

ISSN 0368-4814 (Print)
ISSN 2587-9359 (Online)

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN
MEDICAL JOURNAL

TOM
CI

3
2020



Казанский мед. ж., 2020, 101, 3, 321–480

kazanmedjournal.ru elibrary.ru

ООО «Эко-Вектор»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«Казанский медицинский журнал» — рецензируемое научно-практическое издание, предназначенное для специалистов, работающих в сфере клинической медицины и биомедицинской науки: практикующих врачей, сотрудников научно-исследовательских учреждений, преподавателей и студентов медицинских высших учебных заведений, ординаторов и аспирантов, интересующихся перспективными направлениями отечественной и зарубежной медицины.

Миссия журнала — знакомство читателей с достижениями отечественной и зарубежной биомедицинской науки, представление современных клинических рекомендаций, создание профессиональной площадки для научной дискуссии, обмена опытом и публикации результатов собственных исследований в области клинической и фундаментальной медицины.

Главный редактор — проф. А.У. Зиганшин (Казань)

Заместители главного редактора

Проф. Н.Р. Хасанов (Казань); проф. Ч.Х.В. Хойл (Линкольн, Великобритания)

Редакционная коллегия

Проф. В.Ю. Альбицкий (Москва); проф., акад. РАН Н.Х. Амиров (Казань); проф., акад. РАН С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург); проф. А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан); проф. Д. Бернсток (Мельбурн, Австралия); проф., чл.-корр. АН РТ С.В. Бойчук; проф. П.Д. Брежестовский (Марсель, Франция); проф. Ю.Т. Волков (Дублин, Ирландия); проф. акад. АН РТ А.С. Галявич (Казань); проф. Р.А. Гинниатуллин (Куопио, Финляндия); доц. А.Р. Госманов (Олбани, США); проф. Р.Р. Исламов (Казань); проф. чл.-корр. АН РТ А.П. Киясов (Казань); проф. Р.И. Литвинов (Филадельфия, США); проф. Ж. Массард (Страсбург, Франция); проф. И.Г. Мустафин (Казань); проф., чл.-корр. АН РТ А.С. Созинов (Казань); проф. Е.М. Тансей (Лондон, Великобритания); проф. И.Ф. Фаткуллин (Казань); проф. Л.М. Фатхутдинова (Казань); проф., акад. РАН Р.У. Хабриев (Москва); проф. чл.-корр. РАН Р.Ш. Хасанов (Казань); проф. В.В. Хуторянский (Рединг, Великобритания)

Редакция

Заведующая редакцией — Лилия Тимуровна Вагизова; научный редактор — проф. Марина Элисовна Гурылёва; литературный редактор — Ирина Вадимовна Кислицына; переводчик — Азат Исакович Габдрахманов; веб-редактор и компьютерная верстка — Айдар Илкамович Нагимов; бухгалтер — Бибинур Агъямовна Вагизова

VOLUME
101

Issued since 1901
Published bimonthly

KAZAN MEDICAL JOURNAL

No. 3
May–
June
2020

“Eco-Vector” LLC
KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Kazan Medical Journal is a peer-reviewed journal for clinicians and medical scientists, practicing physicians, researchers, teachers and students of medical schools, residents and PhD students interested in perspective trends in Russian and international medicine.

Missions of the Journal are to spread the achievements of Russian and international biomedical sciences, to present up-to-date clinical recommendations, to provide a platform for a scientific discussion, experience sharing and publication of original researches in clinical and fundamental medicine.

Editor-in-Chief — Prof. Ayrat U. Ziganshin (Kazan, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Prof. Niyaz R. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Charles H.V. Hoyle (Lincoln, UK)

Editorial board

Prof. Valeriy Yu. Al'bitskiy (Moscow, Russia); Prof. Nail Kh. Amirov (Kazan, Russia); Prof. Sergey F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia); Prof. Adil' B. Bakhshaliev (Baku, Azerbaijan); Prof. Petr D. Bregestovski (Marseille, France); Prof. Geoffrey Burnstock (Melbourne, Australia); Prof. Ildar F. Fatkullin (Kazan, Russia); Prof. Liliya M. Fatkhutdinova (Kazan, Russia); Prof. Albert S. Galyavich (Kazan, Russia); Prof. Rashid A. Giniatullin (Kuopio, Finland); Acc. Prof. Aidar R. Gosmanov (Albany, USA); Prof. Rustem R. Islamov (Kazan, Russia); Prof. Andrey P. Kiyasov (Kazan, Russia); Prof. Ramil U. Khabriev (Moscow, Russia); Prof. Rustem Sh. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Vitaliy V. Khutoryanskiy (Reading, UK); Prof. Rustem I. Litvinov (Philadelphia, USA); Prof. Gilbert Massard (Strasbourg, France); Prof. Il'shat G. Mustafin (Kazan, Russia); Prof. Alexey S. Sozinov (Kazan, Russia); Prof. Elizabeth M. Tansey (London, UK); Prof. Yuriy T. Volkov (Dublin, Ireland)

Editorial Office

Liliya T. Vagizova — Managing Editor; Marina E. Guryleva — Scientific Editor; Irina V. Kislitsyna — Copyediting and Proofreading; Azat I. Gabdrakhmanov — Translator; Aydar I. Nagimov — Web- and layout Editor; Bibinur A. Vagizova — Office Manager

Subscription is available at the editorial office.
Editorial office: 49 Butlerova ul., Kazan, Russia
Tel.: +7 843 236-77-15
E-mail: kazmedj@mail.ru
Website: kazanmedjournal.ru

Publisher: “ECO-vector” LLC

Publisher office: 3A Aptekarskiy pereulok, office 1H, Saint-Petersburg, 191186, Russia

ОГЛАВЛЕНИЕ

Теоретическая и клиническая медицина

Атакишизаде С.А. (г. Баку) Особенности резистентности к антибиотикам штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> , выделенных при внутрибольничных инфекциях	325
Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., Конышев Н.С., Сюзев К.Н., Исаева Г.Ш. (г. Казань) Профиль чувствительности к бактериофагам назофарингеальных условно-патогенных бактерий у детей-носителей <i>Streptococcus pneumoniae</i> с рекуррентными респираторными инфекциями	330
Лисовская С.А., Валиева Р.И., Шарифуллина А.А., Файзуллина Е.В., Хисматуллина И.М., Халдеева Е.В., Исаева Г.Ш. (г. Казань) Изучение способности к формированию биоплёнок клиническими штаммами <i>Candida albicans</i> при взаимодействии с экстрактом <i>Fusarium solani</i> в целях прогнозирования тяжести атопического дерматита	337
Сантарова Л.М., Когина Э.Н., Хасанишина Л.М., Галимов Ш.Н. (г. Уфа) Анализ мутации в генах BRCA1 и RCA2 у пациенток с раком молочной железы в эксперименