) Clinical Electroencephalography. Springer, Cham. – 2019. – P. 9-21. DOI: 10.1007/978-3-030-04573-9_2
16. Guo Z. et al. Effective connectivity among the hippocampus, amygdala, and temporal neocortex in epilepsy patients: A cortico-cortical evoked potential study //Epilepsy & Behavior. – 2021. – Vol. 115. – P. 107661. DOI:10.1016/j.yebeh.2020.107661
17. Ahnaou A. et al. Ketamine: differential neurophysiological dynamics in functional networks in the rat brain //Translational psychiatry. – 2017. – Vol. 7. – №. 9. – P. e1237-e1237. DOI: 10.1038/tp.2017.198
18. Birjandtalab J. et al. Automated seizure detection using limited-channel EEG and non-linear dimension reduction //Computers in biology and medicine. – 2017. – Vol. 82.– P. 49-58
19. Калитин К. Ю. и др. Влияние клозапина и 5-НТ2А-антагониста РУ-31 на электроэнцефалограмму и двигательную активность крыс в модели шизофрении с неонатальным разрушением вентрального гиппокампа //Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29. – №. 5. – С. 108-122. DOI: 10.25207/1608-6228- 2022-29-5-108-122

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ, ТЕХНОЛОГИИ И ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОБРАЗЦА УСТРОЙСТВА ДЛЯ ДЕЗИНФЕКЦИИ И СТЕРИЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ В СУБКРИТИЧЕСКИХ И СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ СРЕДАХ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико- стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проектная команда: Подпорин М.С., Колесников П.Ю., Царева В.В., Подпорина В.В.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляют собой глобальную проблему, и в среднем около 9% пациентов больниц страдают от развития и тяжелого течения инфекционных осложнений [Акимкин В.Г. с соавт., 2021, Rutala W. A., Weber D. J., 2016, Haque M., Sartelli M., McKimm J., 2018]. Это определяет необходимость совершенствования имеющихся и разработки новых методов деконтаминации, что подчёркивается в классических руководствах «*Guidelines for Environmental Infection Control in Healthcare Facilities» и в «Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities*» [Rutala W. A., Weber D. J., 2008, 2016], современном курсе дезинфектологии для студентов медицинских вузов России [Воробьёв А.А., 2005, Царев В.Н., 2019] и методических рекомендациях для клинической практики [Арутюнов С.Д., 2018, Переверзева Е.В., Мельничук В. И., 2019, Царёв В.Н. с соавт., 2017, Nyhsen, C. M. et al., 2017].

Асептические и антисептические мероприятия, строгость к подходу их реализации, а также тщательная деконтаминационная обработка материалов и устройств медицинского назначения – эффективный и работающий подход к минимизации риска развития ИСМП. Одна из основных задач – безопасность пациентов, и микробиологическая контаминация, как основополагающий фактор и причина микробного загрязнения при промышленном и фармацевтическом производстве, остается [Boyce J.M., 2007, Willey J.M., Woolverton C.J., Sherwood L., 2008]. Однако, в значительном количестве исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом, документально подтверждался факт того, что существуют серьезные недочёты, а в ряде случаев и невыполнения мероприятий по дезинфекции и стерилизации, что довольно удивительно в век достоверных научно-обоснованных рекомендаций [Орлова О.А., Тутельян А.В., Замятин М.Н., Акимкин В.Г., 2019, Rutala W. A., Weber D. J., 2015].

Особенную актуальность проблема ИСМП приобрела в последние 2-3 года в связи с пандемическим распространением коронавирусной инфекции, так как вирус SARS-CoV-2 существенно нарушает иммунный профиль пациента и регуляцию гомеостаза, как в остром периоде инфекции, так и в последующий период реконвалесценции [Chen Z., Wherry J.E., 2020, Karadag E., 2020]. Осложнение психоэмоционального и патофизиологического состояния, усугублено-необратимый или летальный исход, связанный с ухудшением состояния пациента в период распространения эпидемии коронавирусной инфекции – все эти факторы становятся взаимосвязанными и, подчас определяющими, если причина их возникно-

вения сопряжена с развитием внутрибольничных инфекций [Акимкин В.Г. с соавт., 2021, Ivanisenko N.V. et al., 2020].

Доказательная база успешного использования сверхкритических и субсверхкритических состояний углекислого газа (скCO$_2$) в качестве метода стерилизации основана на первоначальных исследованиях в этом направлении, начиная с 1951 года, когда использование твёрдой углекислоты из CO$_2$ было с успехом продемонстрировано в отношении инактивации живых бактерий [Fraser D., 1951]. В последующих исследованиях при использовании данного метода стерилизации при давлении до 6 бар, в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий была установлена активность газообразного CO$_2$ в отношении вегетативных форм и спор у спорообразующих видов бацилл. Хотя давление является основным параметром для повышения кинетики дезактивации и как следствие повышение эффективности воздействия CO$_2$ на мишени, то амплитудные температурные сдвиги (в частности, её повышение), будут ориентированы на повышение растворимости CO$_2$ и повышения текучести клеточной мембраны, что повысит текучесть мембраны и будет способствовать эффективному накоплению CO$_2$ внутри клетки [White, A., 2006].

Как основной механизм действия скCO2 первоначально был описан с точки зрения внезапного взрыва клеток, связанного с разгерметизацией сверхкритического CO$_2$ [Fraser, 1951, Foster, Cowan, & Maag, 1962]. Однако последующие исследования и неодинаковые результаты стерилизации, полученные с использованием различных сжатых газов и сверхкритических жидкостей, сдвинули эффект физического разрыва до второстепенной роли в дезактивации бактерий [Zhang et al., 2006].

Механизм стерилизации с использованием сверхкритического состояние углекислого газа достаточно широко освещен в современной литературе и фактически признаётся как «новая эра» в стерилизации и дезинфекции [Ribero N. et al., 2019]. В целом можно считать доказанным, что действие CO$_2$ направлено на: повреждение внешней оболочки – клеточной стенки, своеобразного «экзоскелета» бактериальной клетки; разрушение барьеров регуляции проницаемости на уровне цитоплазматической мембраны; денатурацию белков и инактивацию ферментов, которые необходимы для функционирования клеток; выраженное снижение pH клетки и окружающей среды; нарушение гомеостаза и формирование свободных радикалов, которые проникая в клетку, дезактивируют ферменты, рецепторный комплекс и генетический аппарат [Balestrini J.L., Liu A., Gard A.L. et al., 2016, Matuska A.M., McFetridge P.S., 2015, Ribero N. et al., 2019].

Однако, остаётся ряд спорных и недостаточно разработанных вопросов, связанных с определением оптимальной экспозиции, конструкционными особенностями аппаратуры, а также и существованием относительно устойчивых к стерилизации форм микробов, включая ряд патогенов.

Так, в настоящее время общепризнано, что инактивация бактериальных спор не достигается должным образом тогда, когда стерилизация с использованием скCO2 реализована в щадящих условиях (низкие значения температуры и давления). Было предложено и в дальнейшем обосновано применение добавок с кислотными / окислительными свойствами (например, CH□COOH и H□O□) с целью повышения эффективности проникновения CO$_2$ через клеточные структуры и более направленным инактивирующим действием в отношении микроорганизмов [Efaq A.N. et al., 2016, Ferrentino, G., 2012]. При этом немаловажным аспектом остается и экспозиция проведенной обработки, которая реализуется в промежутке от 5 мин до 100 часов и в значительной степени зависит от конструкции аппарата для стерилизации.

Важным аспектом для оценки эффективности методов деконтаминации является также и соответствие современным стандартам ISO [Sterilization of health care products, 2006-2017]

и сопряжённым рискам применения того или иного метода деконтаминации [Harrell, C. R., 2018].

Поэтому, обоснование возможности применения и режимов стерилизации с использованием методик нахождения и обработки материалов в условиях сверхкритического углекислого газа (SC-CO2) с последующим формированием концепции по разработке автоматического технологического комплекса для медицинской практики является актуальной задачей, степень разработанности которой в современной науке следует признать недостаточной.

Вышеизложенное определило научную платформу, цель и задачи данного направления исследований: микробиология (приложение №8 к приказу МЗ РФ №281 от 30.04.2013 г. и №674 от 23.09.2015 г.); инновационные фундаментальные технологии в медицине (приложение №14 к приказу МЗ РФ №281 от 30.04.2013 г. и №674 от 23.09.2015 г.)

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Оценить эффективность способов стерилизации и дезинфекции с использованием методик нахождения и обработки материалов в условиях сверхкритического углекислого газа (SC-CO2) и разработать техническую документацию и экспериментальный образец (стенд) для применения данного метода стерилизации и дезинфекции медицинских инструментов.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

1. Провести предварительную экспериментальную проверку гипотезы о стерилизационном эффекте углекислого газа в суб- и сверхкритическом состоянии (SC- CO2);
2. Изготовить лабораторную установку для экспериментальных работ по исследованию режимов дезинфекции и стерилизации с применением суб- и сверхкритических состояний углекислого газа в том числе с изменением таких параметров, как давление, температура, время экспозиции;
3. Определить временные константы дезинфекции / стерилизации в функции от термодинамических условий (температура/давление), штамма микроорганизмов, и профиля обработки;
4. Получить сравнительную оценку газодинамической дезинфекции/стерилизации (ГДД/С) и стерилизации путем автоклавирования (АКС) с точки зрения повреждения и износа поверхности медицинского / стоматологического инструментов. Продемонстрировать преимущества ГДД/С перед АКС с точки зрения уменьшения повреждаемости поверхности и износа, и увеличения срока службы дорогостоящего медицинского/стоматологического инструмента;
5. Разработать алгоритм проведения стерилизующих мероприятий с учетом воздействующего и экспозиционного фактора с целью получения следующих параметров:
   a) время стерилизации до 30 минут;
   b) стерилизация металлических изделий, имеющих полированную и шероховатую поверхность;
   c) стерилизация при размещении изделия в крафт-пакете;
   d) возможность простого регулирования режима «дезинфекция – стерилизация».
6. Определить временные константы дезинфекции / стерилизации в функции от термодинамических условий (температура/давление), штамма микроорганизмов, и профиля обработки полимеров, керамики и др. материалов, используемых в медицине.

7. Получить сравнительную оценку газодинамической дезинфекции/стерилизации (ГДД/С) и стерилизации путем автоклавирования (АКС) с точки зрения повреждения и износа поверхности полимеров, керамики и др. материалов, используемых в медицине.

8. Предложить оптимальные профили газодинамической обработки с точки зрения сочетания эффективности дезинфекции и удобства технического воплощения в виде системы обработки полимеров, керамики и др. материалов, используемых в медицине.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В медицине данная технология может быть использована для стерилизации инструментов и изделий, таких как:

1. хирургические, стоматологические инструменты в т.ч. сложной формы, с специальными покрытиями, с острыми и тонкими режущими кромками;
2. медицинские изделия, изготовленные из полимеров, эластомеров, металлов, керамик, в т.ч. пластиков, подверженных деформации под воздействием высоких температур или агрессивных химических сред;
3. оборудование для одноразового использования, например, шприцы для инъекций и т.п. перед утилизацией;
4. предметы, поверхность которых выполнена из биоматериалов, полимерных смол, резины, а также различные виды протезов.

Полученные авторами данные открывают возможность стерилизации инструментов и материалов по данной методике с размещением объектов также в крафт-упаковке.

Новизна предлагаемого подхода состоит в подтверждении эффективности данного метода стерилизации, в разработке методики стерилизации, в создании опытного и промышленного образцов для стерилизации медицинских инструментов и материалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что возможность выбора метода дезинфекции и стерилизации зависит от ряда ведущих факторов, основными из которых следует считать степень вирулентности микроорганизмов и их устойчивость к стерилизующим агентам, что и определяет выбор варианта деконтаминирующих мероприятий и используемой аппаратуры. В больницах и ЛПУ всегда возможна реализация путей передачи внутрибольничной инфекции с высокой вирулентностью, что необходимо учитывать и своевременно оценивать эпидемиологическую ситуацию, с последующим принятием эффективных мер [Орлова О.А., Тутельян А.В., Замятин М.Н., Акимкин В.Г., 2019, Misset B., Timsit J.F., Dumay M.F. et al, 2004, Rutala W. A., 2006, 2016].

По данным проведённого нами аналитического обзора мировой литературы (таблица 1), а также убедительных статистически достоверных собственных данных, грамположительные виды проявляли более высокую или, по крайней мере, равную устойчивость к грамотрицательным видам. В тоже время известно, что при очень большой степени контаминации S. salford, грамотрицательная бактерия, показала снижение только на 103 (в 1000 раз), в то время как две грамположительные бактерии, L. innocua и S. aureus, показали снижение в 109 и 107 соответственно при 34 °C, 20,5 МПа, 0,6 ч, с шестью циклами давления. Однако грамотрицательный бактерии не всегда более восприимчивы к высокому давлению CO2, чем грамположительные бактерии, то есть чувствительность к эрадикации, по-видимому, может зависеть от таксономической группы, видовой принадлежности микроорганизма [Dillow et al., 1999, Erkmen et al., 2001, Spilimbergo et al., 2003].

Вид микроба	Исследователи, год	Полноценность эрадикации	Ссылка[2]
E. faecalis	Erkmen (2000)	Полная	52
E. coli	Ballestra et al. (1996) Dillow et al. (1999) Erkmen et al. (2001) Erkmen et al. (2001) Karaman, Erkmen (2001)] Schmidt et al. (2005)	Не полная, при> 5-7 lg (высокая) ПолнаяПолнаяПолнаяПолная Полная	53 54 55 56 57 58
L. brevis	Ishikawa et al. (1995) Shimoda et al. (1998)	Полная Полная	59 60
L. casei	Haas et al. (1989) /28	Полная	61
L. plantarum	Hong and Pyun (2001) Ulmer et al. (2002) >6-log	Полная Не полная, при> 6-7 lg (высокая)	62 63
L. dunnifii	Dillow et al. (1999) Spilimbergo et al. (2003)	Полная Полная	54 6,7
L. monocytogenes	Dillow et al. (1999) Erkmen et al. (2000) Erkmen et al. (2001)	Полная ПолнаяПолная	54 64,65 66
P. vulgaris	Dillow et al. (1999)	Полная	54
P. aeruginosa	Dillow et al. (1999)	Полная	54
S. aureus	Erkmen. (1997) Haas et al. (1989) Kamihira et al. (1987)	ПолнаяПолная Не полная, при >5 lg (высокая)	67 61 68
S. saprophyticus	Haas et al. (1989)	Полная	61
S. typhimurium	Wei et al. (1991)Erkmen (2000) Erkmen et al. (2001)	ПолнаяПолная Полная	70 71 72
S. marcescens	Elvassore et al. (2000) √ [34]	Полная	73
Y. enterocolitica	Erkmen et al. (2001 /86	Полная	74
B. subtilis	Elvassore et al. (2000) Spilimbergo et al. (2002) Parton et al. (2003)	Полная ПолнаяПолная	73 6 75
B. stearothermophilus	Roskey and Sikes (1994) Sikes and Martin (1994)	Полная Полная	76 77
A. niger	Shimoda et al. (1998)	Полная	60

Таблица 1 — Результаты анализа обработки образцов, контаминированных приоритетными патогенами, с помощью углекислого газа в сверхкритическом и субсверхкритическомсостояниях

[2] нумерация ссылок цитируется по авторскому обзору - Ж. Стоматология для всех. 2022;(1):12–20. Янушевич О.О., Царев В.Н., Арутюнов С.Д., Корсунский А.М., Подпорин М.С., Салимон А.И., Подпорин М.С., Романенко И.И. Стерилизация диоксидом углерода в критическом/субкритическом состоянии, как альтернатива современным методам эрадикации бактерий, грибов и вирусов на предметах медицинского назначения

Как показывает анализ представленных данных, температура и давление являются наиболее важными факторами, влияющими на рост и выживание микроорганизмов. Каждый микроорганизм имеет видоспецифичную максимальную температуру выживания. Выше этой температуры белки денатурируются, цитоплазматические мембраны разрушаются, метаболические процессы блокируются и далее происходит лизис клеток [Ferrentino G., 2012, Park, R. M., 2020]. Для обработки CO2 под высоким давлением рекомендуется использовать широкий диапазон температур, от 0°C до 100°C [Misset B.A., 2004]. При использовании данного метода стерилизации следует учитывать, что бактерии более устойчивы к давлению, чем к температуре. Для эрадикации (уничтожения) бактерий требуется довольно значительное гидростатическое давление от 100 до 1000 МПа, в то время как температура обычно находится в технически достижимом диапазоне от 20-30°C до 90°C [Dillow et al., 1999, Erkmen et al., 2001, Spilimbergo et al., 2003].

Дрожжевые грибы Candida по своей чувствительности к этому виду стерилизации по данным большинства исследователей соответствуют бесспоровым грамположительным бактериям, однако, споры мицелиальных грибов – Aspergillus, Penicillum и др. могут быть более устойчивы, чем вегетативные формы дрожжевых грибов. Такое же поведение наблюдали [Shimoda M. et al., 2002, Ferrentino G., 2012, White A., 2006].

Ограничение бактериальной специфичности – это конкурирующее преимущество многофакторности и многогранности механизма сверхкритического воздействия. В целом, присущая бактериям разнородность морфологического строения клеточной стенки, способствует демонстрации грамположительным представителям микробного мира более высокую механическую стойкость и более низкую проницаемость мембраны для CO2. Поэтому и тенденция методики для реализации их эрадикации требует более интенсивных и жёстких условий воздействия.

Бактерии (бациллы) в форме спор более устойчивы к стерилизации, чем в вегетативной форме, из-за более высокой устойчивости спор к тепловому и химическому проникновению, за счёт многослойной оболочки и минимизации содержания воды [Russell, N., Rives, A., 2015, Rao, L., Bi, X., Zhao, F., 2016, Willey et al., 2008]. Поэтому, споры являются общепринятыми стандартными индикаторами, используемыми для проверки эффективности стерилизации в определенных экспериментальных условиях.

Наличие патогенных групп микробов в окружающей среде является следствием необходимости разработки, как мер борьбы, так и дальнейшего предупреждения и профилактики инфекционных заболеваний. Подход к обнаружению и идентификации полноценного микробиологического массива прокариотических и эукариотических агентов технически и методически невозможен, и оправдан лишь при подозрении на наличие определенного возбудителя [Воробьев А.А., 2006; Орлова О.А. с соавт., 2019; Царёв В.Н., 2017, 2019, Акимкин В. Г., Кузин С. Н. с соавт., 2021, Nyhsen C. M., 2017, Misset, 2006, Rutalla, 2016]. Однако и в этом случае могут возникнуть трудности из-за неравномерного распределения определяемого микроба в исследуемом объекте, небольшой его численности и т.д., что определяет наличие санитарно-показательных микробов как факт возможного присутствия патогенных форм в результате загрязнения объекта биологическим материалом и, соответственно риска развития инфекций.

Сопоставляя полученный результат с другими распространёнными методами стерилизации и дезинфекции, следует сделать вывод, что каждая из представленных выше технологий объективно имеет свои преимущества и недостатки, и может быть использована в соответствии с инструкцией и обоснованностью цели применения. Необходимо понимать, что универсальной технологии стерилизации нет, и более того, она не может иметь места из-за широкого разнообразия медицинских устройств, особенно когда они изготовлены из

различных материалов и/или материалов биологического происхождения. Многие современные материалы биосовместимой направленности не способны выдержать формируемые условия обычных процессов стерилизации с использованием тепла, облучения или химической обработки.

Выбор наиболее подходящего метода стерилизации биомедицинских продуктов должен являться компромиссом между многими функциями. Соответственно, для выбора наиболее подходящего метода стерилизации следует учитывать типичное микробное загрязнение и устойчивость чувствительных соединений/материалов к тепловой, химической и радиационной обработке, а также агрегатное нахождение материала. В проведённом исследовании установлено, что стерилизационная обработка обеспечивает уровень SAL6, рекомендуемый существующими стандартами ISO, обеспечивая значительную или полную деконтаминацию, что в любом случае снижает риск развития инфекции.

На данный момент в перспективе продолжения исследований, отчетливо видно, что стерилизационные мероприятия с применением инновационной технологии СКСУ представляет собой перспективный виток современных алгоритмов деконтаминации и эрадикации микробов. Особо важное значение имеет то, что данный метод обработки подходит в отношении тех материалов, которые имеют нормативные ограничения по физическим воздействиям, предусматривающие не только эрадикацию микроорганизмов, но также сохранение структурной целостности и функциональности стерилизуемых материалов и инструментов медицинского назначения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Акимкин В. Г., Кузин С. Н., Колосовская Е. Н., Кудрявцева Е. Н., Семененко Т. А., и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Санкт- Петербурге. 2021 98 (5) 497-511 [Akimkin V. G., Kuzin S. N., Kolosovskaya E. N., Kudryavtseva E. N., Semenenko T. A., etc. Characteristics of the epidemiological situation of COVID-19 in St. Petersburg. 2021 98 (5) 497-511.]
2. Rutala W. A., Weber D. J. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. Infection Control and Hospital Epidemiology 18 (2008): 240-264.
3. Rutala W. A. Disinfection and Sterilization in Health Care Facilities: An Overview and Current Issues. / W. A. Rutala, D. J. Weber // Infect Dis Clin North Am. – 2016. – Vol. 30(3), - p. 609-637.
4. Haque M. Health care-associated infections – an overview / M. Haque, M. Sartelli, J. McKimm [et al.] // Infection and Drug Resistance. — 2018. — Vol. 11, — p. 2321-2333.
5. Воробьёв А. А. Медицинская микробиология и иммунология: учебник / Под ред. А. А. Воробьева — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: «Издательство «Медицина», 2005. — 496 с. [Medical Microbiology and Immunology: textbook / Edited by A. A. Vorobyov - 2nd ed., reprint. and add. - Moscow: “Publishing house “Medicine”, 2005. - 496 p.]
6. Царев В.Н. Микробиология, вирусология, иммунология полости рта: учебник / Под ред. В. Н. Царева — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 720 с. [Microbiology, virology, immunology of the oral cavity: Textbook / Edited by V. N. Tsarev - 2nd ed., reprint. and add. - Moscow: GEOTAR-Media, 2019— 720 p.]
7. Дезинфекция и стерилизация в стоматологии / под ред. С. Д. Арутюнова. — М.: Практическая медицина, 2018. — 112 с. [Disinfection and sterilization in dentistry / edited by S. D. Arutyunov. - M.: Practical Medicine, 2018. - 112 p.]

8. Дезинфекция. Стерилизация: Методические рекомендации / Е.В. Переверзева, В. И. Мельничук. — Минск: БГМУ, 2019. — 16 с. [Disinfection. Sterilization: Methodological recommendations / E. V. Pereverzeva, V. I. Melnichuk. - Minsk: BSMU, 2019. - 16 p.]
9. Основы микробиологии и дезинфектологии / В. Н. Царев, В. Н. Покровский, А. А. Ласточкин [и др.]. — М.: МГМСУ, 2017. — 85 с. [Fundamentals of microbiology and disinfection / V. N. Tsarev, V. N. Pokrovsky, A. A. Lastochkin [et al.]. - Moscow: MGMSU, 2017. - 85 p.]
10. Nyhsen, C. M. Infection prevention and control in ultrasound – best practice recommendations from the European Society of Radiology Ultrasound Working Group / C. M. Nyhsen, H. Humphreys, R. J. Koerner [et al.] // Insights Imaging. — 2017. — Vol. 8, — p. 523- 535.
11. Boyce, J.M. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. / J. M. Boyce // J Hosp Infect. – 2007. – Vol. 65, - p. 50-54.
12. Willey J.M., Woolverton C.J., Sherwood L. Prescott's Principles of Microbiology (2008): 126-153.
13. Chen Z., Wherry J.E. T cell responses in patients with COVID-19. Nat. Rev. Immunol. 2020, 20(9): 529-36. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0402-6
14. Karadag E. Increase in COVID-19 cases and case-fatality and case-recovery rates in Europe: A cross-temporal meta-analysis. J. Med. Virol. 2020, 92(9): 1511-7. https://doi.org/10.1002/jmv.26035
15. Орлова О.А., Тутельян А.В., Замятин М.Н., Акимкин В.Г. Эпидемиологическая диагностика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на современном этапе. // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. Больница. — 2019. 32(407); №3: С. 5-10. [Orlova O.A., Tutelyan A.V., Zamyatin M.N., Akimkin V.G. Epidemiological diagnosis of infections associated with the provision of medical care at the present stage. // Medical alphabet. Epidemiology and hygiene. Hospital. — 2019. 32(407); №3: P. 5-10.
16. Ivanisenko N.V., Seyrek K., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A., Lavrik I.N. The role of death domain proteins in host response upon SARS-CoV-2 infection: modulation of programmed cell death and translational applications. Cell Death Discov. 2020, 6: 101. https://doi.org/10.1038/s41420-020-00331-w
17. Fraser D. Bursting bacteria by release of gas pressure. Nature. 1951; 167:33-38.
18. Foster J.W., Cowan R.M., Maag T.A. Rupture of bacteria by explosive decompression, J. Bacteriol. 83 (1962) 330.
19. Zhang, J. Sterilization using high-pressure carbon dioxide. / J. Zhang, T. Davis, A. Matthews et al. // J. of Supercritical Fluids. – 2006. – Vol. 38, - p. 354-372.
20. White, A. Effective terminal sterilization using supercritical carbon dioxide. / A. White, D. Burns, T. W. Christensen // J Biotechnol. – 2006 – Vol. 123(4), - p. 504-515.
21. Ribero N., Soares G.C., Santos-Rosales V., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C., Garsia Gonzales C.A., Olivera A.L. A new era for sterilization based on supercritical CO2 technology. J. Biomed Mater Res. 2019:1-30 https://doi.org/10.1002/jbm.b.34398
22. Balestrini, J. L. Sterilization of Lung Matrices by Supercritical Carbon Dioxide. / J. L. Balestrini, A. Liu, A. L. Gard et al. // Tissue Eng Part C Methods. – 2016. – Vol. 22(3), - p. 260-269.
23. Matuska, A. M. The effect of terminal sterilization on structural and biophysical properties of a decellularized collagen-based scaffold; implications for stem cell adhesion. / A. M. Matuska, P. S. McFetridge // J Biomed Mater Res B Appl Biomater. – 2015. – Vol. 103(2), - p. 397-406.

24. Efaq A.N., Ab. Rahman N.N.N., Nagao H., Al-Gheethi A.A., Shahadat Md., Ab. Kadir M.O. Supercritical Carbon Dioxide as Non-Thermal Alternative Technology for Safe Handling of Clinical. Environ. Process. 2015, 2:797–822 DOI 10.1007/s40710-015-0116-0
25. Ferrentino, G. Effect of supercritical carbon dioxide pasteurization on natural microbiota, texture, and microstructure of fresh-cut coconut / G. Ferrentino, G. Balzan, S. Dorigato et al. // Journal of biomedical materials research. – 2012. – Vol. 77(5), - p. E137-E143.
26. ISO 11137-1:2006/AMD 1:2013. Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices — Amendment 1.
27. ISO 11137-2:2013. Sterilization of health care products — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose.
28. ISO 11137-3:2017. Sterilization of health care products — Radiation — Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation, and routine control.
29. Harrell, C. R. Risks of Using Sterilization by Gamma Radiation: The Other Side of the Coin. / C. R. Harrell, V. Djonov, C. Fellabaum et al. // International Journal of Medical Sciences. – 2018. – Vol. 15, - p. 274-279.
30. Орлова О.А., Семененко Т.А., Акимкин В.Г. Сравнительный анализ эффективности использования бактериологических и молекулярно-биологических методов для оценки микробной обсемененности объектов внутрибольничной среды. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ). 2019;(4):73-78. [Orlova O.A., Semenenko T.A., Akimkin V.G. Comparative analysis of efficiency of bacteriological and molecular-biological methods for the assessment of microbial contamination of hospital environment objects. Journal of microbiology epidemiology immunobiology. 2019;(4):73-78. (In Russ.) https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-4-73-78]
31. Царев В.Н., Ипполитов Е.В., Лащенко Е.С., Арутюнов С.Д. Технология химической дезинфекции стоматологических инструментов с полмощью безальдегидных дезинфектантов нового поколения. // Российская стоматология. — 2014, 3(7), С.37-42 [Tsarev V.T., Ippolitov E.V., Lashchenko E.S., Arutyunov S.D. The technology of chemical disinfection of stomatologycal instruments with the use of new generation of aldehide-free disinfections. — Russian stomatologia, 2014, 3(7), C.37-42]
32. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: Учебник / А. С. Гаврилов — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 624 с. [Pharmaceutical technology. Manufacture of medicines: Textbook / A. C. Gavrilov - 2nd ed., reprint. and add. - Moscow: GEOTAR-Media, 2016—624 p.]
33. Misset, B. A. Continuous quality-improvement program reduces nosocomial infection rates in the ICU. / B. Misset, J. F. Timsit, M. F. Dumay et al. // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30(3), - p. 395-400.
34. Spilimbergo S., Bertucco A., Lauro F.M., Bertoloni G. Inactivation of Bacillus subtilis spores by supercritical CO2 treatment, Innov. Food Sci. Emerg. Technol. 4 (2003) 161.
35. Dillow A.K., Dehghani F., Hrkach J.S., Foster N.R., Langer R. Bacterial inactivation by using near- and supercritical carbon dioxide, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96 (1999) 10344.
36. Erkmen O. Mathematical modeling of Escherichia coli inactivation under high- pressure carbon dioxide, J. Biosci. Bioeng. 92 (2001)
37. Erkmen O. Effects of high-pressure carbon dioxide on Escherichia coli in nutrient broth and milk, Int. J. Food Microbiol. 65 (2001) 131.

38. Park, R. M. Associations between exposure to ethylene oxide, job termination, and cause-specific mortality risk. / R. M. Park // Am J Ind Med. – 2020. – Vol. 63(7), - p. 577-588.
39. Misset, B. A. Continuous quality-improvement program reduces nosocomial infection rates in the ICU. / B. Misset, J. F. Timsit, M. F. Dumay et al. // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30(3), - p. 395-400.
40. Russell, N., Rives, A., Pelletier, M. H., Wang, T., & Walsh, W. R. (2015). The effect of supercritical carbon dioxide sterilization on the anisotropy of bovine cortical bone. Cell and Tissue Banking, 16(1), 109–121. https:// doi.org/10.1007/s10561-014-9447-8
41. Rao, L., Bi, X., Zhao, F., Wu, J., Hu, X., & Liao, X. (2016). Effect of highpressure CO2 processing on bacterial spores. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 56(11), 1808–1825
42. Bernhardt A., Wehrl M., Paul B., Hochmuth T., Schumacher M., Schütz K., Gelinsky M. Improved Sterilization of Sensitive Biomaterials with Supercritical Carbon Dioxide at Low Temperature. PLoS ONE 2015;10(6): e0129205. doi:10.1371/journal. pone.0129205
43. Dai, Z. Sterilization techniques for biodegradable scaffolds in tissue engineering applications. / Z. Dai, J. Ronholm, Y. Tian et al. // Journal of Tissue Engineering. – 2016. – Vol. 7, - p. 1-13.
44. Shimoda M., Kago H., Kojima N., Miyake M., Osajima Y., Hayakawa I. Accelerated death kinetics of Aspergillus niger spores under high-pressure carbonation, Appl. Environ. Microbiol. 68 (2002) 4162.
45. Qiu, Q-Q. Inactivation of bacterial spores and viruses in biological material using supercritical carbon dioxide with sterilant / Q-Q. Qiu, P. Leamy, P. Brittingham et al. // Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials. – 2009. – Vol. 91(2), - p. 572-578.
46. Qiu, Q-Q. Sterilization of biomaterials of synthetic and biological origin / Q-Q. Qiu, W-Q. Sun, J. Connor // Comprehensive Biomaterials. – 2011. – Vol. 4, - p. 127-144.
47. Bennet, D., Harris, A. F., Lacombe, J., Brooks, C., Bionda, N., Strickland, A. D., Eisenhut, T., & Zenhausern, F. Evaluation of supercritical CO2 sterilization efficacy for sanitizing personal protective equipment from the coronavirus SARS-CoV-2. The Science of the total environment. 2021, 780:146519. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146519).
48. Арутюнов С.Д., Янушевич О.О., Корсунский А.М., Подпорин М.С., Салимон И.А., Романенко И.И., Царев В.Н. Сравнительный анализ эффективности современных методов стерилизации инструментов и место газоводинамической обработки диоксидом углерода. Российская стоматология.2022; 15(1): 12–19. Https://doi.org/10.17116/rosstomat20221501112
49. Янушевич О.О., Царев В.Н., Арутюнов С.Д., Корсунский А.М., Подпорин М.С., Салимон А.И., Подпорин М.С., Романенко И.И. Стерилизация диоксидом углерода в критическом/субкритическом состоянии, как альтернатива современным методам эрадикации бактерий, грибов и вирусов на предметах медицинского назначения. Стоматология для всех. 2022; (1): 12–20.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВАЗОМОТОРНОГО РИНИТА, СВЯЗАННОГО С ТОПИЧЕСКИМИ ДЕКОНГЕСТАНТАМИ. ВОЗМОЖНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Организация: «ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Медицинский институт

Проектная команда: Попов Г.А.[1], Курочкина О.Н.[2]

1. *Ординатор*
2. *Доктор медицинских наук*

ВВЕДЕНИЕ

При острых респираторных инфекциях, воспаление слизистой оболочки полости носа (ринит) встречается более чем в 70% случаев, при этом практически всегда происходит вовлечение в воспалительный процесс околоносовых пазух (острый риносинусита (ОРС)). Наиболее часто при этой патологии назначаются сосудосуживающие назальные капли (вазоконстрикторы, в/к), они же топические (назальные) деконгестанты (антиконгестанты) [1]. К ним относятся симпатомиметики и селективные α-адреномиметики. Местное введение таких препаратов в носовую полость возбуждает постсинаптические α1-адренорецепторы, высвобождает норадреналин, ослабляет кровоснабжение слизистой оболочки, что приводит к уменьшению выраженности отека [2].

Начиная с конца XIX в., когда из хвойника двухколоскового впервые был выделен эфедрин, первый назальный деконгестант, сосудосуживающие средства стали широко применяться при насморке в виде ингаляций, масляных растворов, спреев и капель [1]. В 1931 г. N. Fox [3] впервые описал последствия длительного применения назальных деконгестантов, а в 1945 г. S.M. Feinberg и S. Friedlaender [3] применили термин rebound congestion (рикошетная закупорка, или запирание, или обструкция) при описании пациента, часто использующего нафазолина гидрохлорид. В 1946 г. C.F. Lake [3] впервые применил термин «медикаментозный ринит».

В дальнейшем термин «медикаментозный ринит» (синдром рикошета), или химический ринит, стали применять для описания нарушения носового дыхания, вызванного не только топическими деконгестантами, но и другими лекарственными средствами (ЛС), такими как бета-адреноблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, антипсихотики, оральные контрацептивы и антигипертензивные ЛС [3].

Для обозначения хронического персистирующего воспалительного процесса в полости носа, клинически характеризующегося частыми обострениями с ринореей, чиханьем, нарушением носового дыхания и зудом, отечественные оториноларингологи пользуются преимущественно термином «вазомоторный ринит (ВР)» [4].

В связи с тем, что в основе нарушения носового дыхания, вызванного топическими деконгестантами и другими ЛС, могут лежать разные патофизиологические механизмы, в настоящее время более предпочтительно использовать термин «лекарственно-индуцированный вазомоторный ринит» (далее ВР). Последний вариант ринита, можно отнести к хроническому риниту [3].

Чем опасны назальные деконгестанты:

Патогенетически, применение топических деконгестантов сопряжено с рядом нежелательных явлений, таких как цито- и цилиотоксическое действие, системные симпатомиметические эффекты, синдром «рикошета», тахифилаксии, лекарственной зависимости [5].

Длительное применение назальных деконгестантов может привести к парезу сосудов слизистой оболочки полости носа, смене сосудосуживающего эффекта усилением притока крови к слизистой оболочке носа, и возобновлением выделения секрета [6].

Помимо регуляции тонуса и кровенаполнения сосудистой системы полости носа вазоконстрикторы могут косвенно воздействовать на функции других структурных элементов слизистой оболочки, в частности на двигательную активность мерцательного эпителия [2].

Основными причинами нарушения мукоцилиарного клиренса выступают длительное применение и введение избыточного количества препарата, т. е. такого, которое превышает необходимое для уменьшения отека слизистой оболочки носа и ликвидации обструкции. Целый ряд экспериментальных работ показал, что большинство деконгестантов замедляют частоту биения ресничек [2], хотя результаты исследований часто противоречат друг другу. При помощи электронной микроскопии были продемонстрированы выраженные изменения ультраструктуры мерцательного эпителия полости носа вплоть до слущивания клеток с базальной мембраны после семидневного использования 1% раствора эфедрина. Развитие подобных побочных эффектов, может быть связано с цилиотоксическим эффектом не самого деконгестанта, а бензалкония хлорида — консерванта-антисептика, который входит в состав большинства топических назальных аэрозолей [2].

Не менее важное значение имеет концентрация используемого раствора. Проведенные исследования показали, что 0,1 и 0,05% растворы ксилометазолина обладают примерно одинаковым вазоконстрикторным эффектом [2], поэтому начинать лечение предпочтительнее с более низкой концентрации препарата (предназначенной для детей) и только при недостаточной ее эффективности переходить на стандартную взрослую форму.

Также длительное и бесконтрольное применение назальных деконгестантов, приводит к феномену даун-регуляции (down-regulation) альфа-адренорецепторов, а именно к уменьшению количества рецепторов на поверхности мембран клеток и разобщению связи их с G-белком. Даун-регуляция адренорецепторов приводит к уменьшению степени выраженности ипродолжительности ответа на применение альфа-адреномиметиков (развитие тахифилаксии - постепенное уменьшение эффекта от применения местных антиконгестантов), что вынуждает пациентов регулярно пользоваться сосудосуживающими средствами для облегчения носового дыхания. Это приводит к развитию порочного круга, повышению дозы и частоты применения деконгестантов и развитию синдрома зависимости [3].

Разные представители этой группы препаратов отличаются по степени выраженности системного действия и, следовательно, по частоте системных нежелательных эффектов: повышения нервно-мышечной возбудимости и/или артериального давления, нарушения сна, головной боли, раздражительности, тремора, снижения аппетита [2].

Длительность безопасного применения назальных сосудосуживающих средств остается предметом дискуссии. В среднем рекомендуют применять деконгестанты не более 7 суток, однако у отдельных пациентов с назальной гиперреактивностью, синдром рикошета может возникнуть гораздо раньше. Некоторые авторы сообщают о развитии медикаментозного ринита через 3—8 дней от начала применения сосудосуживающих препаратов [7]

В патогенезе ВР в последнем случае могут в различной степени участвовать два механизма:

— увеличение объема крови в кавернозной сосудистой сети носовых раковин;

— отек интерстициального слоя слизистой оболочки [2].

Считается, что первый механизм присутствует у здоровых людей и носит обратимый характер. Развитие второго механизма возможно у предрасположенных лиц с уже имеющимися явлениями назальной гиперреактивности (вазомоторного ринита, вегетососудистой дистонии) и ведет к формированию стойкой медикаментозной зависимости [2].

Эпидемиологически, по разным данным, от 1 до 7% населения страдают лекарственно-индуцированным вазомоторным ринитом вследствие применения сосудосуживающих средств, этот процент еще выше среди лиц молодого и среднего возраста [3].

По данным Всероссийского центра изучения общественного мнения, около 4% из 1600 респондентов признались в постоянном использовании сосудосуживающих капель/спреев. Лекарственно-индуцированный ринит составляет 1% от всей лор-патологии и до 12,5% от общего числа больных с заболеваниями носа и околоносовых пазух. По данным Р.М. Турсунова, пациенты с лекарственно-индуцированным ринитом составили 2,5% от всех обратившихся за амбулаторной оториноларингологической помощью [3].

По данным А.Ф. Фадеева и В.И. Демченко, в последние годы отмечается увеличение частоты токсических реакций после применения сосудосуживающих средств по сравнению с другими лекарственными веществами [8].

Сосудосуживающие капли, оказывающие местное воздействие на слизистую оболочку полости носа и входящие в список препаратов для безрецептурного отпуска. Низкая информированность населения о побочном действии местных деконгестантов, широкая их доступность, отсутствие должного контроля со стороны медицинских работников при назначении этих препаратов увеличивают частоту возникновения токсических реакций.

Отравления деконгестантами составляют в среднем 20-25% всех медикаментозных интоксикаций, причем ежегодно их частота увеличивается [8].

Как диагностируют лекарственно-индуцированный (вазомоторный) ринит?

Первые критерии для постановки диагноза медикаментозного ринита, вызванного деконгестантами, были предложены J.S. Walker в 1952 г. и включали в себя [3]: длительное применение деконгестантов, постоянную заложенность носа, отек слизистой оболочки носа при осмотре.

В последующем предлагались и другие критерии для постановки диагноза, однако до настоящего времени нет валидированных критериев для постановки диагноза медикаментозного ринита. В связи с отсутствием специфических признаков в дифференциальной диагностике лекарственно-индуцированного ринита ведущую роль играют тщательный сбор анамнеза и положительный эффект после отмены провоцирующего агента [3].

Учитывая, что в последние годы оценка качества жизни (КЖ) пациентов становится предметом клинического интереса, научных исследований, критерием пациент-ориентированной оценки эффективности проводимого лечения, делается вывод - оценка качества жизни, сделанная самим пациентом, является надежным показателем влияния болезни на его общее состояние.

Опрос пациентов путем получения ответов на стандартные вопросы и оценки степени согласия с утверждением в настоящее время является наиболее эффективным методом оценки качества жизни.

В 2009 г. Piccirillo и соавторы (Королевская Коллегия Хирургов Англии) представили опросник из 22 пунктов под названием «Sino-Nasal Outcome Test» (SNOT-22). Данный опросник используется в качестве инструмента для количественной оценки психосоциальных последствий, симптомов назальной обструкции, продолжительности и выраженности клинических проявлений при синуситах и ринитах. [9,10]

Также, в ходе экспериментального подтверждения, авторами был сделан вывод, что использование SNOT-22 допустимо для хронического риносинусита (ХРС) [11].

Учитывая критерии ХРС по длительности, авторами данной работы было принято решение использовать русскоязычную версию опросника SNOT-22 для оценки выраженности симптомов ринита (риносинусита) и КЖ у пациентов до и после предложенной авторами терапии (профилактика и лечение лекарственно-индуцированного вазомоторного ринита, вызванного топическими деконгестантами) [12].

Как обычно профилактируют и лечат лекарственно-индуцированный (вазомоторный) ринит?

Лечебные мероприятия должны начинаться с выявления возможных причин, приводящих к формированию назальной гиперреактивности, и лечению основного заболевания [3].

По данным литературы терапия лекарственно-индуцированного ринита включает использование немедикаментозных и медикаментозных методов лечения, а также исключение триггерных факторов и обучение пациента [3].

Немедикаментозные методы лечения: отмена использования деконгестантов. Медикаментозные методы лечения:

1) Ирригационная терапия (ИТ), которая включает в себя целый ряд методов промывания полости носа и орошения ее слизистой оболочки солевыми, буферными растворами или растворами различных лекарственных веществ.

Промывания носа физиологическим раствором широко используются при остром (ОРС) и хроническом (ХРС) риносинуситах, аллергическом и вазомоторном ринитах, острых респираторных заболеваниях, а также после операций на околоносовых пазухах (ОНП). При всей очевидной целесообразности, наличии научной обоснованности и доказательной базы до настоящего времени не определены стандартные протоколы процедур, оптимальный объем жидкости, концентрация и состав раствора, кратность применения и продолжительность курса лечения [13].

2) Интраазальные кортикостероиды (инГКС)/топические глюкокортикостероиды (тГКС). Преимущества назальных кортикостероидов при лечении медикаментозного ринита были отмечены в клинических наблюдениях и исследованиях на модели животных и в рандомизированных контролируемых исследованиях. Тем не менее не существует рекомендаций по профилактическому назначению назальных кортикостероидов перед отменой деконгестантов. Большинство авторов сходятся во мнении, что кортикостероиды следует применять только в том случае, если после отмены деконгестантов у пациента развивается выраженная симптоматика ринита [3]

Показанием для применения инГКС является только лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых. Препараты дорогостоящие и работают, только когда постоянно поступает в нос. Как только пациенты перестают применять тГКС – симптомы вазомоторного ринита возвращаются. Глюкокортикоиды, применяемые местно, в отличие от принимаемых пероральных, внутримышечных и внутривенных, обладают значительно меньшими побочными действиями на организм. Длительный и бесконтрольный прием тГКС приводит к появлению тяжелых побочных действий:

Местные – носовые кровотечения; часто – носовые кровотечения, ощущение жжения в носу, раздражение слизистой оболочки носа, изъязвление слизистой оболочки носа; частота не установлена – перфорация носовой перегородки.

Системные – иммунодепрессия (частые фарингиты, инфекции верхних дыхательных путей; развитие локальной бактериальной/грибковой инфекции носа или глотки.), остеопороз, гипергликемия, изъязвление слизистой оболочки желудка, подавление функции коры надпочечников, нарушение минерального и белкового обменов, глаукома, катаракта [14].

3) Назальные деконгестанты малыми (детскими) дозами и короткими курсами.

По данным литературы, в качестве сомнительной “профилактики” развития вазомоторного ринита, пациентам, у которых в анамнезе уже были эпизоды вазомоторного (лекарственно-индуцированного) ринита, развивающегося в том числе ранее указанных сроков, длительность терапии деконгестантами рекомендуется ограничить 3-мя сут. [3]. Увеличение продолжительности интервалов между последующими введениями деконгестантов, например применение сосудосуживающих капель только однократно на ночь, тоже позволит снизить вероятность развития привыкания.

Соблюдение режима дозирования топических деконгестантов, своевременная диагностика и устранение провоцирующего агента позволяют «избежать зависимости» от сосудосуживающих средств.

Заложенность носа, вызванная другими препаратами, такими как ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антидепрессанты и многие другие, редко диагностируется и может являться причиной избыточного применения деконгестантов для облегчения носового дыхания и проблем, связанных уже с применением деконгестантов. Ацетилсалициловая кислота и другие НПВП, как правило, вызывают выраженные симптомы непереносимости, включающие не только проблемы с носовым дыханием, но и бронхиальную обструкцию [3].

Пероральные (системные) деконгестанты. В ряде случаев при выраженной заложенности носа и отсутствии эффекта от топических деконгестантов, антигистаминных препаратов и кортикостероидов в качестве «терапии спасения» может рассматриваться применение псевдоэфедрина или фенилэфрина. Эффект этих препаратов длится от 30 мин до 6 ч и более при применении пролонгированных форм препаратов. Они не вызывают феномена рикошета и синдрома отмены. Однако эти препараты характеризуются меньшей эффективностью и худшим профилем безопасности и не рекомендуются для применения детям и лицам старше 60 лет. Их побочные эффекты включают артериальную гипертонию, инсомнию, возбуждение, тахикардию [3].

4) Другие методы лечения. Назальные кромоны, седативные препараты, назальные антихолинергические препараты, пероральные антигистаминные средства, антагонисты лейкотриеновых рецепторов рассматриваются в некоторых обзорах в качестве возможных средств для лечения лекарственно-индуцированного ринита, однако в настоящее время отсутствуют убедительные данные о клинической эффективности этих препаратов [3]. Также, отрицательным нежелательным эффектом антигистаминных средств, является удлинение интервала QT и следовательно возникновение аритмии [15].

5) Хирургические методы лечения. При неэффективности фармакотерапии медикаментозного ринита уточняются показания к хирургическому вмешательству, направленному на устранение причины назальной обструкции — деформации внутриносовых структур, гипертрофии слизистой оболочки и т. д. [3]. P. Caffier и соавт. изучали долговременные исходы подслизистой лазерной деструкции нижних носовых раковин у пациентов с рефрактерным медикаментозным ринитом, вызванным деконгестантами, и показали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость данного метода лечения [16].

О необходимости совершенствования тактики лечения и поиска альтернативных методов терапии риносинусита специалисты говорят давно, как один из вариантов предлагая различные лекарственные препараты растительного происхождения. Их эффективность и безопасность были продемонстрированы в ходе серьезных клинических исследований. [17,18] Ряд фитопрепаратов улучшает мукоцилиарный клиренс, обладает мукоактивным, секретомоторным, секретолитическим и противовоспалительным действием [19] Важно и то, что их применение может значительно снизить число неоправданных назначений антибиотиков при ОРС [20]

В частности, в феврале 2020 г. в журнале Rhinology была опубликована новая версия

«European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps — EPOS-2020» — официального документа Европейского и Международного ринологических обществ и Европейской конфедерации оториноларингологии и хирургии «Голова-Шея» [21]. Документ изложен на 462 страницах печатного текста, в его создании приняли участие 157 авторов, в том числе наши коллеги из России — профессора А.С. Лопатин (Москва) и С.А. Карпищенко (Санкт-Петербург).

Новый EPOS является закономерным продолжением аналогичных согласительных документов, опубликованных в 2005, 2007 и 2012 гг. Как и в прошлых версиях, в EPOS-2020 представлены четкие рекомендации по всем вопросам, касающимся острых (ОРС) и хронических риносинуситов (ХРС). В EPOS-2020 выделяют ОРС при длительности симптоматики не более 12 нед, рецидивирующий риносинусит (РРС), характеризующийся как минимум 4 эпизодами ОРС в год, и ХРС при сохранении симптомов более 12 недель.

В документе EPOS 2020 среди системных фитопрепаратов, эффективность которых подтверждена в контролируемых исследованиях, для лечения вирусного ОРС упоминаются цинеол (эвкалипт), экстракт андрографиса метельчатого SHA-10 и комбинированный растительный экстракт BNO-1016 (корень горечавки, цветки первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены) [21]

Таким образом, в документе EPOS 2020 имеются рекомендации по профилактике лекарственно-индуцированного вазомоторного ринита, путем назначения растительных препаратов для сокращения срока применения деконгестантов.

При этом нет данных, касаемо использования растительных препаратов в лечении лекарственно-индуцированного вазомоторного ринита.

Научная новизна: возможности применение фитопрепаратов, для профилактики лекарственно-индуцированного вазомоторного ринита, с возможностью полного отказа от использования деконгестантов в период острого ринита/ ОРС, и для лечения ВР.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Традиционно, терапия лекарственно-индуцированного ринита включает использование немедикаментозных и медикаментозных методов лечения, а также исключение триггерных факторов (отказ от применения назальных деконгестантов) и обучение пациента (информирование пациентов о нежелательных эффектах деконгестантов).

Авторами данной работы было проведено исследование эффективности фитопрепаратов для патогенетического и симптоматического лечения ВР.

1) Патофизиологические механизмы острого ринита (риносинусита), лекарственно-индуцированного вазомоторного ринита - определяют цель терапии как восстановление дренажной функции и вентиляции, а секретолитики фармакологически отвечают главной задаче.

Уникальным с этой точки зрения является комбинированный растительный экстракт (таблетки и капли для приема внутрь - Синупрет, Орвис рино, Синукап, Носифит), содержащие в своем составе активные компоненты: корень горечавки, цветки первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены).

Синупрет был первым подобным препаратом, поэтому по нему больше исследований об эффективности. В мультицентровых проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролированных исследованиях C. Bachert [23] была доказана высокая эффективность Синупрета в устранении симптомов риносинусита. Она была отмечена в 50-84% случаев. Также есть ряд других исследований, подтвердивших высокую эффективность Синупрета.

Большое удобство заключается в том, что одно лекарство обладает всеми перечисленными свойствами. Это позволяет человеку уменьшить количество принимаемых медикаментов.

2) Также, целью лечения ВР, является устранение симптомов заложенности носа, а фитопрепараты, в состав которых входит ментол (левоментол либо рацементол), можно использовать в качестве сосудосуживающего средства.

Ментол оказывает местнораздражающее, некоторое противомикробное и противовоспалительное действие, сопровождающееся уменьшением выраженности болевого синдрома и зуда. Местное действие сопровождается сужением сосудов, ощущением холода, переходящим в ощущение легкого жжения и покалывания [22].

Фитопрепараты, в состав которых входит ментол (левоментол либо рацементол):

1. Комбинированный препарат (Карандаш д/ингал либо Мазь д/наружн. прим Бальзам «Золотая Звезда»), в состав которого входят: Гвоздики цветков масло, камфора, Коричника китайского масло, Мяты перечной листьев масло, Эвкалипта прутовидного листьев масло, левоментол.
2. Либо Мазь для наружного применения на крылья носа (Доктор МОМ® Фито)
3. Либо Мазь интраназальная (Эваменол)
4. Либо Аэрозоль д/местн. прим. дозир. (Каметон)
5. Либо Спрей назальный для ирригационной терапиис рацементолол [Натрия хлорид 0,65% либо 0.9% + рацементол] (Ризосин).

3) Противоконгестивное средство растительного происхождения, в состав которого входят: композиция эфирных масел сосны, эвкалипта, мяты, чабреца, а также α-токоферола ацетата (витамина Е) и масляной основы (капли/ спрей назальный Пиносол, Кодесол Пино, Пини-Ойл)

Препарат рекомендован для лечения острого и хронического ринита, а также для восстановления физиологического состояния слизистой оболочки и ресничного эпителия носа.

Оказывает противовоспалительное, противоотечное действие, уменьшает вязкость секрета слизистой оболочки дыхательных путей, Проявляет антибактериальную активность в отношении некоторых штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий (S. pyogenes, S.aureus, S. epidermidis, M. luteus, B. cereus, E. coli), а также противогрибковый эффект в отношении дрожжевых и плесневых грибков (Candida ablicans, Aspergillus niger).

Цель работы: Оценить возможности консервативного лечения что вазомоторного ринита, с применением растительных препаратов; оценить возможность использования опросника SNOT-22 при вазомоторном рините.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клиническое исследование были включены пациенты (n=46) с симптомами острого и хронического ринита, обратившиеся в «Кабинет оказания первичной медико-санитарной помощи гражданам с ОРВИ и COVID-19». г. Сыктывкар в период с 10.2022 г. по 03.2023 г.

Все участники дали согласие на участие в клиническом исследовании.

В работе использовали данные электронной медицинской карты (ЭМК) и опросник SNOT-22, позволяющий оценить качество жизни и терапевтические результаты лечения пациентов с заболеванием носа и околоносовых пазух.

Тест состоит из 22 пунктов, учитывающих типичные симптомы заболеваний носа и околоносовых пазух по 6-балльной шкале, характеризующей степень проявления симптомов: «0» баллов соответствует минимальной, «5» — выраженной активности симптома. Последняя колонка определяет 5 превалирующих клинических симптомов, которые оказывают наиболее сильное негативное влияние на качество жизни. Максимальная сумма баллов составляет 110, минимальная — 0 (см. таблицу 1).

Тест оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух SNOT-22

* отметьте цифру в списке ответов, отражая степень выраженности симптомов	Не беспокоит	Незначительно беспокоит	Слегка беспокоит	Умеренно беспокоит	Значительно беспокоит	Выражено беспокоит
1. Выделения из носа (насморк)	0	1	2	3	4	5
2. Чихание	0	1	2	3	4	5
3. Носморк, ринорея («течёт из носа»)	0	1	2	3	4	5
4. Заложенность носа	0	1	2	3	4	5
5. Потеря обоняния и вкуса	0	1	2	3	4	5
6. Кашель	0	1	2	3	4	5
7. Затекание слизи по задней стенка глотки	0	1	2	3	4	5
8. Густое отделяемое из носа	0	1	2	3	4	5
9. Заложенность в ухе (ушах)	0	1	2	3	4	5
10. Головокружение	0	1	2	3	4	5
11. Боль в ухе (ушах)	0	1	2	3	4	5
12. Боль / давление в области лица	0	1	2	3	4	5
13. Трудно заснуть	0	1	2	3	4	5
14. Ночные пробуждения	0	1	2	3	4	5
15. Плохой ночной сон	0	1	2	3	4	5
16. Просыпаюсь уставшим (разбитость)	0	1	2	3	4	5
17. Хроническая усталость (Утомляемость)	0	1	2	3	4	5
18. Снижение производительности труда / активности	0	1	2	3	4	5
19. Снижение концентрации внимания	0	1	2	3	4	5
20.Подавленность/тревожность/раздраженность	0	1	2	3	4	5
21. Уныние	0	1	2	3	4	5
22. Растерянность	0	1	2	3	4	5

Таблица 1 — Образец анкеты по оценке качества жизни пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух SNOT-22 РУС

Также в работе были применены:

- редактор таблиц, для расчета средних величин
- онлайн-сервис для расчета статистических тестов (критериев) - Uкр. Манна-Уитни и Tкр. Вилкоксона, с целью проверки различий между двумя выборками

Предложенное лечение

1) Отмена сосудосуживающих капель и замена их на растительные препараты (см. выше).

Назначенное лечение:

1) Таб./Капли д/приема внутрь (Синупрет/Орвис рино/Носифит). Режим: по 1 таб., 2 р/д., курс неограниченно, но в острый период 10 дн.(с возможностью продления)

2) Фитопрепараты, в состав которых входит левоментол:

1. Комбинированный препарат (Карандаш д/ингал либо Мазь д/наружн. прим Бальзам «Золотая Звезда»). Режим: ингаляционно, в каждый носовой ход по 10-15 раз/сут, по 1-2 вдоха за 1 ингаляцию.
2. Либо Мазь д/наружн. прим.на крылья носа (Доктор МОМ® Фито).
3. Либо Мазь интраназальная (Эваменол). Режим: препарат наносят в количестве приблизительно 0.5 см в каждый носовой ход на поверхность слизистой оболочки передних

отделов носовой полости. Для введения можно использовать ватный тампон или ватную палочку. Затем уверенным надавливанием на крылья носа растирают мазь по слизистой оболочке носа. Процедуру повторяют 2-3 раза/сут. Длительность лечения составляет 5-10 дней.

4. Либо Аэрозоль д/местн. прим. дозир. (Каметон). Режим: для лечения ринита предварительно следует очистить нос от слизи, затем ввести туда распылитель на глубину 0,5 см. Распыление препарата Каметон при этом следует проводить на фазе «вдоха» путем нажатия на основание распылителя большим и указательным пальцем сверху вниз до упора. За одно применение у взрослых осуществляют по 2-3 распыления в каждую ноздрю. Длительность нажатия на распылитель 1-2 сек. Частота применения - 3-4 раза в сутки. Курс лечения - 7-10 дней.

5. Либо Спрей назальный для ирригационной терапии с рацементолол [Натрия хлорид 0,65% либо 0.9% + рацементол] (Ризосин) Либо Спрей назальный для ирригационной терапии с рацементолол [Натрия хлорид 0,65% либо 0.9% + рацементол] (Ризосин). Режим по 2 впрыскивания 0,65% или 0,9% раствора 3-4 раза в сутки, при необходимости - чаще.

3) Комбинированный препарат (капли/ спрей/Мазь назально Пиносол, Кодесол Пино, Пини-Ойл). Режим капли в 1-й день препарат закапывают по 1-2 капли в каждую ноздрю с интервалом 1-2 ч. В последующие дни - по 1-2 капли в каждую ноздрю 3-4 раза/сут. Курс 5-7 дней.

Результаты и обсуждение

1) По данным ЭМК, анамнеза жизни:

− Длительность применения сосудосуживающих капель в диапазоне от 1 месяца до 12 лет; в среднем 3,7 лет;

− С установленным ранее диагнозом «вазомоторный ринитом» (хроническим ринитом) 17 человек;

− Постоянно (каждый день, по несколько раз) капали - 20 человек;

− у 11 человек исходно были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): артериальная гипертензия (АГ), нарушение ритма сердца (НРС);

− у 15 человек исходно были диагностированы нарушение четкости зрения;

− у 2 человек глаукома.

NB! Т.е. для данных пациентов применение сосудосуживающих препаратов, было противопоказано.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

График 1.

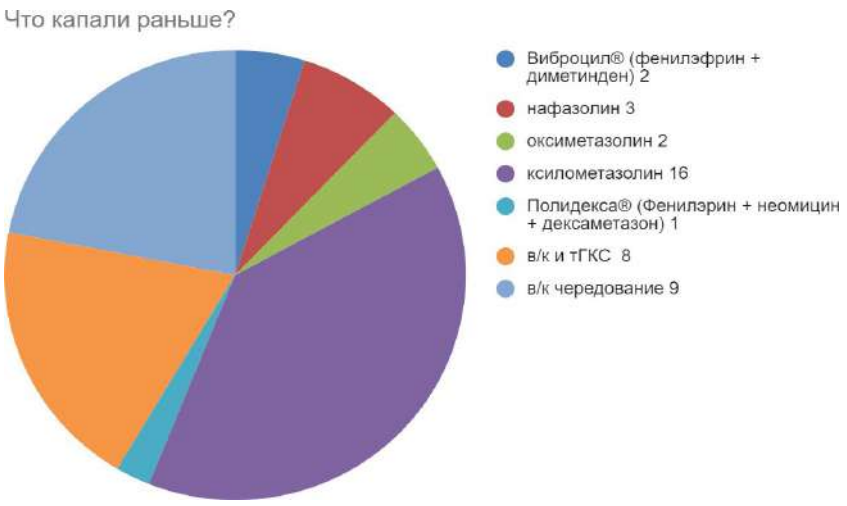


График 2.

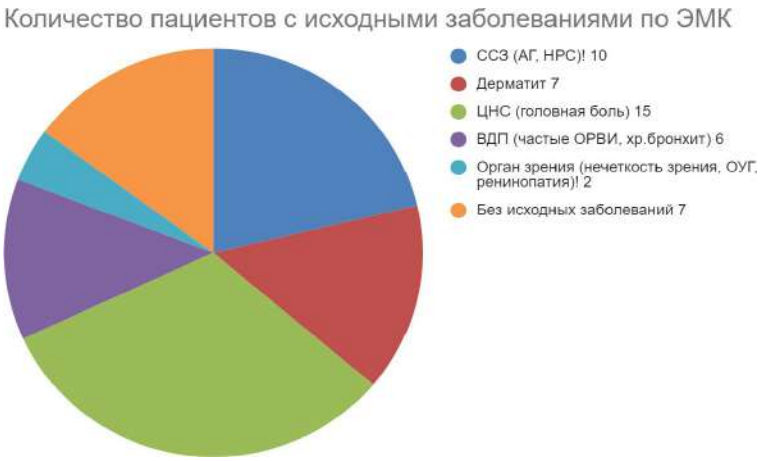
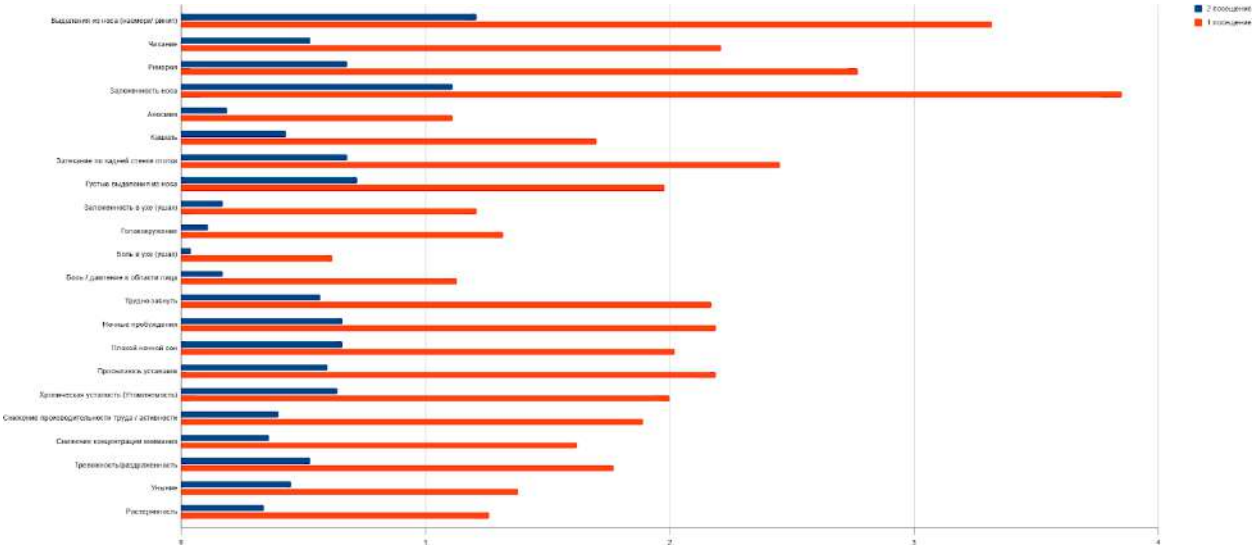


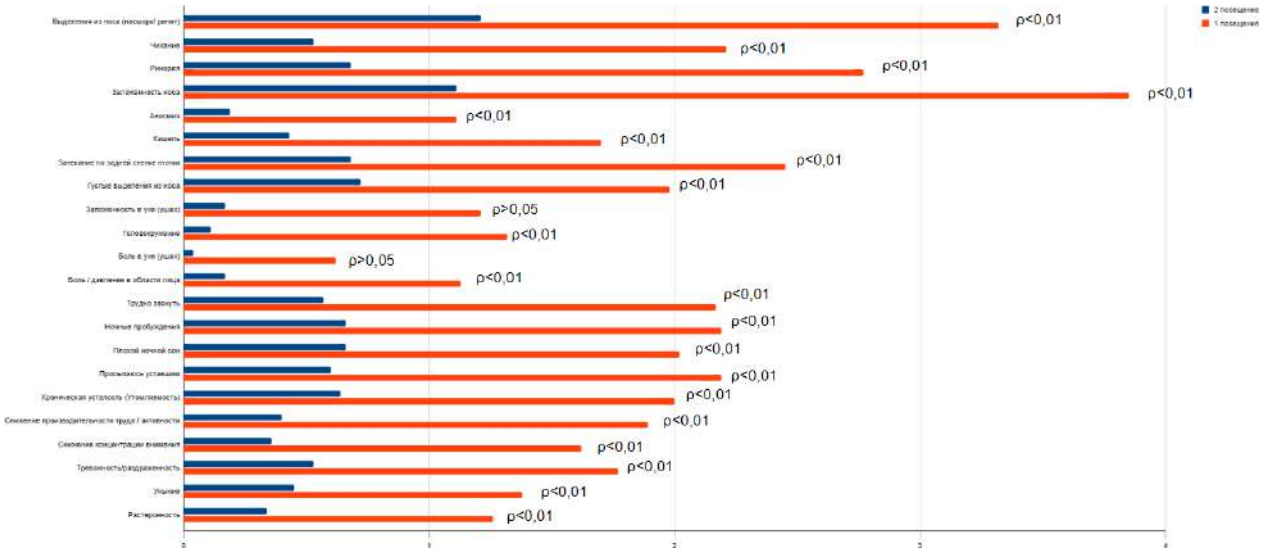
График 3. Динамика симптомов на фоне лечения, по опроснику SNOT-22



Симптомы вазомоторного риносинусита могут значительно влиять на субъективную оценку благополучия пациента, страдающего данной патологией.

Во время сна пациенты с ВР отмечали значительное ухудшение состояния в результате беспокоящей их назальной обструкции и затруднения носового дыхания, что в свою очередь приводило к постоянному ощущению физической усталости. Изолированная или совместная манифестация ранее упомянутых симптомов неизбежно вела к ухудшению качества жизни

График 4. Динамика симптомов ринита у пациентов на фоне лечения



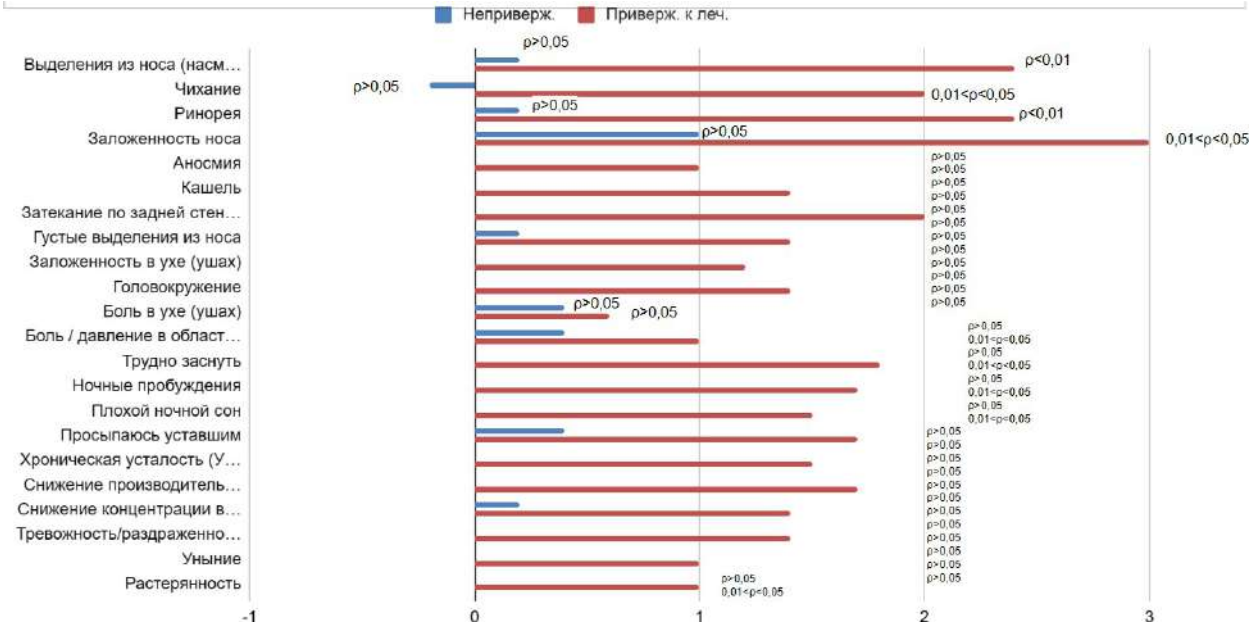
На фоне лечения, получено статистически-значимая динамика симптомов о.ринита/ обострение хр. ринита/ ВР (Ткр. Вилкоксона ДО-ПОСЛЕ).

Далее мы оценили приверженность пациентов с ВР к лечению, поделив последних на две группы (см. таблицу 1)

Таблица 1. Приверженность к лечению

Приверженных (прекратили капать) - 41 чел.	Не приверженных (продолжили капать) - 5 чел.
Муж. - 10 чел. Жен. - 31 чел. С установленным ранее диагнозом «вазомоторный ринитом» (хроническим ринитом) – 12 чел. Сред. возраст – 34,6 лет (старше) Сред. срок наблюдение – 16,1 дней -Постоянно капали (в т.ч. с ВР) – 26,4 дня -Не постоянно и без ВР – 5,8 дней Уровень образования - ВУЗ 15; СУЗ 26	Муж. - 3 чел. Жен. - 2 чел. С установленным ранее диагнозом «вазомоторный ринитом» (хроническим ринитом) – 5 чел. Сред. возраст – 30,2 лет (моложе) Сред. срок наблюдение – 31 дня Уровень образования – ВУЗ 1; СУЗ 4

График 5. Динамика симптомов ринита у приверженных к лечению и не приверженных.



Ukp. Манна-Уитни:

У не приверженных (продолжили капать) нет динамики/ ухудшение состояния.

У приверженных (прекратили капать) есть положит. динамика по ведущим симптомам ринита.

ВЫВОДЫ

1) Таким образом, симптомы вазомоторного риносинусита могут значительно влиять на субъективную оценку благополучия пациента, страдающего данной патологией.

2) Использование назальных (топических) и системных деконгестантов, приводит к привыканию и формированию лекарственной зависимости.

3) Профилактика лекарственно-индуцированного вазомоторного ринита (ВР) с использованием фитопрепаратов, эффективно и в качестве лечения ВР, а также для профилактики развития побочных эффектов (в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний); является альтернативой для лечения острого ринита/острого риносинусита у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний, являющимися противопоказанием для назначения топических деконгестантов.

4) SNOT-22 — приемлемый способ оценки качества жизни пациентов с лекарственно-индуцированным вазомоторным ринитом. Простота заполнения опросника в сочетании с его информативностью позволяют применять SNOT-22 в повседневной клинической практике врача-терапевта.

5) Каковы ограничения этих доказательств?

Данное исследование, по оценке возможностей растительных препаратов, в лечении лекарственно-индуцированного вазомоторного ринита, ориентировано на взрослых. Поэтому эти доказательства не могут быть распространены на лечение детей.

6) Насколько актуальны эти доказательства?

Доказательства актуальны по состоянию на апрель 2023 года.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Лазаревич И.Л., Лазаревич И.Л., Козлов В.С., Козлов В.С. Острый риносинусит: диагностика, лечение. Вестник оториноларингологии. 2013;78(5):88-92.
2. Варвянская А.В., Лопатин А.С. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов. Российская ринология. 2015;23(4):50-56.
3. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Лекарственно-индуцированный ринит. Вестник оториноларингологии. 2020;85(3):75-82.
4. Гаджимирзаев Г.А. О нерешенных вопросах терминологии и классификации аллергического ринита. Вестник оториноларингологии. 2016;81(5):34-36.
5. Поляков Д. П. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 94-98.
6. Кривопалов А.А., Шамкина П.А. Топические деконгестанты в практике врача-оториноларинголога. Медицинский совет. 2020;(21):84-89.
7. Toohill RJ, Lehman RH, Grossman TW, Belson TP. Rhinitis medicamentosa. Laryngoscope. 1981;91(10):1614-1621.
8. Е.С. Ковригина, канд. мед. наук, Д.Д. Панков, д-р мед. наук, профессор, А.А. Пухов / Риски применения топических деконгестантов и возможная альтернатива // ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва
9. (Piccirillo, J. F. Developed from modification of SNOT-20 / J. F. Piccirillo //National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Rhinosinusitis Royal College of Surgeons of England. – Mode of access: https://www.canvasc.ca/pdf/SNOT22.pdf).
10. Влайков А., Вичева Д., Димов П., Стоянов В. Оценка качества жизни пациентов с аллергическим ринитом. Российская ринология. 2016;24(1):38-42.
11. Горбунов С.А., Русецкий Ю.Ю., Кудряшов С.Е., Малявина У.С., Клименко К.Э., Панасенко Е.И., Молодницкая А.Ю. Обзор международных опросников и анкет оценки качества жизни при остром и хроническом риносинусите. Российская ринология. 2021;29(2):97-106.
12. Лингвистическая адаптация и подтверждение достоверности применения опросника SNOT-22 РУС по оценке качества жизни пациентов с постназальным синдромом при вазомоторном рините / Е. В. Кулякин [и др.] // Мед. журн. - 2021. - № 1. - С. 132-137. - Библиогр.: с. 137 (19 назв.). http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/31070
13. Лопатин А.С., Варвянская А.В., Осипова Е.А., Пелишенко Т.Г. Ирригационная терапия в ринологии: в поисках оптимального метода. Российская ринология. 2018;26(1):46-53.
14. Перич Б. Риск возникновения побочных эффектов при применении интраназальных кортикостероидов. Российская ринология. 2017;25(2):47-50. Perich B. The risk of development of the adverse reactions to the application of intranasal corticosteroids. Russian Rhinology. 2017;25(2):47-50. (In Russ.)
15. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QTC. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 95-106
16. Caffier P, Frieler K, Schere H, Sedlmaier B, Gostas O. Rhinitis medicamentosa: therapeutic effect of diode laser inferior turbinate reduction on nasal obstruction and decongestant abuse. Am J Rhinol. 2008;22:433-439

17. Anheyer D., Cramer H., Lauche R. et al. Herbal medicine in children with respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. Acad Pediatr. 2018, 18 (1), p. 8-19.
18. Griffin A.S., Cabot P., Wallwork B. et al. Alternative therapies for chronic rhinosinusitis: a review. Ear Nose Throat J. 2018, 97 (3), p. 25-33.
19. Лопатин А.С. (ред.). Острый риносинусит: клинические рекомендации. М. Российское общество ринологов; 2017. 36 с.
20. Martin D., Konrad M., Adarkwah C. C. & Kostev K. (2020) Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals — a retrospective cohort study, Postgraduate Medicine.
21. Лопатин А.С. Острый риносинусит в EPOS 2020 и обновленных клинических рекомендациях Российского общества ринологов. Фармакология & Фармакотерапия. 2022; (спецвыпуск): 30-36.
22. Средства, влияющие на афферентную иннервацию / сост. Л. Б. Куклина, Л. Н. Минакина, О. П. Клёц, А. Д. Одинец. — Иркутск: ФГБОУ ВО ИГМУ МЗ РФ, кафедра фармакологии, 2017. — 60 с.
23. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012, 50, p. 1-12.
24. Jund R., Mondigler M., Steindl H., Bachert C. et al. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. MMW Fortschr Med. 2015, 157, p. 6-11.
25. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М. Алгоритм использования фитопрепаратов в лечении риносинуситов. РМЖ. 9, 2014, с. 650.
26. Бахерт К. Обзор опыта применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита с позиции доказательной медицины. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 430-440.

ОПТИМИЗАЦИЯ ОРТОПТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С СОДРУЖЕСТВЕННЫМ КОСОГЛАЗИЕМ

Организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Постольник А.А., Маркова Е.Ю.[1], Сафоненко А.Ю.[2], Кечин Е.В. [3], Вепринский Д.В.[4]

1. Доктор медицинских наук, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей, врач-офтальмолог высшей категории, профессор кафедры глазных болезней Института непрерывного профессионального образования

2. Кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, преподаватель кафедры глазных болезней Института непрерывного профессионального образования

3. Кандидат медицинских наук, начальник отдела реализации инновационных программ, трансфера и коммерциализации технологий

4. Начальник отдела по координации деятельности филиалов

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье граждан – одна из важнейших ценностей современного общества, а сохранение и укрепление здоровья молодого поколения - одна из самых сложных и значимых задач для государства. Именно здоровье определяет будущее нашей страны, научный и экономический потенциал общества.

Одним из ключевых показателей состояния общества является здоровье детей. Они составляют важную часть социально-демографической группы общества, от которой зависят реальные перспективы развития нашей страны, ее интеллектуальный и экономический потенциал [1].

Согласно данным Международного агентства по профилактике слепоты, на сегодняшний день около 284 миллионов людей по всему миру страдают от различных заболеваний глаз, причем около 39 миллионов полностью лишены зрения. Дети составляют более 19 миллионов случаев заболеваний глаз. В России количество незрячих и слабовидящих превышает 210 тысяч человек, а каждый год около 45 тысяч человек становятся инвалидами из-за проблем со зрением, причем более половины из них - дети и подростки в возрасте до 18 лет [2].

Главной задачей государственной политики в России является обеспечение сохранения и укрепления здоровья детей, что подтверждается Указом президента Российской Федерации (РФ) от 29.05.2017 No 240 об объявлении периода с 2018 по 2027 гг. в России десятилетием детства [1].

Утрата зрения ограничивает способность человека познавать мир, передвигаться, читать, учиться и работать, поэтому зрение играет решающую роль во всех сферах и этапах нашей жизни, являясь самым важным из всех чувств, ведь более 80% информации человек получает от зрительной системы. Если возникает какое-либо нарушение работы зрительной системы, которое мешает нормальному развитию и способности видеть двумя глазами

в первые годы жизни ребенка, то это в дальнейшем зачастую приводит к патологии бинокулярного и стереозрения [3].

Способность к бинокулярному видению является высшей зрительной функцией, которая заключается в одновременной направленности зрительных осей на объект фиксации и объединении монокулярных изображений от каждого глаза в один общий зрительный образ. Благодаря бинокулярному зрению мы можем видеть мир в трехмерной проекции, определять расстояние между объектами, их объем, рельеф, глубину и взаимное расположение в пространстве. Острота бинокулярного зрения выше, чем острота монокулярного зрения примерно в 1,4 раза, а способность распознавать объекты при бинокулярном зрении значительно лучше. Работа бинокулярного зрения обеспечивается взаимодействием сенсорной, оптической и окуломоторной системами, в нее включаются элементы волевого управления, рефлекторные движения глаз и мышечное чувство положения тела [4, 5].

Люди с нарушениями бинокулярного зрения испытывают сложности с ориентацией в пространстве и определением расстояния до объектов. Они также могут столкнуться с трудностями при выполнении простых задач, таких как наливание жидкости в бутылку или нанизывание нитки на иголку. Некоторые специальности, например летчик, военный, водитель и хирург, а также виды спорта и возможность просмотра фильмов в 3D формате могут быть недоступны для людей с нарушениями бинокулярного зрения. Бинокулярные зрительные нарушения, особенно недостаточность конвергенции и фузионных резервов, затрудняют освоение навыков чтения и их совершенствование у детей [6,7].

У детей наиболее часто встречающимся нарушением бинокулярного зрения является косоглазие, которое может быть вызвано разными причинами. В структуре детской глазной патологии содружественное косоглазие занимает одно из лидирующих мест, встречаясь приблизительно у 5,3 – 7,4% детей [8, 9].

При косоглазии один из глаз отклоняется от общей точки фиксации, что приводит к нарушению зрительных функций. Это состояние может быть вызвано как периферическими, так и центральными причинами, и сопровождаться различными патологическими изменениями в работе зрительной системы.

При слиянии монокулярных полей зрения, объекты, находящиеся в любом его участке, одновременно раздражают сетчатку обоих глаз. Возникшее двоение монокулярных образов подавляется благодаря такому механизму, как фузия — слияние в единый образ правого и левого поля зрения, происходящее в высших зрительных центрах мозга, при условии, что монокулярные образы, попадающие на корреспондирующие области сетчатки, подобны и не отличаются друг от друга. Однако, если монокулярные образы отличаются, возникает бинокулярное соревнование, которое в дальнейшем может привести к подавлению одного из монокулярных образов и появлению функциональной скотомы (ФСП) — выпадение поля зрения для избавления от диплопии. ФСП встречается у 68% пациентов с косоглазием [10].

Лечение содружественного косоглазия включает множество методов, направленных в конечном итоге на восстановление бинокулярного зрения и развитие фузионных резервов. При лечении содружественного косоглазия большая часть времени уделяется на восстановление так называемого бинокулярного соревнования до появления одновременного зрения или монокулярно попеременного [10].

Восстановление полноценного бинокулярного зрения является конечной целью лечения содружественного косоглазия. Система комплексного лечения содружественного косоглазия как в отечественной, так и в зарубежной практике включает: оптическую коррекцию аметропии; плеоптическое лечение; хирургическую коррекцию девиации; ортопедическое и диплоптическое лечение, направленное на восстановление и развитие бинокулярных зрительных функций, на развитие аккомодационной способности [10-12].

На различных этапах лечения косоглазия возникают затруднения при восстановлении бинокулярного зрения, связанные с функциональным подавлением в одной из монокулярных зрительных систем [10, 13].

Одним из этапов восстановления бинокулярного зрения является ортоптика, основанная на использовании гаплоскопических приборов с механическим разделением полей зрения обоих глаз. Эти приборы обладают рядом особенностей, таких как наличие двух отдельных для правого и левого глаза тест-объектов фиксации (а не одного, как в естественных условиях), вызывающих соперничество полей зрения, отсутствие условий для бификсации, несоответствие установки зрительных осей местоположению тестов в пространстве, отсутствие контроля эмпирических факторов глубины и др. Они «обучают» пациента гаплоскопическому, а не естественному бинокулярному зрению [14].

В этапе восстановления одновременного зрения применяют метод поочередной окклюзии каждого глаза при устремлении взора на полароидный диплоскоп [15]. Но все же этот метод имеет недостатки, например долгая длительность лечения, ведь больные, особенно дети, не всегда обладают достаточной усидчивостью и способностью качественно выполнять данный метод, а также его рутинность и загруженность медицинского персонала являются весомыми недостатками в его использовании.

Существует известный способ лечения ФСП, который предусматривает использование упражнений на синоптофоре с раздельной частотой мигания объектов для каждого глаза. Однако этот способ имеет недостатки, такие как лечение в условиях жесткой гаплоскопии и одинаковая частота предъявления объектов для обоих глаз [10].

На заключительном этапе лечения используют методы диплоптики. Цель диплоптического лечения — в естественных и близких к ним условиях восстановить механизм бификсации, который лежит в основе нормального бинокулярного зрения. Основой диплоптического лечения является возбуждение у больного с содружественным косоглазием в естественных условиях феномена двоения с последующим обучением преодолению этого двоения с помощью оптомоторного фузионного рефлекса [10].

В связи с вышеперечисленным, актуальной задачей является оптимизация метода лечения содружественного косоглазия с ФСП, ведь большая часть времени уделяется на восстановление так называемого бинокулярного соревнования до появления одновременного зрения или монокулярно попеременного, а уже после следует работать над фузионными резервами и выработкой нормального бинокулярного зрения.

Возможность дистанционного лечения очень актуальна в нынешнее время. С нынешней многозадачностью и загруженностью родителей довольно тяжело совмещать длительный этап лечения монокулярного зрения у ребенка, так как лечение в основном проходит в медицинских клиниках. Поэтому внедрение лечебных компьютерных программ имеет важное значение в современных условиях. Их использование возможно в домашних условиях, что, несомненно, уменьшает нагрузку на медицинский персонал в клиниках, а также увеличивает комплаентность лечения, ведь дома ребенок находится в привычных ему условиях.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Разработка программного комплекса, направленного на восстановление бинокулярного зрения у детей с функциональной скотомой подавления при содружественном косоглазии с использованием современных оригинальных IT-решений и с применением дистанционных технологий.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ

1. Разработка медико-технических требований для оригинального программного комплекса с целью формирования бинокулярного зрения у детей.
2. Разработка оригинального IT-продукта.
3. Сравнение различных алгоритмов стимуляции восстановления зрительных функций с использованием разработанного оригинального IT-продукта.
4. Проведение сравнительного клинического анализа результатов восстановления бинокулярной функции с использованием разработанного оригинального IT-решения и классического метода лечения (синаптофором).
5. Создание системы динамического контроля результатов лечения.
6. Разработка рекомендаций по внедрению оригинального IT-решения в практическое здравоохранение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный программный комплекс позволит разбить функциональное торможение сетчатки при разных частотах и добиться включения одновременного зрения за более короткие сроки лечения. В условиях мягкой гаплоскопии пациент находится в более приближенных к естественным условиям зрительного восприятия, а также более комфортных для пациента, нежели в условиях жесткой гаплоскопии, так как нет вынужденного положения головы у пациента.

Совершенствование методов лечения позволит добиться восстановления бинокулярных функций у детей.

Возможность дистанционного этапа ортоптического лечения позволит оптимизировать технологию лечения содружественного косоглазия у детей, сопровождающееся ФСП.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Курганова О.В. Клинико-экономические аспекты диагностики аномалий рефракции у детей с содружественным косоглазием // Диссертация на соискание учетной степени кандидата медицинских наук. Москва - 2018 - С. 161.
2. 13 ноября – Международный день слепых // Министерство просвещения Российской Федерации. - 15.10.2023
3. Рычкова С. И. Разработка и оценка клинической эффективности комплексной системы диагностики и функционального лечения нарушений бинокулярного и стереозрения у детей // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва - 2021 - С. 299.
4. Котов А.В., Рабичев И.Э. Гипотеза системной организации бинокулярного зрения // Вестник Новгородского государственного университета. - 2018. - № 5. – С. 10-13.
5. Severac-Cauguil, A. Investir l’espace : perception et orientation ou comment se construit le percept 3D grâce aux différentes entrées proprioceptives // Revue Francophone d’Orthoptie. – 2017. - V.10 (3). – P. 151- 155.
6. Вешнева И.В., Сингалин Р.А. Трансформация образования: тенденции, перспективы // Высшее образование в России. – 2016. - No2. – С. 142-147.

7. Нероев В.В. Кащенко Т.П., Аклаева Н.А. Оценка бинокулярного зрения // Офтальмология: национальное руководство; под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 110-115.
8. Клинические рекомендации косоглазие содружественное // Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей- офтальмологов». - 2017 - С. 6.
9. Ларионова О. В., Дравица Л. В. Современный взгляд на эпидемиологию и этиопатогенез содружественного косоглазия // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 3(61). – С. 12-17. – EDN RDUXYZ.
10. Аветисов Э.С. Содружественное косоглазие // – М.: Медицина, 1977 (б). – С. 306 - 312 с.
11. Рожкова Г.И. Матвеев С.Г. , Зрение детей: проблемы оценки и функциональной коррекции // – М.: Наука, 2007. – 315 с.
12. Кащенко Т.П., Райгородский Ю.М., Корнюшина Т.А. Функциональное лечение при косоглазии, амблиопии, нарушениях аккомодации. Методы и приборы // – М.: ИИЦ СГМУ, 2016. – С. 163.
13. Кащенко Т.П., Юрсупов А.А. Зависимость отдаленных результатов консервативного лечения содружественного сходящегося косоглазия от исходов, полученных непосредственно после лечения // Офтальмологический журнал. 1986. - № 6 - С. 355.
14. Аветисов Э.С., Кащенко Т.П. Бинокулярное зрение. Клинические методы исследования и восстановления // Клиническая физиология зрения: Сборник трудов МНИИ ГБ им. Гемгольца. - Москва -1993 - С.199-209
15. Н.И. Пильман «Исправление косоглазия у детей» // Киев «Здоров′я». - 1979 - С. 140.

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ НОСИТЕЛИ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ИНТРА- И ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВАКЦИН ЧЕРЕЗ ВОЛОСЯНЫЕ ФОЛЛИКУЛЫ

Организация: ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского».

Проектная команда: Свенская Ю.И.[1]

1. К.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории «Дистанционно управляемые системы для тераностики» Научного медицинского центра СГУ.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка систем, предназначенных для адресной доставки биологически активных веществ (БАВ), является одной из наиболее значимых задач биомедицины. Такие исследования направлены на повышение терапевтической эффективности применяемых препаратов, благодаря увеличению их локальной концентрации и вероятности аккумуляции в области поражения, а также на снижение побочных эффектов, связанных с недостаточной селективностью действия препарата в его свободной форме. Инкапсуляция БАВ с возможностью его последующего высвобождения в пораженной области позволяет избегать его взаимодействия со здоровыми тканями организма. Существует широкий спектр подходов как к формированию контейнеров-носителей, так и к способу их введения и доставки.

В последние два десятилетия активно исследуется возможность применения различных микро- и наночастиц для интра- и трансдермального переноса лекарственных веществ при их поверхностном нанесении с целью улучшения их проникающей способности. Достоинствами топической доставки является отсутствие эффекта первого прохождения и снижение побочных эффектов применяемого препарата. Большую роль в транспортировке веществ в и через кожу играют ее придатки: волосяные фолликулы, а также протоки сальной и потовой желез. Пространство сально-волосяного фолликула служит резервуаром для хранения БАВ, обеспечивая доступ к стволовым и иммунным клеткам, а также к сети кровеносных сосудов, примыкающих к корню луковицы, в результате его проникновения в прилегающие к фолликулу области за счет диффузии. Таким образом, открывается возможность локализации терапевтического воздействия лекарственного препарата при лечении различных дерматозов, кроме того, становится возможной пролонгированная системная доставка БАВ, а также открываются перспективы для интрадермальной иммунизации.

Применение матриц-носителей для инкапсуляции БАВ играет ключевую роль в обеспечении их эффективной трансфолликулярной доставки. Физико-химические параметры таких носителей оказывают большое влияние на глубину и обильность заполнения сально-волосяного фолликула. Важным требованием, предъявляемым к контейнерам, является возможность высвобождения, в особенности контролируемого, лекарственного препарата, содержащегося в них.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Заявляемый проект направлен на развитие технологий адресной доставки лекарств, а в частности, технологий интра- и трансдермальной доставки, и посвящен развитию новых

подходов к транспортировке вакцин и лекарственных соединений через волосяные фолликулы. Такой подход является неинвазивным, поскольку не требует нарушения целостности кожного покрова для усиления проникновения топически нанесенного препарата через роговой слой.

По результатам цикла научных работ предложен новый способ доставки веществ в волосяные фолликулы, предполагающий применение биоразлагаемых частиц карбоната кальция (ватерита) в качестве контейнеров-носителей вакцин/лекарств [1-3]. Данные частицы обладают такими достоинствами, как простота приготовления и низкая себестоимость [4]. Изменение параметров при синтезе таких частиц (температуры, скорости перемешивания реакционной смеси, концентрации исходных реагентов и др.) позволяет варьировать форму и размер получаемых микрообъектов в диапазоне от 0.4 до 15 мкм [5-8]. Пористость частиц ватерита определяет эффективность включения широкого спектра активных веществ в их объем, а также обуславливает развитость поверхности, увеличивая ее адсорбционную емкость [4, 9]. В зависимости от препарата, который требуется доставить, осуществляется выбор методики его иммобилизации в частицы с целью обеспечения необходимой концентрации. Возможность использования ватеритных контейнеров для инкапсуляции лекарственных средств обусловлена также их биосовместимостью [10, 11] и биодеградируемостью [1, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен новый подход к интра- и трансдермальной доставке лекарств, предполагающий их транспортировку через резервуар волосяных фолликулов, основанный на применении биодеградируемых и полностью биосовместимых частиц ватерита (карбоната кальция), которые выступают в роли матрицы-носителя препарата. Разработанный подход является неинвазивным, поскольку не требует нарушения целостности кожного покрова для усиления проникновения топически нанесенного препарата через роговой слой, и чрезвычайно простым в исполнении.

Осуществлена разработка протокола, обеспечивающего увеличение эффективности и глубины заполнения волосяных фолликулов ватеритными контейнерам и, следовательно, повышающего эффективность интра- и трансдермального переноса и аккумуляции в коже препарата, содержащегося в них. По результатам проведенной научной работы получено 3 патента на новые методики лечения дерматозов. Применение разработанных протоколов обеспечивает повышение эффективности лечения дерматологических заболеваний различной природы за счет адресации лекарств в волосяные фолликулы.

В данном случае достигается увеличение дермальной биодоступности лекарственных препаратов и обеспечивается локализация терапевтического воздействия, так как в наружном корневом влагалище фолликула и в областях сальной и потовой желез находится большое количество клеток-мишеней. Обеспечение более высокой локальной концентрации веществ в коже и ее придатках при разовом применении гарантирует уменьшения дозы и частоты нанесения применяемого наружного препарата. Таким образом, открывается возможность усовершенствования схем лечения дерматомикозов, акне, алопеции, атопического дерматита, псориаза, витилиго и др.

Так, в частности, в результате многолетних работ по данному проекту, был разработан новый подход к лечению витилиго методом PUVA (фотохимиотерапия с использованием псоралена в качестве фотосенсибилизатора и активирующего его ультрафиолета А) за счет адресной доставки фотосенсибилизатора в волосяные фолликулы. Данные, полученные на добровольцах, свидетельствуют о возможности формирования очагов пигментации, отли-

чающихся однородностью и устойчивостью. Такой подход позволяет расширить границы применения топических форм псораленов в совокупности с локальными источниками УФА излучения, а также сократить частоту фототерапевтических процедур. Кроме того, осуществлена разработка новых топических форм антимикотиков, применение которых в сочетании с разработанным протоколом интрафолликулярной доставки позволило существенно повысить эффективность лечения дерматомикозов. На модели трихофитии морских свинок продемонстрировано, что применение разработанных топических форм противогрибковых препаратов обеспечило возможность оптимизации схемы лечения поверхностных микозов за счет повышения терапевтической эффективности и сокращения числа процедур нанесения в 3 раза.

Необходимо отметить, что разработанные протоколы интрафолликулярной доставки показали особую перспективность в отношении чрезкожной иммунизации. Благодаря тому, что в коже содержится большое количество клеток врожденного иммунитета, активация которых является обязательным условием развития сильного адаптивного иммунного ответа, доставка вакцин через волосяные фолликулы заложила основы для разработки новых подходов к безыгольной иммунизации. Такой подход является особенно интересным при вакцинопрофилактике и иммунотерапии лиц с угасанием иммунологической реактивности.

Помимо вышесказанного, пространство сально-волосяного фолликула служит резервуаром для хранения доставленного в него лекарственного вещества, обеспечивая доступ к сети кровеносных сосудов, примыкающих к корню луковицы, что делает возможной его системную доставку. Особую актуальность это может обрести для обеспечения пролонгированной доставки веществ, способных работать в малых дозах: гормонов, анальгетиков, а также препаратов, предназначенных для лечения нейродегенеративных и неврологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Svenskaya Yu. et al. A Simple Non-Invasive Approach toward Efficient Transdermal Drug Delivery Based on Biodegradable Particulate System// ACS Applied Materials & Interfaces. 2019. 11 (19), 17270–17282.
2. Свенская Ю. и др. Патент на изобретение. Способ трансдермальной доставки биологически активных веществ, № RU2633928C1, дата гос. регистрации 19.10.2017, приоритет от 24.08.2016.
3. Zaytsev S. et al. Optimized skin optical clearing for optical coherence tomography monitoring of encapsulated drug delivery through the hair follicles// Journal of Biophotonics. 2020. 13(4), e201960020.
4. Volodkin D. et al. Matrix polyelectrolyte microcapsules: new system for macromolecule encapsulation. Langmuir. 2004, 20(8), 3398-3406.
5. Svenskaya Yu. et al. Key Parameters for Size-and Shape-Controlled Synthesis of Vaterite Particles// Crystal Growth & Design. 2018. 18(1), 331–337.
6. Svenskaya Yu. et al. Ultrasonically assisted fabrication of vaterite submicron-sized carriers// Advanced Powder technology. 2016. 27(2), 618-624.
7. Parakhonskiy B. et al. Size controlled hydroxyapatite and calcium carbonate particles: synthesis and their application as templates for SERS platform// Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2014. 118, 243-248.
8. Vikulina A. et al. Mesoporous additive-free vaterite CaCO3 crystals of untypical sizes: From submicron to Giant. Materials & Design. 2021. 197, 109220.

9. Campbell J. et al. Encapsulation of low-molecular-weight drugs into polymer multilayer capsules templated on vaterite CaCO3 Crystals. Micromachines. 2020. 11(8), 717.
10. Parakhonskiy B. et al. Tailored intracellular delivery via a crystal phase transition in 400 nm vaterite particles// Biomaterials Science. 2013. 1(12), 1273-1281.
11. Trushina D. et al. CaCO3 vaterite microparticles for biomedical and personal care applications// Materials Science & Engineering C. 2014. 45, 644-658.
12. Gusliakova O. et al. Transdermal platform for the delivery of the antifungal drug naftifine hydrochloride based on porous vaterite particles// Materials Science & Engineering C. 2021. 119, 111428.
13. Svenskaya Yu. et al. Sonophoretic acceleration of degradation process for vaterite particles delivered into the hair follicles// Izvestiya of Saratov University. New series. Series: Physics. 2021, 21(1), 80-85.
14. Saveleva M. et al. CaCO3-based carriers with prolonged release property for antifungal drug delivery to hair follicles// Biomaterials Science. 2022. 10, 3323-3345.
15. Svenskaya Yu. et al. Non-invasive transcutaneous influenza immunization using vaccine-loaded vaterite particles// Journal of Materials Chemistry B. 2023. 11 (17), 3860.
16. Svenskaya Yu. et al. Enhanced topical psoralen-UV-A therapy via targeting to hair follicles// British Journal of Dermatology. 2020. 182(6), 1479-1481.
17. Utz S.R. et al. Targeted photosensitizer delivery: A prospective approach to vitiligo photochemotherapy// Vestnik dermatologii i venerologii. 2019. 95(1). 21-29.
18. Свенская Ю.И. и др. Патент на изобретение. Способ фотохимиотерапии витилиго, № RU2698871C1, дата гос. регистрации 30.08.2019, приоритет от 14.08.2018.
19. Свенская Ю.И. и др. Патент на изобретение. Способ терапии поверхностных микозов, № RU2749481C1, дата гос. регистрации 11.07.2021, приоритет от 17.09.2020.
20. Gusliakova O. et al. Spectral Monitoring of Naftifine Immobilization into Submicron Vaterite Particles// Optics and Spectroscopy. 2019. 126 (5), 539-544.
21. Lengert E. et al. Mesoporous Carriers for Transdermal Delivery of Antifungal Drug// Materials Letters. 2019. 248, 211–213.
22. Saveleva M. et al. Spectroscopic Study of the Release Kinetics of Water-Insoluble Drug Griseofulvin from Vaterite Containers in Aqueous Medium. Optics and Spectroscopy. 2021. 129, 813-820.
23. Verkhovskii R. et al, Cellular uptake study of antimycotic-loaded carriers using imaging flow cytometry and confocal laser scanning microscopy// Optics and Spectroscopy. 2020. 128(6), 799-808.
24. Verkhovskii R. et al. Cytotoxicity, dermal toxicity, and in vivo antifungal effect of griseofulvin-loaded vaterite carriers administered via sonophoresis// ACS Infectious Diseases. 2023. 9 (5), 1137.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ДЛЯ СИНТЕЗА И ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА (НА ПРИМЕРЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ)

Организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Проектная команда: Сауц А.В.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проекта. Средняя длительность разработки новых лекарственных веществ составляет около 12-15 лет, а финансовые затраты на них составляют 0,5-2 млрд. долларов США [22]. Исходя из нашего опыта, по результатам виртуального скрининга синтезируется около 10 тыс. веществ-кандидатов и только одно из них проходит доклинические, клинические исследования и становится лекарственным препаратом. Принятие решения о целесообразности химического синтеза того или иного вещества по результатам молекулярного дизайна, основывается на результатах виртуального скрининга, сложности синтеза и экономических затрат. Результаты виртуального скрининга представляют собой многочисленные массивы данных, отличающиеся большим разбросом численных значений и различной степенью значимости.

Целью научного проекта является разработка и программная реализация методики

интеллектуальной системы поддержки принятия решений, позволяющей дать количественную оценку целесообразности синтеза и доклинических исследований новых потенциальных лекарственных соединений, при проведении виртуального скрининга на основе численных значений молекулярных дескрипторов (на примере соединений для лечения сердечно-сосудистых заболеваний).

Научная новизна проекта:

С использованием оптимального подобранных МАИ функции желательности определена количественная и качественная оценка значимости молекулярных дескрипторов, характеризующих необходимые свойства, предъявляемые к действующим веществам;

Предложена обучающая выборка и оптимальный алгоритм искусственного интеллекта, используемая для оценки себестоимости к действующим веществам;

С использованием разработанной методики получены оптимальные формы молекулярной модификации бета-адреноблокатора небиволола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном проекте выполнена разработка методики для поддержки принятия решений для синтеза и доклинических исследований низкомолекулярных лекарственных соединений по результатам виртуального скрининга с использованием методов, используемых в алгоритмах искусственного интеллекта при разработке систем поддержки принятия решений.

Была Выполнена аппробация разработанной методики на примере молекулярной модификации бета-адреноблокатора небиволола

Результаты реализации проекта имеют практическую ценность при разработке новых лекарственных препаратов, механизм действия которых основан на воздействии на соответствующую молекулярную мишень.

Разработанную в данном проекте методику в перспективе планируется программно реализовать в виде готового специализированного компьютерного софта, который будет оказывать помощь в принятии решений разработчикам новых лекарств.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. Методы оптимизации эксперимента в химии и химической технологии. – М.: Высшая школа, 1985. – 327 с.
2. Беркенгейм А.М. Практикум по синтетическим лекарственным и душистым веществам и фотореактивам, М. -Л.: Госхимиздат, 1942. – 232 с.
3. ГОСТ Р 58473-2019. Национальный стандарт Российской Федерации. Клас- сификация опасности химической продукции. Общие требования». Первое офиц. опубл и- кование. – М.: Стандартинформ, 2019. – 36 с.
4. Гутий Т.А. Драг-дизайн блокаторов β1-адренорецепторов / «Молодая фар- мация – потенциал будущего», XIII всероссийская научная конференция школьников, студентов и аспирантов с международным участием (13; 2023; СПб). Сб. материалов кон- ференции: Изд-во СПХФУ, 2023 . – с. 81-85.
5. Жилякова Е.Т. Основы методологии формирования составов лекарственных форм на базе метода анализа иерархий Саати / Вестник новых медицинских технологий. – 2009. Т. XVI, № 3. – С. 78-80.
6. Кубиньи Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств / Журнал Российского хим. общества им. Д.И. Менделеева. – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 5-17.
7. Митрофанова И.Ю., Яницкая А.В., Бутенко Д.В. Методологические основы выбора растительных объектов в качестве источников фитопрепаратов / Фундаменталь- ные исследования. – 2012. – № 10-2. – С. 405-408.
8. Петровский А.Б. Теория принятия решений. – М.: Издательский центр «Академия», 2009. – 400 с.
9. Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий. – М.: Радио и связь, 1993. – 278 с.
10. Сулимов В.Б. Докинг. Молекулярное моделирование для разработки ле- карств / В.Б. Сулимов, А.В. Сулимов. – М.: ИИнтелл, 2017. – 348 с.
11. Хонл Т.А. Затраты на разработку инновационного лекарственного препарата / Проблемы учета и финансов. – 2013 – №2. – С. 52-54.
12. Чупандина Е.Е., Ендовицкий Д.А. Метод анализа иерархий в прогнозирова- нии инфраструктуры локального фармацевтического рынка / Журнал «Региональная экономика: теория и практика». – 2007. – № 12 (51), сентябрь. – С. 90-96.
13. Babaa Y., Isomurab T., Kashima H. Wisdom of Crowds for Synthetic Accessibil- ity Evaluation / Journal of Molecular Graphics and Modelling. Vol. 80, March 2018. – pp. 217-223. – doi: 10.1016/j.jmgm.2018.01.011.
14. Coley C.W. et al. SCScore: Synthetic Complexity Learned from a Reaction Cor- pus. J. Chem. Inf. Model. № 58, 2, 2018. – pp. 252-261. – doi: 10.1021/acs.jcim.7b00622.

15. Czarnecka M. et al. Synthesis, Characterization, and In Vitro Cancer Cell Growth Inhibition Evaluation of Novel Phosphatidylcholines with Anisic and Veratric Acids / Mole- cules. 2018 Aug. 13; 23(8). – doi: 10.3390/molecules23082022.
16. Huang Q., Li LL, Yang SY. RASA: A rapid retrosynthesis-based scoring method for the assessment of synthetic accessibility of drug-like molecules / Journal of Chemical Information and Modeling. – 51(10), 2011. – pp. 68-77.
17. Ghose A.K., Viswanadhan V.N., Wendoloski J.J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases // Journal of Combinatorial Chemistry. – 1999. – Vol.1, № 1. – C. 55-68.
18. Fukunishi Y. at al. Prediction of Synthetic Accessibility Based on Commercially Available Compound Databases. Journal of Chemical Information and Modeling. – 2014, 54 (12). – pp. 3259-3267. – doi: 10.1021/ci500568d.
19. Kochev N. et al. Computational Prediction of Synthetic Accessibility of Organic Molecules with Ambit-Synthetic Accessibility Tool / Organic Chemistry: An Indian Journ. Vol. 14(2): 123, 2018.
20. Lipinski C.A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solu- bility and permeability in drug discovery and development settings / Advanced Drug Delivery Reviews: journal, 2001. – March (vol. 46, no. 1-3). – P. 3-26. – doi: 10.1016/S0169-409X(00)00129-0. – PMID 11259830.
21. Lootsma F.A. Scale sensitivity in the multiplicative AHP and SMART / Journal of Multi-Criteria Decision Analysis. 1993, №3. – pp. 87-110.
22. Muller P.Y., Milton M.N. The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development // Nature Reviews Drug Discovery. – 2012, Vol. 11, №10. – pp. 751-761.
23. Reynolds K.S. et al. Drug interactions / review: New era in drug interaction eval- uation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. J. Clin. Pharmacol. – 2008, Vol. 48. pp. 662-670.
24. Sanchez-Garcia R. et al. CoPriNet: Graph Neural Networks provide accurate and rapid compound price prediction for molecule prioritization // Digital Discovery. – 2023, Vol. 2. – pp. 103-111. – DOI: 10.1039/D2DD00071G.
25. Schultes S. et al. Ligand efficiency as a guide in fragment hit selection and opti- mization / Drug Discovery Today: Technologies. – 2010. Vol. 7. – pp. 147-202. – doi: 10.1016/j.ddtec.2010.11.003.
26. Uehara S., Tanaka S. AutoDock-GIST: Incorporating Thermodynamics of Active- Site Water into Scoring Function for Accurate Protein-Ligand Docking /Journal Molecules. – 2016, 21(11). – pp. 1-21.
27. Veber D.F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates // J. Med. Chem. – 2002. – T. 45, № 12. – C. 2615-23.
28. Voršilák M. et al. SYBA: Bayesian estimation of synthetic accessibility of organic compounds / Journal of Cheminformatics. Vol.12, № 35, 2020. – pp. 1-13. – doi: 10.21203/rs.2.22597/v3.
29. Whittingham H. at al. The Era of Artificial Intelligence, Machine Learning, and Data Science in the Pharmaceutical Industry. Hit discovery / Cambridge: Acandem. press, 2021, pp. 81-102.
30. Worgensen W.L., Duffy E.M. Prediction of drug solubility from structure /Adv. Drug Deliv. Rev 54., 2002. – pp. 355–366. – DOI: 10.1016/s0169-409x (02)00008-x.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ VASA VASORUM ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Организация: Санкт-Петербургский Государственный университет

Проектная команда: Кузнецова Ю.А., Чурилов Л.П.[1]

1. Заместитель руководителя лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза

ВВЕДЕНИЕ

Проект направлен на решение проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, которые продолжают оставаться основными причинами смертности во всем мире. Из них наиболее распространенная патология – это атеросклероз, заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление крупных и средних артерий эластического и мышечно-эластического типа в ответ на отложение в их стенках патологических липопротеинов. Системный патологический процесс гиперлипопротеинемии способствует отложению липопротеинов в интиме сосудов, с дальнейшим развитием воспаления и клеточной пролиферации, приводящий к образованию атеросклеротических бляшек, обтурации просвета сосуда и его спазмам за счет освобождаемых бляшками вазоконстрикторных аутакоидов. У человека выраженному атеросклерозу подвергаются прежде всего те артерии (и те их участки) стенки, которых снабжены vasa vasorum – сетью микрососудов, поддерживающих их кровоснабжение.

Цель проекта: поиск факторов атерогенеза, влияющих на развитие микроциркуляторной дисфункции в стенках крупных артерий для улучшения на этой основе лечения и профилактики данного заболевания.

Задачи проекта:

Исследовать взаимодействие инфекций, дислипидемии и аутоиммунных процессов в дисфункции vasa vasorum;

Измерить параметры аутоиммунитета (аутоантитела к антигенам — участникам атерогенеза и мишеням васкулитов), метаболические параметры (ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП) и концентрации их биорегуляторов (IL-6, IL-8, TNF-a, СРБ) в сыворотках крови пациентов, а также определить факт перенесенных инфекций.

На основании полученных данных определить значимость исследованных параметров в патогенезе атеросклероза.

Научная новизна проекта: исследование даст новые знания об этиологии и патогенезе атеросклероза на основании новой концепции о ключевой роли vasa vasorum.

Теоретическая и практическая значимость: будет выявлен ряд факторов риска таких, как нарушение физиологического соотношения липопротеинов крови, активация аутоиммунитета, перенесенные инфекции, являющихся пусковыми для поражения vasa vasorum и микроциркуляторной дисфункции. На основании этого можно предложить улучшенные методы профилактики и лечения с применением гиполипидемических, противовоспалительных, вазотропных и иммунобиологических препаратов.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В настоящее время основная проблема – недостаточная изученность роли vasa vasorum при патологии крупных артерий. Большая часть исследований проводилась на хорошо перфузируемых во время диастолы коронарных сосудах, однако эти данные нельзя экстраполировать на периферические сосуды, тем более что коронарное русло лишь частично снабжено vasa vasorum. Некоторые авторы описывают vasa vasorum как сплетение кровеносных сосудов, проходящих по окружности крупного сосуда, другие как древовидную структуру, являющуюся функционально конечными артериями. Это значительная разница, поскольку последние более уязвимы для повреждения и дальнейшего развития микрососудистой дисфункции. Кроме того, существуют афферентные и эфферентные vasa vasorum, роль которых как в норме, так и при патологии неодинакова.

Несмотря на то, что исследования патогенеза атеросклероза ведутся на протяжении многих лет, механизм его развития и этиологический фактор требуют дальнейшего изучения. Новая концепция заключается в том, что атеросклероз не является генерализованным заболеванием; первично начинается не в эндотелии пораженного сосуда, а в адвентиции микрососудов и переносится «снаружи внутрь» на интиму коронарных и других артерий. Лимфатические сосуды обладают отдельным кровоснабжением, в которых имеются vasa vasorum. Избыточный холестерин транспортируется лимфой в кровь и далее в печень, откуда выводится из организма. Атеросклероз рассматривают как следствие нарушения обмена холестерина с инфильтрацией его в стенку артерий, возникающего из-за гиперхолестеринемии. Поддержанию повышенного уровня липидов могут способствовать, в частности, циркулирующие аутоиммунные комплексы «липопротеин + антитело». Однако, можно выделить ряд факторов, указанных в таблице 1, влияющих на процесс атерогенеза.

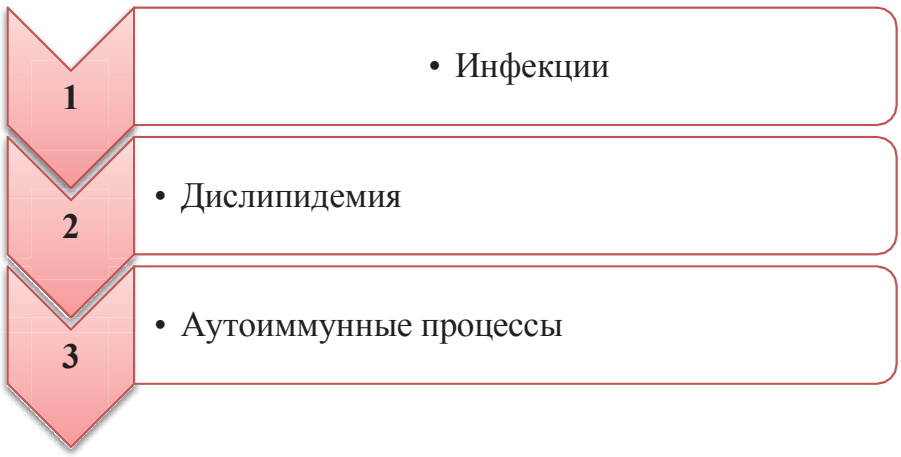


Таблица 1 – Факторы атерогенеза

Исследования аутопсийного материала показали, что, например, SARS CoV-2 влияет на микроциркуляторное русло путем индукции микротромбоза и эндотелиита, поражая не только легочные сосуды, но часто приводя к системным сосудистым нарушениям. Так, например, на рисунке 1 показаны дегенеративные изменения эндотелиоцитов vasa vasorum.

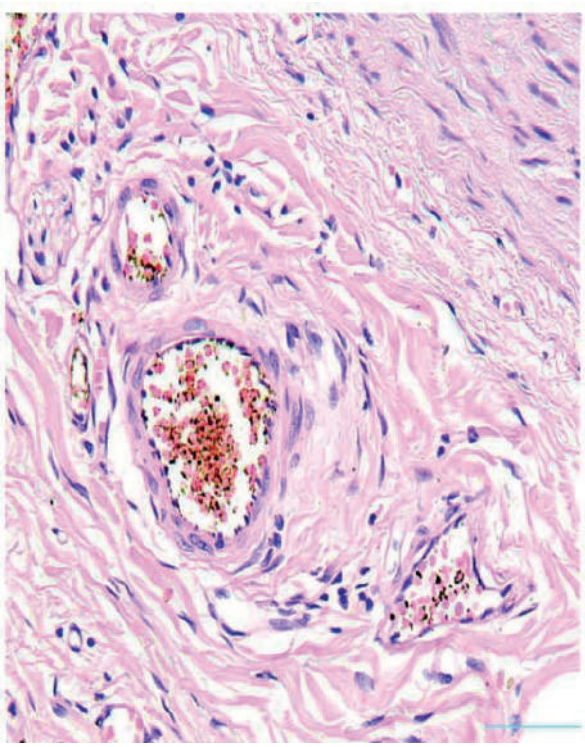


Рисунок 1 – Дегенерация эндотелиоцитов vasa vasorum (Novitskaya, 2023)

Не исключена инициация атерогенеза в ответ на высокий уровень циркулирующих липидов через vasa vasorum «снаружи внутрь» с нарушением гладкомышечных клеток наружного слоя медии при интактном, прилегающем к интиме, слое.

Видоизмененные (окисленные и/или гликированные) липопротеины как неоантигены и ввиду усиления аутопрезентации из-за увеличения экспрессии костимуляторных молекул в атероме как очаге воспаления, вызывают продукцию повышенных концентраций аутоантител с образованием иммунных комплексов, способствующих их поглощению фагоцитами сосудистой стенки, что обусловливает порочный круг. В ходе прогрессирования атером меняется спектр лимфоцитов в атеромах как гранулемах хронического воспаления, причем протекторных Т-регуляторов становится все меньше, а способствующих аутоиммунитету и воспалению Т-хелперов 1-го и 17-го типов — все больше. Существуют и аутоантитела к ферментам катаболизма липопротеинов, нарушающие этот процесс. Таким образом, нарушения в иммунной системе, приводят к поддержанию атероматозного воспаления и гиперлипопротеинемии.

ЭФФЕКТОРЫ МИКРОСОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИИ

Образование атеросклеротических бляшек происходит преимущественно вобластях отрыва потока от стенки сосуда и низкого, а также колеблющегося значениянапряжения сдвига стенки. Эти области включают бифуркации артерий и точки ветвления. Повышенное артериальное давление также ускоряет этот процесс. При воспалении может развиваться провоспалительное и прокоагулянтное состояние с активацией эндотелия. Оно характеризуется повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, экспрессией клейких молекул клеточной адгезии на эндотелии и форменных элементах крови, нарушением реологических свойств последней, адгезией тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию из-за повышения его адгезивности и утратой его барьерной функции. Тромбоциты могут нарушать кровоток путем: эмболизации в дистальных отделах артерий; адгезии

к эндотелию или к прикрепившимся к нему лейкоцитам, способствуя высвобождению сосудосуживающих молекул и медиаторов воспаления, усиливающих тромбогенные и вазоконстрикторные процессы и активацию эндотелия. Вегетативная дисфункция включает активацию симпатического отдела нервной системы с увеличением вазоконстрикции (в ряде сосудистых областей), повышением тромбофилической активности – и может наблюдаться при таких клинических состояниях как дислипидемия и сахарный диабет. Обобщенно эти эффекторы показаны на рисунке 2.

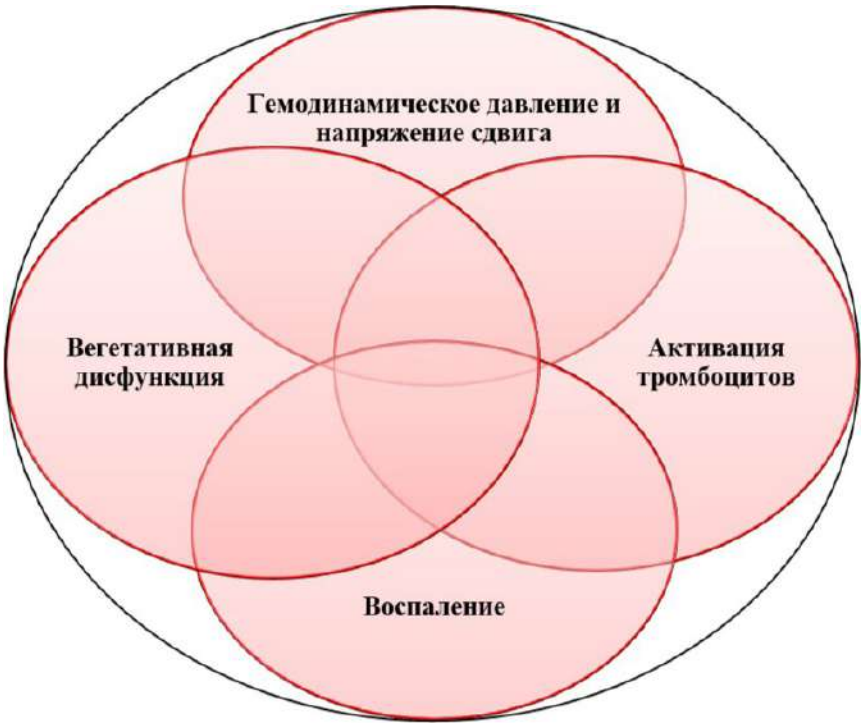


Рисунок 2 – Эффекторы микрососудистой дисфункции

Утолщение интимы, снижение кровоснабжения из-за дисфункции vasa vasorum (представленной серыми стрелками в левом прямоугольнике рисунка 3) и активный метаболизм воспалительных клеток вместе способствуют гипоксии в сосудах (левая часть рисунка 3). Микроокружение с недостатком кислорода во внутренних слоях сосудистой стенки индуцирует ангиогенез посредством активации сигнальных путей HIF, VEGF-A и Ets. В результате происходит образование внутрибляшечных новых сосудов из vasa vasorum, приводящее к прогрессированию атеросклеротических бляшек, включая внутрибляшечные геморрагии, увеличение липидного ядра, инфильтрацию воспалительных клеток и окончательный разрыв (правая часть рисунка 3).

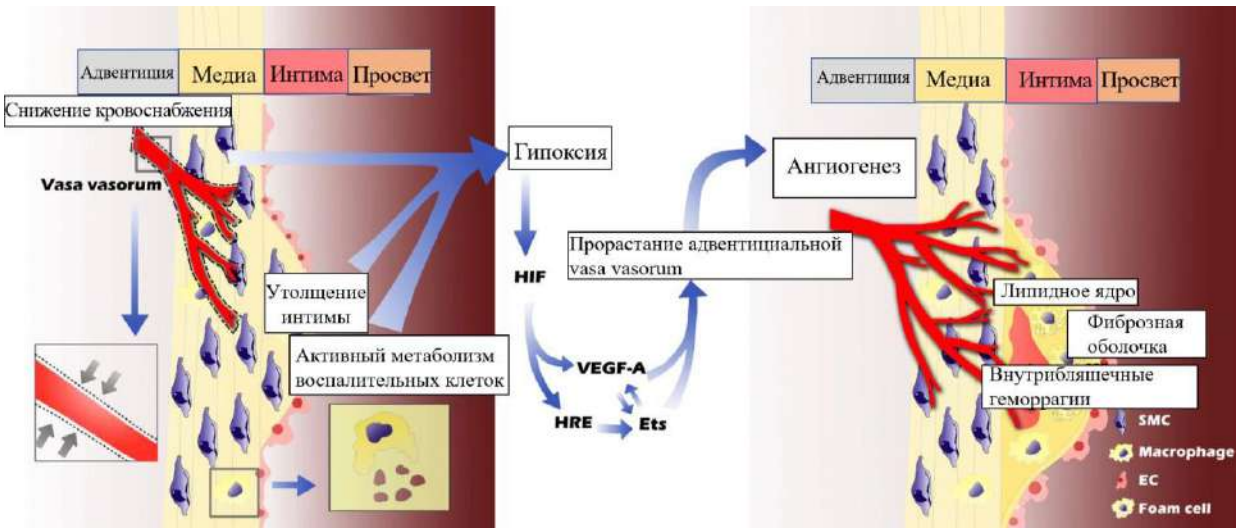


Рисунок 3 – Прогрессирование атеросклеротической бляшки (Junyan Xu, Xiaotong Lu, 2015)

ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Механизм атерогенеза можно разделить на три стадии, показанные на рисунке 4:

↑ диффузное утолщение интимы;

Эндотелиальный барьер становится высоко и неизбирательно проницаемым, что приводит к проникновению и накоплению ЛПНП в интиме. Внутренняя оболочка утолщается за счет пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов из медии в интиму.

↑↑ предпатологическое утолщение интимы с клеточной пролиферацией и модификацией внеклеточного матрикса;

Эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы, способствующие прикреплению лейкоцитов к стенке сосуда. Макрофаги вызывают локальное воспаление, секретируя ряд цитокинов, привлекающих Т-клетки, В-клетки и другие. Тромбоциты секретируют факторы роста, способствующие пролиферации гладких миоцитов и их превращению в пенистые клетки — основной субстрат атером.

↑↑↑ патологическое утолщение интимы и формирование фиброатеромы с неоваскуляризацией, отложением ЛПНП с последующей инфильтрацией.

Повторяющийся цикл травмы/заживления может привести к трансформации атеромы в фиброзную бляшку. Vasa vasorum, находящиеся в адвентиции, реагируют на гипоксию и воспаление в расширяющейся бляшке ангиогенезом и разрастаются беспорядочно. Эти сосуды хрупкие, легко разрываются, приводя к внутрибляшечным кровоизлияниям – движущей силе тромбообразования.

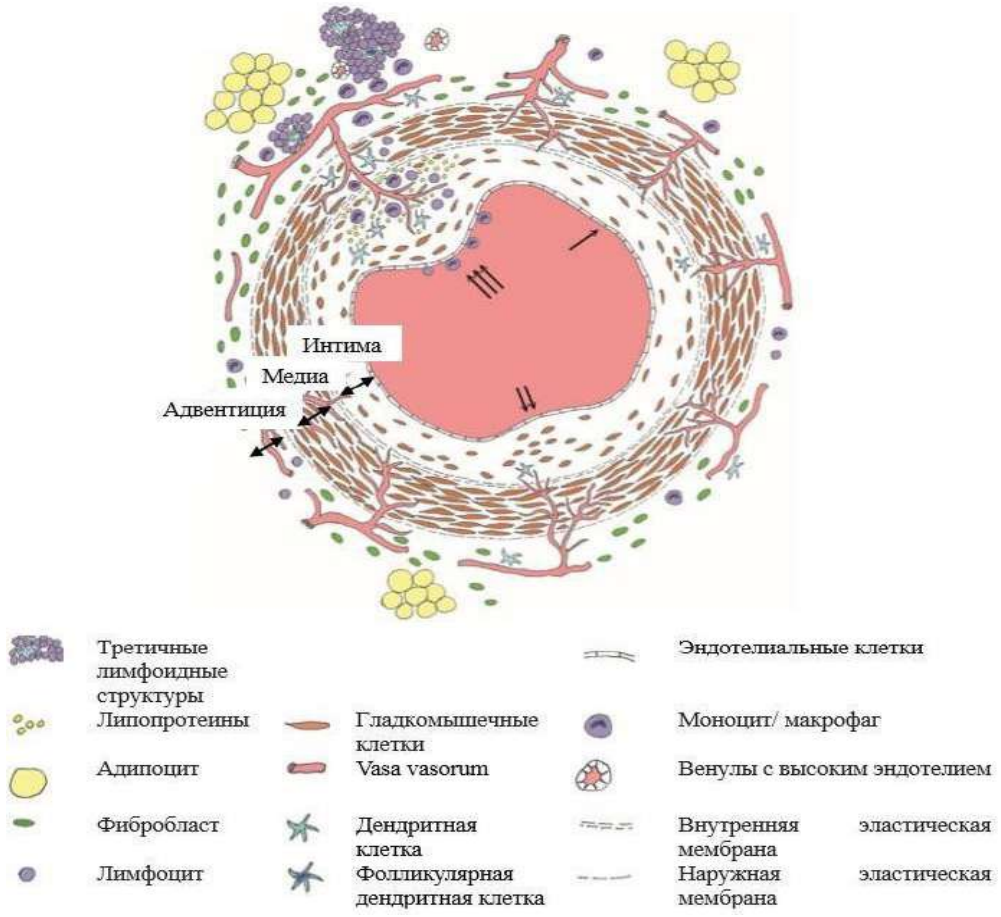


Рисунок 4 – Механизм атеросклероза коронарных сосудов (Milutinović, Šuput, 2020)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор архивного патологоанатомического материала проводился на базе НИИФ, СЗНКЦ им. Л.Г. Соколова от лиц, у которых по данным аутопсии был выраженный атеросклероз и причиной смерти стали его осложнения, от лиц с сочетанием COVID-19 и атеросклероза и от лиц без выраженных проявлений атеросклероза, погибших от случайных причин. Из отобранных случаев приготовлены блоки, проведено исследование срезов аорты, сонных артерий, коронарных артерий с использованием окраски гематоксилин-эозином. Во всех препаратах проведено исследование vasa vasorum и оценка признаков иммунопатологического воспаления.

В исследование также включены больные атеросклерозом, обследуемые в СЗНКЦ им. Л.Г. Соколова (Центр атеросклероза и дислипопротеинемий и хирургическое отделение), и пациенты без данного заболевания в качестве группы сравнения. Диагноз установлен на основании определения липопротеинового спектра, уровней холестерина и триглицеридов крови, а также ультразвукового исследования сердца и сосудов. Клинические методы включают сбор анамнеза и проведение первичного осмотра. При оценке типа заболевания используется деление на субклинический и осложненный, например, ожирением и нарушением углеводного обмена при различной степени артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Включенные в исследование случаи стратифицируются по возрасту, полу, показателям крови, локализации поражений, наличию осложняющих симптомов, проводимому лечению.

Биоматериал отобран у пациентов до бариатрических оперативных вмешательств в виде венозной крови с последующим выделением плазмы и сыворотки. Для определения ЛПНП используется ферментативный колориметрический прямой метод. Иммуноферментными методами анализируются такие показатели, как системные концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF-a), титры специфических антител, а также СРБ. Напряжённость аутоиммунитета проверяется неконкурентным иммуноферментным методом при помощи готовой панели ЭЛИ-Кардиотест для антигенов сердечно-сосудистой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Две важные парадигмы, касающиеся патогенеза атеросклероза, по-видимому, нуждаются в верификации. Во-первых, атерома — очаг воспаления. Воспаление — это всегда первично локальный процесс. То есть, несмотря на роль системных факторов риска (гиперлипопротеинемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.) сам процесс атерогенеза не является генерализованным, поскольку определенные части артериальной системы и даже порции одного и того же артериального сосуда почти никогда не поражаются. Возникает вопрос, что делает именно те, а не иные участки, подверженными атерогенезу? Не исключено, что это локальное состояние и особенности vasa vasorum.

Во-вторых, классическое строгое разделение атеросклероза, как процесса, идущего изнутри сосуда кнаружи, и артериосклероза, как процесса, распространяющегося в обратном направлении, во многом архаично. Заболевание не обязательно зарождается в эндотелии макрососуда. У vasa vasorum, локализованных в адвентиции, свой эндотелий, и он тоже подвержен действию повреждающих факторов и способен запускать дальнейшие звенья патогенеза. Все больше данных в пользу вероятности прогрессирования заболевания «снаружи внутрь» – когда воспаление начинается в адвентиции (как своеобразный ваза-вазорит, полиэтиологический по происхождению, с возможным вкладом инфекционного и иммунопатологического механизма) и распространяется в направлении интимы.

Отдавая должное классической теории ответа на холестериновую перегрузку, нельзя не отметить, что базирующиеся на ней гиполипидемические подходы в профилактике и лечении в целом не решили проблему сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, патогенетическая база лечебно-профилактических мероприятий должна быть дополнена с учетом других концепций атерогенеза:

- показано, что образование новых vasa vasorum при атеросклерозе происходит наиболее часто в участках интимы, где имеется мононуклеарная воспалительная клеточная инфильтрация макрофагами и лимфоцитами. В зоне расположения vasa vasorum клеточный состав инфильтрата, вероятнее всего, будет иметь качественные и количественные различия в зависимости от состояния и стадии развития атеросклеротической бляшки;
- накапливаются данные, поддерживающие гипотезу о роли инфекций (Helicobacter pylori, SARS-Cov-2, Streptococcus pneumoniae, грипп, хламидиоз, микоплазмоз, вирусы группы герпеса) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и снижении их частоты после вакцинации;
- при атеросклерозе выявлены увеличение системных концентраций провоспалительных биорегуляторов, маркеров острофазного ответа и признаки усиленного аутоиммунитета к тромбоцитам пропорционально большей выраженности осложнений атеросклероза. Особенно это характерно для лиц мужского пола;
- воспаление играет важную роль на всех этапах атеросклероза, включая начало, прогрессирование и, наконец, развитие тромбоза. СРБ является компонентом острой

фазы воспалительного ответа, и позволяет точно предсказать риск нежелательных сердечно-сосудистых событий. Использование противовоспалительных препаратов может снизить такой риск путем подавления активности воспалительного цитокина — ИЛ-1β, и вслед за ним – СРБ и IL-6.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Хаверих А., Бойл Э.К. Патогенез атеросклероза и нарушение функции микрососудов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022: 168 с.
2. Чурилов Л.П. Атеросклероз/Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Под ред. Зайчика А. Ш.,Чурилова Л. П. СПб.: ЭлБи-СПб, 2007: 175–197.
3. Чурилов Л.П., Федоткина Т.В., Шенфельд И. Аутоиммунное и инфекционное воспаление как звено атерогенеза в эксперименте и клинике. Здоровье — основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. 2022; 17(2): 627-646.
4. Macarova JA, Malakhova SA, Novitskaya TA, Shapkina VA, Churilov LP. COVID-19 and Vasa vasorum: New Atherogenic Factor? A Case Report and Autopsy Findings. Diagnostics (Basel). 2023;13(6): 1097.
5. Milutinović A, Šuput D, Zorc-Pleskovič R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. Bosn J Basic Med Sci. 2020; 20(1): 21-30.
6. Numano F. Vasa vasoritis, vasculitis and atherosclerosis. Int J Cardiol. 2000; 75 Suppl 1:S1– 8; discussion S17–9.
7. Shoenfeld Y., Sherer Y., Haratz D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. Trends in Immunol 2001; 22: 293–295.
8. Wolf D., Gerhardt T., Winkels H., Michel N. A., Pramod A. B., Ghosheh Y., Brunel S., Buscher K., Miller J., McArdle S., Baas L., Kobiyama K., Vassallo M., Ehinger E., Dileepan T., Ali A., Schell M., Mikulski Z., Sidler D., Kimura T., Sheng X., Horstmann H., Hansen S., Mitre L. S., Stachon P., Hilgendorf I., Gaddis D. E., Hedrick C., Benedict C. A., Peters B., Zirlik A., Sette A., Ley K. Pathogenic Autoimmunity in Atherosclerosis Evolves From Initially Protective Apolipoprotein B100-Reactive CD4+ T-Regulatory Cells. Circulation. 2020; 142(13):1279– 1293.

«РЕФЛЕКТИКА»: КОМПЬЮТЕРНАЯ РОЛЕВАЯ ИГРА, КАК ИНСТРУМЕНТ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ МЕНТАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Организация: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Проектная команда: Шошорина М.С.

ВВЕДЕНИЕ

Современное общество стоит перед серьезным вызовом - растущим числом людей, страдающих от психических расстройств. Диагностика их представляет собой сложную задачу, поскольку часто зависит от внешних проявлений и трудно поддается оценке. Эффективная диагностика и прогнозирование подобных заболеваний требуют новаторских методов исследования, а растущая популярность компьютерных игр создает возможность найти решения, используя междисциплинарный подход [1, 2]. Уже сейчас существуют многопользовательские компьютерные игры, играя в которые человек обладает свободным выбором развития персонажа, через историю которого справляется с эмоциональными переживаниями, нерешенными в реальной жизни проблемы, например, одиночеством.

В рамках проекта «Рефлектика» будет разработана компьютерная игра, дизайн которой даст возможность погрузить пациента в среду, позволяющую выявить скрытые тенденции в поведении, не выявляющиеся методом простого опроса и осмотра. Также будет разработана теория для предсказания ассоциаций между поведением игрока и его психическим расстройством.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Обзор научно-технического решения:

Проект «Рефлектика» представляет собой инновационную компьютерную игру, целью которой является погружение игрока в иммерсивную провокационную среду, где принимаемые решения могут иметь непредсказуемые и далеко идущие последствия, аналогичные тем, которые не всегда видны в реальной жизни. Игра позволит как ответить на конкретный вопрос исследователя за счёт короткого погружения, так и провести продолжительный сюжет для игрока, дающий возможность проследить динамику состояния.

Игровой движок и графика:

Игра будет создана на базе современного игрового движка Unreal Engine 5, обеспечивающего реалистичную физику, высокую детализацию графики и глубокое погружение в игровой мир. Использование Ray Tracing технологии позволит достичь максимального реализма отражений, теней и освещения.

Игровой процесс:

Главный акцент игры — это последствия выбора игрока. Каждое решение может вызвать цепочку событий, которая приведет к различным исходам. Игроку будет доступна возможность продумать историю и мотивы его персонажа, создать уникальную внешность для полного погружения в образ, выбрать род деятельности и инвентарь. На протяжении игры

игрок будет сталкиваться с моральными дилеммами, этическими и социальными проблемами, вызывающими его к критическому мышлению и самоанализу.



Рисунок 1 – Игровая ситуация, ставящая игрока перед моральным выбором

Другая важная особенность игры — возможность для исследователя (например, врача) в качестве игрового мастера наблюдать за поведением игрока в игровой среде с аккаунта администратора игры, вручную управлять и изменять её (например, через добавление неигровых персонажей или реакций окружающей среды) для дополнительной провокации. Так, например, игра позволит наблюдать трудности социального взаимодействия или в режиме реального времени выявить скрытые агрессивные тенденции, которые при обычной жизни человек может отрицать.



Рисунок 2 – Врач наблюдает за игрой и выступает в качестве игрового мастера



Рисунок 3 – Иммерсивная среда, способная воссоздать окружение, в том числе ассоциирующееся с фобиями (в данном случае – батофобия, боязнь глубоких водоемов)

Искусственный интеллект:

Помимо возможности управлять игрой вручную будет реализован продвинутый искусственный интеллект для неигровых персонажей, позволяющий им адаптироваться к действиям игрока и предлагать нелинейные сценарии развития сюжета.

Интерактивные элементы:

Включает в себя интерактивные диалоги, систему крафта, возможность модификации окружения, исследование мира и взаимодействие с объектами.

Преимущества и инновации:

Глубокое погружение в игровую реальность благодаря реалистичной графике и звуку.

Возможность воссоздать сценарий, который по этическим соображениям невозможно воссоздать в жизни при диагностике (например, взаимодействие человека с животными или людьми, провоцирующими на конфликт).

Уникальная система принятия решений, где каждый выбор игрока имеет значение.

Адаптивный искусственный интеллект, который реагирует на действия игрока, создавая бесчисленное количество возможных исходов истории.

Организационные и производственные параметры:

Для реализации проекта планируется привлечение команды профессионалов, включая геймдизайнеров, программистов, художников и сценаристов.

Сотрудничество с академическими институтами в области психиатрии, психологии и социологии позволит создать содержательный и глубокий игровой контент.

Дальнейшие перспективы проекта:

В будущем планируется развивать не только диагностическую роль

«Рефлектики», но и терапевтическую, подобную направлению символдрамы в психоаналитической психотерапии [3]. Например:

Трансформация окружающего мира в зависимости от внутреннего состояния персонажа. К примеру, лес может становиться темным и мрачным, если персонаж переживает депрессию, тревогу или ярким и радужным, когда он испытывает радость и удовлетворение.

Встречи с архетипическими образами. Игрок может столкнуться с различными символическими персонажами, такими как старец-мудрец, темная тень или богиня, каждый из которых предлагает уникальные задания или головоломки, связанные с психологическими аспектами личности.

Решение символических головоломок. К примеру, игроку может потребоваться собрать разбитое зеркало, чтобы воссоединиться со своим «истинным я», или найти потерянный ключ, символизирующий доступ к подавленным воспоминаниям.

Создание «символического дневника». Игроки могут записывать свои мечты, мысли и переживания в виртуальном дневнике, который затем анализируется игрой, предоставляя обратную связь или новые задания, связанные с записанным.

Погружение в виртуальные «медитации» или «путешествия». Игрок может посещать специальные зоны или «сакральные пространства» в игре, где ему предлагается релаксация, глубокое дыхание или медитативные практики, сопровождаемые символическими образами и звуками.

Создание и интерактив с собственными символами. Игроки могут создавать свои символические объекты или образы, давать им имя, наделять определенными свойствами и использовать их в игровом процессе для самопознания.

Эти элементы могут создать мощный психотерапевтический опыт, позволяя игрокам исследовать и лечить свои внутренние конфликты и травмы в безопасной, контролируемой виртуальной среде.

Развитие VR версии игры для максимального погружения игрока в пространство, в том числе телесное.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проект «Рефлектика» представляет собой не просто игру, но и инструмент для исследования психологических аспектов человеческого поведения, его реакции на сложные жизненные ситуации и способность к принятию ответственных решений. Такой подход может стать настоящим прорывом в индустрии компьютерных игр и дать толчок для дальнейших научных исследований в области психиатрии и технологий.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Vintró-Alcaraz C, Mallorquí-Bagué N, Lozano-Madrid M, et al. The usefulness of an intervention with a serious video game as a complementary approach to cognitive behavioural therapy in eating disorders: A pilot randomized clinical trial for impulsivity management. Eur Eat Disord Rev. 2023;31(6):781-792. doi:10.1002/erv.3003
2. Jylkkä J, Ritakallio L, Merzon L, et al. Assessment of goal-directed behavior and prospective memory in adult ADHD with an online 3D videogame simulating everyday tasks. Sci Rep. 2023;13(1):9299. Published 2023 Jun 8. doi:10.1038/s41598-023-36351-6
3. Nilsson D, Wadsby M. Symboldrama, a psychotherapeutic method for adolescents with dissociative and PTSD symptoms: a pilot study. J Trauma Dissociation. 2010;11(3):308-321. doi:10.1080/15299731003781075

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ВОДНО-СПИРТОВЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ТРАВЫ РАСТЕНИЙ РОДА CIRSIUM

Организация: Белорусский государственный медицинский университет

Проектная команда: Туровец А.В.[1], Лукашов Р.И.[2]

1. *Студентка 5 курса*
2. *Кандидат фармацевтических наук, доцент*

ВВЕДЕНИЕ

Растения рода Бодяк распространены повсеместно как в Северном, так и в Южном полушарии. Они произрастают на полях, огородах, пастбищах, пустырях, влажных и сырых лугах, болотах, по берегам рек и ручьёв. В них содержатся многочисленные фенольные соединения, например флавоноиды и гидроксикоричные кислоты, а также эфирные масла, жирные кислоты [1, 2].

В курсовой работе рассмотрены следующие виды рода Бодяк, произрастающие на территории Беларуси: Cirsium palustre (Бодяк болотный), Cirsium canum (Бодяк серый), Cirsium oleraceum (Бодяк огородный), Cirsium vulgare (Бодяк обыкновенный) и Cirsium arvense (Бодяк полевой).

Согласно литературным данным, в составе всех изучаемых в курсовой работе растений рода Бодяк были обнаружены следующие флавоноиды: апигенин, лютеолин, линарин, кемпферол и их производные [1, 2, 3]. В составе C. arvense, C. vulgare и C. oleraceum идентифицированы кверцетин и его производные (глюкозиды, галактозиды), а также пектолинарин, в C. palustre – производные эриодиктиола, нарингенина и скутеллареина [2, 4-11]. Среди БАВ C. arvense и C. vulgare был обнаружен рутин, гиспидулин-7-глюкозид, гиперозид и акацетин, в составе C. vulgare также выявлен изокверцитрин [2].

Во всех рассмотренных видах рода Бодяк, согласно литературным данным, содержатся следующие гидроксикоричные кислоты (ГКК): хлорогеновая и протокатеховая кислоты [1, 2, 3, 11]. Галловая кислота обнаружена в составе C. oleraceum, C. canum и C. palustre, кофейная кислота – в составе C. arvense, C. vulgare, C. oleraceum и C. canum [2-8]. Сиреневая кислота выявлена в растениях C. vulgare и C. canum, ванилиновая кислота – в C. arvense, C. vulgare и C. canum [2, 3]. В C. oleraceum также идентифицирована феруловая кислота, в C. canum – коричная кислота, в C. vulgare и C. arvense – кафтаровая и неохлорогеновая кислоты [2, 3, 8]. Кумаровая кислота обнаружена в растениях C. canum и C. arvense [2, 3]. Пара-гидроксибензойная кислота идентифицирована во всех видах, кроме C. arvense [2-8].

Растения рода Бодяк проявляют антиоксидантную, антимикробную и противовоспалительную активность [3, 7, 8, 10-15].

В настоящее время бодяки, произрастающие на территории Европы, не используются в официальной медицине. Однако они обладают большим ресурсным потенциалом и являются перспективными растениями для дальнейшего изучения их химического состава и биологической активности.

Цель работы: провести качественный и количественный фитохимический анализ растений рода Cirsium.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1 Объект исследования, использованное оборудование и программное обеспечение

Объект исследования – трава C. palustre, C. canum, C. oleraceum, C. vulgare и C. arvense. Сырьё заготовлено в местах естественного произрастания в окрестностях г. Минска летом в период цветения в 2022 году и подвергнуто воздушно-теневой сушке.

Для получения водно-спиртовых извлечений навеску измельченного сырья массой 0,400 г экстрагировали этанолом в объёмной доле 40%, 70% и 96% при соотношении сырья и экстрагента 1 к 25 в течение 1 ч на водяной бане WB-24 (Белаквилон, Беларусь) при температуре 65 °C.

В ходе исследования использовали весы аналитические Explorer EX 125D, спектрофотометр Solar PB 2201B, высокоэффективный жидкостной хроматораф с программным обеспечением Chromeleon 7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Наибольшее количество фенольных соединений содержится в C. arvense (1.81% в пересчёте на галловую кислоту), наименьшее – в C. vulgare (0,94% в пересчёте на галловую кислоту). 40% этанол является наилучшим экстрагентом в отношении фенольных соединений C. palustre, C. canum и C. arvense, 70% этанол – в отношении фенольных соединений C. oleraceum и C. vulgare.

2) Наибольшее количество ГКК содержится в траве C. oleraceum (0,80% в пересчёте на хлорогеновую кислоту), наименьшее – в траве C. palustre (0,34% в пересчёте на хлорогеновую кислоту). Наилучшей экстрагирующей способностью в отношении ГКК C. palustre, C. oleraceum и C. arvense является 40% этанол, а в отношении ГКК C. canum и C. vulgare – 70% этанол.

3) Наибольшее количество флавоноидов содержится в траве C. oleraceum (1,47% в пересчёте на рутин), наименьшее – в траве C. vulgare (0,37% в пересчёте на рутин). Наиболее эффективным экстрагентом в отношении флавоноидов C. palustre, C. oleraceum и C. arvense оказался 40% этанол, в отношении флавоноидов C. canum – 70% этанол. 40% этанол и 70% этанол обладают одинаковой извлекающей способностью в отношении флавоноидов C. vulgare.

4) Наибольшей антиоксидантной активностью обладают извлечения из травы C. palustre (81,07%), наименьшей – извлечения из травы C. oleraceum (41,76%). 40% этанольные экстракты C. palustre, C. oleraceum, C. vulgare и C. arvense обладают наиболее выраженной антиоксидантной активностью в сравнении с 70% и 96% этанольными экстрактами. 70% этанольные экстракты C. canum проявляют бóльшую антиоксидантную активность в сравнении с 40% и 96% этанольными экстрактами C. canum.

5) Методом ВЭЖХ в составе четырёх видов растений рода Бодяк (C. palustre, C. canum, C. oleraceum и C. vulgare) были идентифицированы рутин и лютеолин-7-глюкозид. Наибольшая концентрация этих веществ была отмечена в водно-спиртовых извлечениях из травы C. palustre. Также среди БАВ C. palustre были обнаружены кверцетин, кемпферол и его производное. В составе C oleraceum идентифицирован никотифлорин.

Таким образом, наибольшим количеством ГКК и флавоноидов обладает C. oleraceum, в то время как C. palustre обладает наибольшей антиоксидантной активностью и наибольшим количеством фенольных соединений. Также в составе C. palustre с помощью стандартов методом ВЭЖХ идентифицировано наибольшее количество флавоноидов (5 веществ).

Является актуальным дальнейшее изучение химического состава и совершенствование методик качественного и количественного фитохимического анализа растений рода Cirsium.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Кастерова, Е. А. Триба Cynareae (семейство Asteraceae) флоры Южной Сибири как перспективный источник биологически активных соединений: дис. канд. фармац. Наук / Е. А. Кастерова; Нац. Иссл. Томский гос. Ун-т. – Томск, 2021 – 220 с.
2. Попова, Я. В. Фармакогностичне вивчення Cirsium arvense (L.) Scop. I Cirsium vulgare (Savi) Ten. Флори Украіни: автореф. Дис. канд. фармац. Наук / Я. В. Попова; Запорізький держ. Мед. Ун-т. – Запоріжжя, 2020. – 27 с.
3. Chemical compositions and antibacterial activity of extracts obtained from the inflorescences of Cirsium canum / M. Kozyra [et al.] // Natural product research. – 2015. – №29(21). – P. 2059–2063.
4. Nazaruk, J. The influence of selected flavonoids from the leaves of Cirsium palustre (L.) Scop. on collagen expression in human skin fibroblasts / J. Nazaruk, A. Galicka // Phytotherapy research. – 2014. – №28(9). – P. 1399–1405.
5. Determination of polyphenolic compounds in Cirsium palustre (L.) extracts by high performance liquid chromatography with chemiluminescence detection / E. Nalewajko-Sieliwoniuk [et al.] // Talanta. – 2015. – №133. – P. 38–44.
6. Postcolumn determination of polyphenolic antioxidants in Cirsium vulgare (Savi) Ten. Extracts / E. Nalewajko-Sieliwoniuk [et al.] // Journal of Separation Science. – 2017. – №40(19). – P. 3830-3838.
7. Chemical Composition and Antioxidant Activity of Cirsium vulgare Inflorescences / J. Nazaruk [et al.] // National Product Communication. – 2017. – №12(4). – P. 519-522.
8. Determination of the flavonoids/antioxidant levels in Cirsium oleraceum and Cirsium rivulare extracts with cerium(IV)-rhodamine 6G chemiluminescence detection / E. Nalewajko-Sieliwoniuk [et al.] // Talanta. – 2012. – №96. – P. 216–222.
9. Cirsium vulgare leaves: isolation and identification of phenolic compounds / Urtė Griškevičienė [et al.] // CHEMIJA. – 2021. – №32(3). – P. 92-99.
10. Phytochemical study on the constituents from Cirsium arvense / Ziaul Haq Khan et al. // Mediterranean Journal of Chemistry. – 2011. – №2(2). – P. 64-69.
11. Polyphenolic compounds and in vitro antimicrobial and antioxidant activity of aqueous extracts from leaves of some Cirsium species / J. Nazaruk [et al.] // Natural product research. – 2008. – №22(18). – P. 1583–1588.
12. Сравнительная оценка антиоксидантной активности травы и корней бодяка полевого / Шамсутдинова С. Р. [и др.] // Медицинский вестник Башкотостана. – 2016. – №5(65). – С. 120–124.
13. In vitro antimicrobial activity of the chemical constituents of Cirsium arvense (L.) Scop / S. Khan [et al.] // Journal of Medicinal Plant Research. – 2013. – №7(25). – P. 1894–1898.
14. Изучение противовоспалительной активности водных извлечений из травы и корней бодяка полевого / Шамсутдинова С. Р. [и др.] // Медицинский вестник Башкотостана. – 2015. – №6(60). – С. 51–53.
15. Studies on the antioxidant and antiproliferative potentials of Cirsium arvense subsp. vestitum / I. Demirtas [et al.] // Journal of Food Biochemistry. – 2016. – №41(1). – P. 1-10.
16. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): разработана на основе Европейской Фармакопеи. В 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Т. 2: Контроль качества Субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / под. общ. ред. С.И. Марченко. – Молодечно: Тип. «Победа», 2016. – 1368 с.

«РАЗРАБОТКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ РАЗГРАНИЧЕНИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ В РАМКАХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА»

Организация: Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Ноздрачев Д.И.[1], Краснов В.Н.[2]

1. Младший научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра
2. Профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные состояния остаются одной из ключевых проблем психиатрии и здравоохранения в целом; среди психических расстройств именно они лидируют в формировании глобального времени болезни, а именно в числе потерянных лет здоровой жизни [GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2019]. Депрессивная симптоматика является в значительной степени нозологически неспецифичной, встречаясь в рамках расстройств аффективного и шизофренического спектров, нейродегенеративных и других органических расстройствах. В частности, в рамках шизотипического расстройства в значительном количестве случаев встречаются аффективные нарушения, чаще представленные гипотимными и депрессивными состояниями [Иванец и соавт., 2018; Premkumar et al., 2020; Webster et al., 2022].

Выявление механизма депрессивных расстройств необходимо для формирования эффективной терапевтической тактики, так как психофармакологические терапевтические подходы при эндогенных аффективных и процессуальных нарушениях существенно различаются. Так, при фармакотерапии нарушений аффективного спектра предпочтение отдается различным антидепрессантам (группы СИОЗС, трициклическим антидепрессантам и препаратам двойного действия), при необходимости в комбинации с нейролептиками второго поколения и последующим назначением тимостабилизирующих средств (выходящих на первый план в терапии биполярного расстройства), в отношении же лечения шизотипического расстройства предпочтение отдаётся антипсихотикам и антидепрессантам группы СИОЗС [Jakobsen et al., 2017; Lane et al., 2023]. Помимо этого, установление патогенетического механизма развития депрессии обуславливает качественно разные тактики противорецидивного лечения – как в вопросе выбора активного фармакологического агента, так и привлечения психотерапевтических мероприятий.

Среди современных методов инструментальных нейрофизиологических исследований, применяемых для изучения аффективных нарушений, особое место занимают окулографические или айтрекинг-исследования. Среди их преимуществ – доступность разработки дизайна эксперимента и выполнения исследования, приемлемая продолжительность диагностической процедуры, экономическая доступность оборудования.

Айтрекинг-исследования широко применяются при изучении депрессивных состояний; показаны многочисленные воспроизводимые особенности как простых окуломоторных

актов, связанных с когнитивными процессами обработки перцептивной информации, так и сложного глазодвигательного поведения, связанного с анализом эмоционально обусловленных глазных движений при восприятии и оценке эмоционально насыщенных изображений, в частности фотографий лиц людей с различной эмоциональной экспрессией.

Анализ глазодвигательного поведения при рассматривании эмоционально окрашенных изображений отображает нейрофизиологических процессы т.н. эмоционального процессинга, т.е. обработки эмоционально значимой информации. Так, показано наличие специфических для депрессии ошибок внимания (attention bias) по отношению к негативным стимулам, выражающееся в изменении поздних (на временном отрезке порядка нескольких секунд) стадий процесса внимания к эмоциональному выражению лица, удлинение общего времени фиксации на негативных выражениях лиц. При этом в ряде исследований выявлено, что ошибки внимания при депрессии и тревоге достоверно различаются; так есть данные, что при тревожных состояниях нарушаются преимущественно ранние, ориентировочные стадии анализа эмоционального изображения.

Ряд исследований выявляет нечеткую связь между типом реагирования на изображения и спецификой эмоции, экспрессируемой лицом: так, у пациентов с депрессией отдельно показана более выраженная реактивность на дисфорические выражения лиц.

Анализ глазодвигательного поведения при рассматривании фотографий лиц людей и изображений эмоциональных сцен проводится в двух парадигмах – свободного рассматривания изображения (free viewing task) и задач на поиск необходимого изображения, например лица с определённой эмоцией среди множества других лиц (visual search task). Анализ перемещения точки проекции взора на картинку позволяет (при помощи программной обработки) строить тепловые карты взора, являющиеся выразительным и доступным способом визуализации полученных результатов [Armstrong et al., 2012; Carvalho et al., 2015; Suslow et al., 2020; Huang et al., 2023]. Этот, относительно новый метод оценки эмоциональной сферы пациента предполагает наличие показателей, коррелирующих с теми или иными эмоциональными нарушениями.

В отношении парадигм айтрекинга, связанных с оценкой когнитивных процессов – например, задач с саккадами и антисаккадами, а также с плавными следящими движениями глаз – у пациентов с депрессией также выявлено наличие специфических изменений, таких как увеличение времени реакции, числа ошибок и корректирующих саккад – что позволяет объективно оценивать наличие определенных когнитивных нарушений в рамках депрессивного эпизода. Отдельно стоит отметить наличие различий в степени выраженности ошибок внимания в зависимости от количества депрессивных эпизодов в анамнезе, что также может иметь дифференциально-диагностическое значение [Carvalho et al., 2015].

Ещё одним исследовательским подходом в рамках айтрекинга является изучение реактивности зрачка при предъявлении эмоциональных стимулов. Зрачок, будучи обильно иннервируем симпатической и парасимпатической нервной системой, позволяет с минимальной временной задержкой неинвазивно оценить вегетативный компонент эмоциональных переживаний. В ряде исследований показано усиление у лиц с депрессией эмоциональной реактивности при презентации негативно окрашенных стимулов [Yang et al., 2023]. Таким образом, исследование реактивности диаметра зрачка (пупиллометрия) позволяет оценить роль и удельный вес вегетативных нарушений в структуре депрессивного состояния.

Наличие нарушений анализа изображений эмоционально окрашенных лиц встречается при шизотипическом расстройстве, причём чаще при наличии депрессивных симптомов; в частности, отмечается меньшая продолжительность фиксации взора на значимых в мимической экспрессии участках лица, например глазах. Выявлены нарушения распознавания

эмоции «грусти» и, как предполагается, может играть определенную роль в нарушении социальной адаптированности у таких пациентов [Hills et al., 2016; Durtette et al., 2023].

В целом, работы, связанные с привлечением методик айтрекинга отличаются определенной мозаичностью, не формируют целостного представления о характере тех или иных особенностей глазодвигательных реакций при нарушениях эмоциональной сферы, несмотря на существенный объём фактического материала.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цели исследования:

Выявить объективные нейрофизиологические особенности у пациентов с непсихотическими депрессивными состояниями аффективной и процессуальной природы, разработать на основе выявленных нейрофизиологических особенностей подходы к дифференциальной диагностике депрессивных состояний и выбору адекватной терапии и превентивной тактики в данных диагностических группах.

Задачи:

1. Формирование групп пациентов с клинической картиной непсихотического депрессивного эпизода, в рамках следующих клинически установленных нозологических единиц: рекуррентного депрессивного расстройства – 30 человек (F33.0-2), биполярного аффективного расстройства – 30 человек (F31.3), шизотипического расстройства псевдоневротического типа – 30 человек, (F21.3). Формирование контрольной группы из здоровых добровольцев – 20 человек.

2. Клинико-психопатологическая и психометрическая квалификация состояния участников исследования с применением следующих методик: шкалы оценки депрессии Гамильтона (HDRS), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS), шкала оценки тревоги Гамильтона (HARS), международный нейропсихиатрический опросник (M.I.N.I.), опросник гипомании (HCL-32), опросник шизотипических черт личности (SPQ), шкала PANSS.

3. Оценка когнитивного функционирования участников исследования с помощью нейрокогнитивной батареи BACS.

4. Применение окулографического исследования (айтрекинга) участников с рядом задач, дизайн которых предполагает оценку глазодвигательного поведения при предъявлении эмоционально окрашенных стимулов (фотографий лиц с экспрессией различных эмоций и нейтральных), оценку реактивности диаметра зрачка при презентации эмоциональных стимулов, оценку движений глаз в задачах с оценкой саккад и антисаккад.

5. Программный анализ полученных окулографических данных с целью конвертации первичной информации в пригодный для целей непосредственного анализа вид презентации. Анализ тепловых карт, показывающих частоту и длительность фиксации взора на различных участках эмоционально окрашенных выражений (фотографий лиц).

6. Статистический анализ полученных клинико-психопатологических, психометрических и психофизиологических данных с целью выявления значимых закономерностей.

7. Оформление полученных результатов исследования (статьи, доклады). В случае выявления статистически значимых и одновременно клинически релевантных нейрофизиологических особенностей депрессивных состояний различной нозологической природы – разработка инструментально-диагностической методики на основе айтрекинга.

Заключение: Методика айтрекинга достаточно давно присутствуют в арсенале инструментальной диагностики психопатологических расстройств, но только на современном уровне получены необходимые аппаратные и программные возможности, позволяющие

в полной мере оценить такой тонкий механизм реагирования, как глазодвигательные реакции. Проведенные в разные годы исследовательские работы до настоящего времени представляют разрозненный массив в той или иной мере структурированных данных, не обладающих в полной мере целостным взглядом на особенности данных реакций при тех или иных нарушениях как эмоциональной, так и когнитивной сферы человека. Тем более не разработаны непосредственные диагностические приемы, могущие быть использованы со значительной степенью уверенности в психиатрической практике.

Проведенные исследования свидетельствуют о наличии специфических нейрофизиологических (в том числе выявляемых при помощи айтрекинга) изменений, связанных с когнитивными и эмоциональными нарушениями при депрессивных состояниях. Предложенная исследовательская программа в случае её реализации позволяет выработать валидную инструментальную методику, пригодную для инструментально объективизированной дифференциальной диагностики депрессивных состояний различной природы и ранней выработки селективной терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА:

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Psychiatry. 2022 Feb;9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215- 0366(21)00395-3
2. Иванец НН, Ефремова ЕН. Особенности клинической картины аффективных нарушений в структуре шизотипического расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(6):4-9. doi: 10.17116/jnevro2018118614
3. Premkumar P, Kuipers E, Kumari V. The path from schizotypy to depression and aggression and the role of family stress. European Psychiatry. 2020;63(1):e79. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.76
4. Webster L, Norman C, Jones G, Marriott M. Mediating role for metacognitive processes in the relationship between schizotypy and anxiety and depression symptoms. Cognitive Neuropsychiatry. 2022;27(6):393-410. doi: 10.1080/13546805.2022.2108388
5. Jakobsen KD, Skyum E, Hashemi N, Schjerning O, Fink-Jensen A, Nielsen J. Antipsychotic treatment of schizotypy and schizotypal personality disorder: a systematic review. Journal of Psychopharmacology. 2017;31(4):397-405. doi: 10.1177/0269881117695879
6. Lane NM, Smith DJ. Bipolar disorder: Diagnosis, treatment and future directions. The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2023;53(3):192-196. doi: 10.1177/14782715231197577
7. Armstrong T, Olatunji BO. Eye tracking of attention in the affective disorders: a meta-analytic review and synthesis. Clinical psychology review, 2012;32(8):704-723. doi: 10.1016/j.cpr.2012.09.004
8. Carvalho N, Laurent E, Noiret N, Chopard G, Haffen E, Bennabi D, Vandel P. Eye Movement in Unipolar and Bipolar Depression: A Systematic Review of the Literature. Frontiers in Psychology. 2015;6:1809. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01809
9. Suslow T, Hußlack A, Kersting A, Bodenschatz CM. Attentional biases to emotional information in clinical depression: A systematic and meta-analytic review of eye tracking findings. Journal of affective disorders. 2020;274:632-642. doi: 10.1016/j.jad.2020.05.140
10. Huang G, Li Y, Zhu H, Feng H, Shen X, Chen Z. Emotional stimulation processing characteristics in depression: Meta-analysis of eye tracking findings. Frontiers in psychology, 2023;13:1089654. doi: 10.3389/fpsyg.2022.1089654

11. Yang X, Fridman AJ, Unsworth N, Casement MD. Pupillary motility responses to affectively salient stimuli in individuals with depression or elevated risk of depression: A systematic review and meta-analysis. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2023;148:105125. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105125
12. Hills PJ, Eaton E, Pake JM. Correlations between psychometric schizotypy, scan path length, fixations on the eyes and face recognition. Quarterly Journal of Experimental Psychology. 2016;69(4):611-625. doi: 10.1080/17470218.2015.1034143
13. Durtette A, Schmid F, Barrière S, Obert A, Lang J, Raucher-Chéné D, Gierski F, Kaladjian A, Henry A. Facial emotion recognition processes according to schizotypal personality traits: An eye- tracking study. International journal of psychophysiology. 2023;190:60-68. doi:10.1016/j.ijpsycho.2023.06.006

БИОИМПЕДАНСНЫЙ АНАЛИЗ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проектная команда: Подчиненова Д.В.[1], Самойлова Ю.Г.[2], Матвеева М.В.[3], Олейник О.А.[4]

1. *Кандидат медицинских наук*
2. *Доктор медицинских наук*
3. *Доктор медицинских наук*
4. *Кандидат медицинских наук*

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире проблема детского ожирения стоит крайне остро. По последним оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) более 38 миллионов детей в возрасте до 5 лет и 340 миллионов детей и подростков в возрасте 5-19 лет страдают от избыточной массы тела [1,2]. По данным Nutrition: Global Targets 2025 одной из целей ВОЗ является «стабилизация распространенности избыточной массы тела среди детей» [3], что так же верно и для «Глобального плана действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг.» [4].

Ожирение – хроническое, рецидивирующее заболевание, влияющее практически на все сферы жизни человека [5]. Случаи, начавшиеся в детстве, во-первых, часто ассоциированы с депрессией, поведенческими и эмоциональными расстройствами [6], а во-вторых, имеют долгосрочные последствия, такие как сердечно-сосудистые [7], онкологические заболевания [8], метаболические нарушения [9], поражения опорно-двигательного аппарата [10], что приводит к инвалидизации и преждевременной смертности [11;12].

Обладая широким спектром влияния на физическое и ментальное здоровье населения, ожирение связано так же с экономическими и социальными потерями [13].

Сложившаяся ситуация, рецидивирующее течение ожирения и стойкость его симптомов [14;15] требует новых решений и поиска инструментов скрининга ожирения и метаболических нарушений в педиатрической практике на самых ранних этапах формирования.

1. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Материалы и методы:

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО СибГМУ. Обследованы дети и подростки в возрасте от 3 до 18 лет с различной массой тела. До проведения каких-либо процедур протокола исследования законным представителем ребенка или самостоятельно после достижения 15-летнего возраста было подписано информированное согласие. Группа исследования включала 1939 детей и подростков, которые были поделены на две возрастные страты с учетом особенностей физического развития детей, ассоциированные с полом и возрастом: до 10 лет (n= 625) и от 10 лет и старше (n=1314) согласно классификации ВОЗ (1977).

Критерии исключения:
Моногенные формы ожирения
Сахарный диабет 1 и 2 типов.
Тяжелые или нестабильные соматические заболевания
Черепно-мозговые травмы в анамнезе.
Злоупотребление алкоголем или наркотическими/лекарственными препаратами в анамнезе

Критерии исключения, применимые к проведению биоимпедансметрии (установленный кардиостимулятор; большие металлические имплантаты; беременность)

При первичном обращении пациентов был проведен анализ анамнестических данных на предмет наличия факторов риска развития метаболических нарушений, проведена оценка данных объективного статуса (исследование роста и веса, расчет индекса массы тела). Для измерения роста использовали ростомер МСК – 233 (точность до 0.1 см), массу тела исследовали в легкой одежде, без обуви, после опорожнения мочевого пузыря на весах, встроенных в аппарат Inbody 770 (точность 0.1 кг). Расчет ИМТ и SDS ИМТ проводился с применение программного обеспечения, разработанного ВОЗ: Anthro WHO (для детей до 5 лет) и Anthroplus WHO (для детей от 6 до 19 лет).

Определение композиционного состава тела проводилось с использованием биоимпедансметрии на аппарате Inbody 770 после опорожнения мочевого пузыря, в легкой одежде. Во время проведения процедуры исследуемый должен стоять неподвижно с оголенными стопами и кистями рук для беспрепятственного прохождения тока в течение 1 минуты.

Для оценки предикторов метаболического синдрома проводилось исследование показателей жирового (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП-ХС), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП-ХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП-ХС) и триглицериды (ТГ)) и углеводного (глюкоза крови, инсулин, С-пептид, лептин) обменов с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доклиническая диагностика избыточной массы тела и предикторов метаболического синдрома в педиатрической практике имеет важное клиническое и экономическое значение для снижения бремени хронических неинфекционных заболеваний и связанных с ним ранней инвалидизации, высоким риском преждевременной смертности и обеспечения увеличение продолжительности и качества жизни. Тем не менее проблема ранней диагностики висцерального ожирения, нарушений гликемии среди детей и подростков не получила достаточной освещенности.

Предложенная методика подходит для решения данной проблемы так как обладает достаточными показателями чувствительности и специфичности (91%, и 80% соответственно), проста в использовании, неинвазивна, не имеет лучевой нагрузки. Наличие данных преимуществ делает данную методику оптимальной не только при обследовании детей и подростков в рамках ежегодной диспансеризации для выявления групп риска, требующих дополнительного специализированного обследования, но и для динамического наблюдения и оценки эффективности проводимого лечения.

В отличие от компьютерной томографии, которую по ряду причин нельзя использовать в качестве метода скрининга (лучевая нагрузка, высокая стоимость) возможна сопоставимая с данным методом диагностика абдоминального ожирения среди детей и подростков при помощи биоимпедансметрии (чувствительность- 91% и специфичность-80%) на раннем доклиническом этапе, когда масса тела остается нормальной. Такой подход к ранней

диагностике и позволяет персонализировать диетологические рекомендации и подходить индивидуально к каждому пациенту, учитывая особенности состава тела ребенка, а не ИМТ который на персональном уровне не всегда отображает реальную картину.

По итогам работы «Разработка персонифицированной диетотерапии на основании индивидуального мониторинга гликемии и состава тела» зарегистрирована программа для ЭВМ «FatPredict» в Федеральной службе по интеллектуальной собственности № 2020614068 от 26.03.2020г., а также подана заявка № 2020112469 от 27.03.2020г на регистрацию интеллектуальной собственности «Способ ранней неинвазивной диагностики метаболических нарушений у детей и подростков».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Di Cesare, M., Sorić, M., Bovet, P. et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. BMC Med 17, 212 (2019). https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8;
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Accessed 1 May 2020;
3. World Health Organization (WHO). Nutrition: Global Targets 2025. Geneva: WHO; 2018. http://www.who.int/nutrition/global-target-2025/en/. Accessed 1 May 2020;
4. World Health Organization (WHO). Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013–2020. Geneva: WHO; 2015. http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/. A Accessed 1 May 2020;
5. Дахкильгова Х.Т Детское ожирение: современное состояние проблемы. Вопросы детской диетологии. 2019; 17 (5): 47–53;
6. Quek Y-H, Tam WWS, Zhang MWB, Ho RCM. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. Obes Rev. 2017;18:742–754.;
7. Faienza, M.F., Chiarito, M., Molina-Molina, E. et al. Childhood obesity, cardiovascular and liver health: a growing epidemic with age. World Journal of Pediatrics (2020). https://doi.org/10.1007/s12519-020-00341-9;
8. Weihrauch-Blüher S., Schwarz P., Klusmann J-H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. Metabolism Clinical and Experimental. 2019; 92:147-152;
9. Отто Н.Ю., Сагитова Г.Р., Никулина Н.Ю., Ледяев М.А. Частота метаболического синдрома и других осложнений ожирения в практике детского эндокринолога. Вестник волгоградского государственного медицинского университета 2018; 67(3): 93–98;
10. Merder-Coşkun, D., Uzuner, A., Keniş-Coşkun, Ö., Çelenlioğlu, A. E., Akman, M., & Karadağ-Saygı, E. Relationship between obesity and musculoskeletal system findings among children and adolescents. Turkish journal of physical medicine and rehabilitation/ 2017; 63(3), 207–214. https://doi.org/10.5606/tftrd.2017.422;
11. Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder JU, de Courten M, Stevenson C, Walls HL, et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. Int J Epidemiol. 2011;40:985–96;
12. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. Obes Rev. 2012;13:985–1000;

13. Tremmel M, Gerdtham U-G, Nilsson PM, Saha S. Economic burden of obesity: a systematic literature review. Int J Environ Res. 2017;14:ii: E435.; Cawley J. The economics of childhood obesity policy. Health Aff (Millwood). 2010;29:364–371;
14. Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, Griffiths C, Yang H, Owen C, et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. Health Technol Assess 2015; 19(43);
15. Simmonds, M., Llewellyn, A., Owen, C. G., Woolacott, N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta□analysis. Obesity Reviews. 2016; 17: 95– 107;
16. Самойлова Ю.Г., Кудлай Д.А., Подчиненова Д.В., Кобякова О.С., Кошмелева М.В., Олейник О.А. Биоимпедансметрия как метод диагностики висцерального ожирения в педиатрической практике/ // Молекулярная медицина.2019; 6: 26 — 31.
17. Graf, C. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents / C. Graf, N. Ferrari // Visc. Med. – 2016. – Vol. 32, N 5. – P. 357–362.
18. Harrell, J.S. Changing our future: obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents / J.S. Harrell, A. Jessup, N. Greene // J. Cardiovasc. Nurs. – 2006. – Vol. 21. – P. 322–330.
19. Османов Э.М., Маньяков Р.Р., Османов Р.Э., Жабина У.В., Коняев Д.А., Агафонова Ю.В., Пешкова А.А. Медицина 4 «П» как основа новой системы здравоохранения // Вестник российских университетов. Математика. 2017; 22(6-2):1680–1685 .
20. Подчиненова Д.В., Самойлова Ю.Г., Кобякова О.С., Кошмелева М.В., Олейник О.А. Оптимизация алгоритма профилактики и ранней диагностики метаболического синдрома и его предикторов / // Уральский медицинский журнал – 2019 №11 (179)’19 – С. – 51 – 55.

ИННОВАЦИОННАЯ ВНУТРИРОТОВАЯ РН КАППА ДЛЯ МОТНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТОЭЗОФАГИАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Организация: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Проектная команда: Озден К.А., Расаматов Б.Б.

ВВЕДЕНИЕ

Отклонение pH ротовой полости от нормальных значений является проявлением различных распространенных заболеваний таких, как сахарного диабета (СД), пародонтита, и самое главное - гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ варьирует от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту во всех регионах мира [1, 2]. Наиболее высокие показатели распространенности регистрируются в Европе и Северной Америке, а низкие — в странах Азии [2, 3]. Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения России составляет до 40%, а её осложнения приводят к раку пищевода [4]. Ежегодно в мире регистрируется 900 тыс. смертей от рака пищевода [5]. В России 5,6 тыс. новых случаев рака пищевода и смертность встречается в 95% случаев [6,7]. К сожалению, лишь у 22% пациентов, впервые обратившихся за медицинской помощью, диагностируется локализованная форма рака пищевода, в то время как у 30% больных выявляются регионарные метастазы, и у 35% обнаруживаются отдаленные метастазы. [8,9].

ГЭРБ является хроническим заболеванием и обычно вызвана ослаблением нижнего пищеводного сфинктера. Основным внутренним фактором увеличения кислотности слюны является поступление желудочного сока в ротовую полость. Желудочный сок при этом в своем составе имеют соляную кислоту, благодаря чему pH может опускаться до значения 1 [10]. Содержимое желудка может попасть в полость рта в результате рвоты и/или регургитации. Регургитация — это отрыгивание пищи из пищевода или желудка, которое не сопровождается тошнотой или сильными сокращениями мышц стенки живота. Оба эти состояния часто ассоциированы ГЭРБ.

Высокая кислотность желудочного содержимого, попадающего в ротовую полость при рефлюксе, имеет более серьезное негативное влияние на состояние полости рта и зубов (эрозии слизистой рта и разрушение эмали) по сравнению с газированными напитками [11, 12]. Что в свою очередь вызывает хронические воспалительные заболевания полости рта, в т.ч. пародонтит. Чаще всего повреждения локализуются на небных поверхностях верхних зубов; однако они также могут распространяться на окклюзионную и другие поверхности зубных рядов [13, 14, 15].

Средний показатель внутриротовой pH составляет 7,4 [16], однако он может несколько повышается во время сна [17]. При этом слюна играет важную роль в поддержании внутриротового pH на физиологически здоровом уровне. Установлено, что критическое значение для возникновения кариесе находится в диапазоне 5,5–5,7 (18), при этом при дальнейшем снижении pH начинается процесс разрушение эмали. На pH слюны может в значительной степени влиять характер питания (внешний фактор), а также внутренние факторы: наличие гастро-эзофагального рефлюкса [19], скорость потока и буферная способность слюны [20, 21].

Основной метод лечения заболевания – медикаментозный. Применяются лекарства действуют либо за счет снижения кислотности содержимого желудка, либо за счет уменьшения количества вырабатываемой кислоты. Основными препаратами являются блокаторы Н2-рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [19].

Полноценное и эффективное лечение вышеперечисленных состояний и предотвращение их осложнений требует постоянного отслеживания динамики болезни. По этой причине требуется современная технология мониторирования внутриротового pH в реальном времени.

Существующие на данный момент методы мониторирования pH являются косвенными аналогами методики измерения внутриротового pH. Применяемые методы при этом имеют ряд недостатков:

- инвазивность;
- отсутствие возможности длительного мониторирования;
- необходим опытный специалист;
- физический и эстетический дискомфорт для пациента (ношение зонда, специального оборудования, посещение процедур по установке и удалению оборудования);
- в ряде случаев необходимо привлечение специалистов смежных специальностей, использование дополнительного оборудования, потребность в стационарном наблюдении.

Следовательно, существует необходимость в разработке новых неинвазивных и простых в использовании методов скрининга и диагностики ГЭРБ, что в свою очередь позволит вовремя начать ранее лечение и предотвратить грозное осложнение заболевания – рак пищевода.

Держателем проблемы являются пациенты с уже диагностированной или подозреваемой ГЭРБ и другими заболеваниями, ведущими к снижению pH полости рта, к тому же государственные профильные лечебные учреждения и частные профильные клиники заинтересованы в применении новых простых и точных методах диагностики и скрининга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Проект «Оралсенсор» представляет собой научно-техническую разработку высокого уровня, которая может внести значительный вклад в сферу здравоохранения и стать основой для дальнейших научных исследований в данной области.

Мы видим свою миссию не только в создании инновационного медицинского устройства, но и в улучшении общественного здоровья. Наш проект напрямую воздействует на предотвращение рака пищевода, что спасет жизни и улучшит качество жизни людей. Мы также обеспечим доступ к высококачественному мониторингу, что делает медицинскую услугу более доступной для всех слоев населения. Наша социальная миссия заключается в улучшении жизни и здоровья людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // Consilium medicum. 2013. Том 15. No 8. С. 30-34.
2. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (учебно-методическое пособие). - М.: ВУНЦМЗ РФ, - 2000- 48 с.

3. Пасечников В.Д. Альгинат-антацидный комплекс в патогенетической терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Гастроэнтерология и гепатология. Русское издание 2013; том 6, номер 6, С.281
4. Циммерман Яков Саулович, Вологжанина Л.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы // Клиническая медицина. 2016. №7.
5. Peto R. The causes of cancer // ECCO. – 1999. – Vol. 446. – S125
6. Янкин А.В.. Рак пищевода от статистики к диагностике. Практическая онкология. 2003;4(2):61
7. Мерабишвили В.М.. Выживаемость онкологических больных. Выпуск 2. Часть 1. Под ред. Ю.А. Щербука. 2011. С. 37.
8. Стилиди ИС. Рак пищевода. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давы- дова. М. 2004. С. 26
9. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. World J Gastroenterol. 2013;19(34):5598-606
10. Kopic S, Geibel JP. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiol Rev. 2013;93:189–268.
11. Rodriguez S, Miner P, Robinson M, Greenwood B, Maton PN, Pappa K. Meal type affects heartburn severity. Dig Dis Sci. 1998;43:485–490.
12. Bartlett DW, Coward PY. Comparison of the erosive poten- tial of gastric juice and a carbonated drink in vitro. J Oral Rehabil. 2001;28:1045–1047.
13. Gudmundsson K, Kristleifsson G, Theodors A, Holbrook WP. Tooth erosion, gastroesophageal reflux, and salivary buffer capacity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995;79:185–189.
14. Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A. Dental erosion, gas- tro-oesophageal reflux disease and saliva: how are they related? J Dent. 2004;32:489–494.
15. Moazzez R, Anggiansah A, Bartlett DW. The association of acidic reflux above the upper oesophageal sphincter with palatal tooth wear. Caries Res. 2005;39:475–478.
16. Choi JE, Loke C, Waddell JN, Lyons KM, Kieser JA, Farella M. Continuous measurement of intra-oral pH and temperature: development, validation of an appliance and a pilot study. J Oral Rehabil. 2015;42:563–570.
17. Loke CWY. Wireless monitoring of intra-oral pH. (Thesis, Doc- tor of Clinical Dentistry). University of Otago, Dunedin; 2015.
18. Lussi A, Schlueter N, Rakhmatullina E, Ganss C. Dental erosion–an overview with emphasis on chemical and histopathological aspects. Caries Res. 2011;45:2–12.
19. Ranjitkar S, Kaidonis JA, Smales RJ. Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion. Int J Dent. 2012;479850.
20. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. Int Dent J. 2000;50:140–161.
21. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. J Dent. 2005;33:223–233.

ЛИЧНЫЙ ФАРМАЦЕВТ – О ЧЕМ ГОВОРЯТ ТВОИ СИМПТОМЫ

Организация: ФГБОУ ВО «Елецкий государственный университет имени И. А. Бунина»

Проектная команда: Пашкова В.В.[1]

1. Магистрант 1 курса медицинского факультета

ВВЕДЕНИЕ.

Не для кого не секрет, что в настоящее время большинство известных компаний, работа которых развёрнута совершенно в разных отраслях, динамично развиваются и расширяют свои клиентские базы, а значит и взаимодействие с клиентами. Стоит заметить, что при данных условиях предложение услуг клиентам и общение с ними носит массовый характер. При подобных условиях происходит загруженность обычного человека-сотрудника компании, а значит и понижается качество обслуживания. В таких случаях на помощи приходят виртуальные помощники, которые позволяют охватывать еще большую аудиторию в кротчайшие сроки. Одним из видов таких помощников и являются чат-боты.

Чат-боты и «живой» чат образуют системы мгновенных сообщений, которые позволяют напрямую предоставить пользователям ту информацию, которая им нужна. В последнее время популярность использования чат-ботов продолжает расти, они продолжают развиваться: в настоящее время чат-боты уже сильно отличаются от простых ранних ботов, возможности которых были очень ограничены.

Сегодня, получая преимущества использования технологий искусственного интеллекта, таких как нейронные сети и машинное обучение, которые все активнее применяется при разработке ботов, чат-боты становятся все более умными, эффективными и настраиваемыми.

В данном проекте работе рассмотрены иностранные аналоги ботов «Личный фармацевт», а также актуализация их в современном мире. Рассмотрены и представлены исследования особенностей применения чат-ботов и нейронных сетей, изучены возможности их использования при взаимодействии с клиентами от лица компании или бренда, а также исследованы особенности нескольких архитектур нейронных сетей. Решающих задачи прогнозирования последовательностей и применимых при разработке прототипа AI-чат-бота для поддержки клиентов фармацевтической компании, а также способов лечения некоторых заболеваний непосредственно и мгновенно. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ПРОЕКТА

Цель выполнения проекта: Создать более эффективную среду для быстрого и качественного лечения пациентов.

Задачи по проекту создать базу данных, отвечающую требованиям проекта, написать программу, реализующую данный проект.

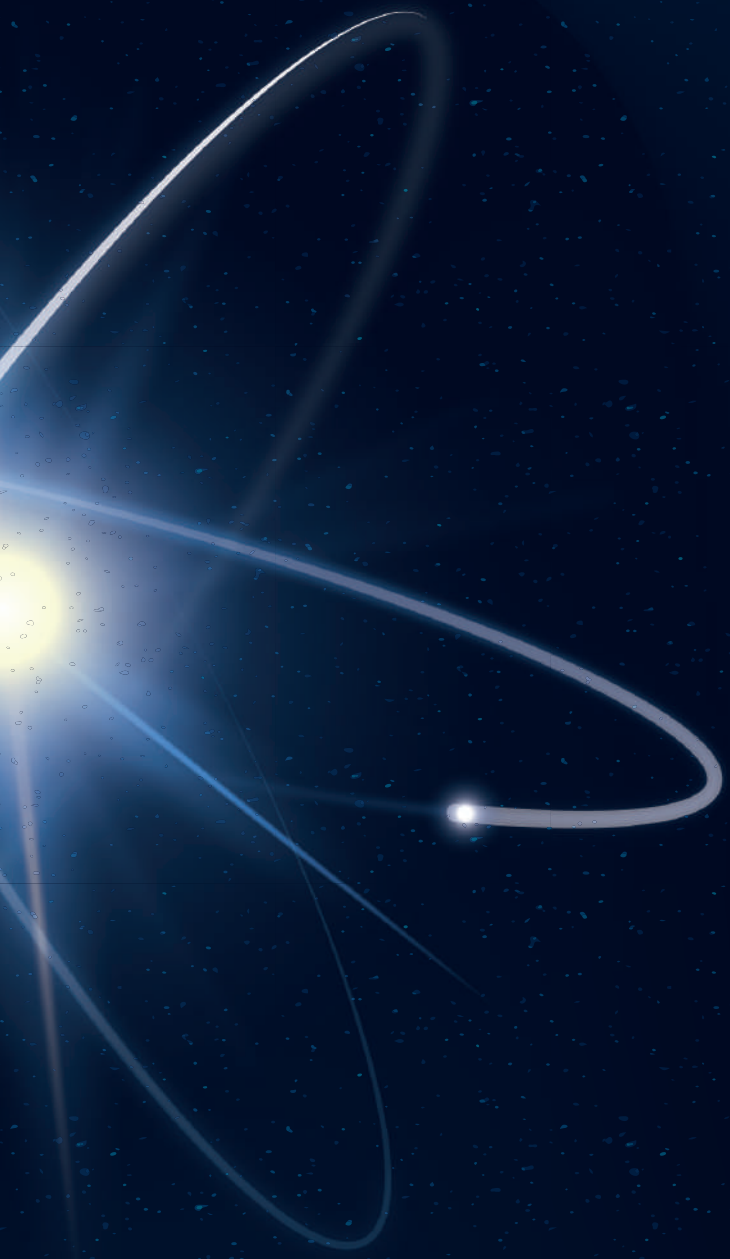
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью проекта являлось изучение особенностей конструирования и применения чат-ботов, реализация чат-бота на основе нейронной сети – достигнута.

В работе изучены особенности применения, проектирования и конструирования чат-ботов, рассмотрены различные подходы к их разработке, а также их свойства, преимущества, ограничения и влияние на процесс взаимодействия с клиентами от лица компании или бренда. Также в работе рассмотрены особенности и свойства нейронных сетей и их обучения, изучены задачи прогнозирования последовательностей и несколько архитектур нейронных сетей, решающих задачи данного типа. Практическая часть работы представлена прототипом AI-чат-бота для поддержки клиентов фармацевтической отрасли на платформе мессенджера Telegram, прототип чат-бота реализован на основе нейронной сети, реализующей концепцию быстро реагировать на запрос «симптом» и сразу отвечать на вопрос. Предложенный прототип AI-чат-бота реализован с помощью алгоритмов обмена сообщениями с пользователями через мессенджер Telegram, машинного обучения, преобразования данных в требуемый формат, а также работы с базой данных. Алгоритмы реализованы на языке программирования Python.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.

1. Статья // Бот (программа). URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Бот_(программа)#-Чат-боты (дата обращения 20. 01. 2020)
2. Статья // Виртуальный собеседник, программа-собеседник, чат-бот. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Виртуальный_собеседник (дата обращения 20. 01. 2020)
3. Статья // Что такое чат-боты и где они используются? URL: https://spark.ru/startup/oblakodom/blog/19766/chto-takoe-chat-boti-i-gde-oniispolzuyutsya (дата обращения 20. 01. 2020



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОНД
РАЗВИТИЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. В.П. ФИЛАТОВА

123022, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 6, эт. 15, оф. 1551

Телефон: +7 (499) 766-21-82
Эл. почта: official@fondfilatova.ru
www.fondfilatova.ru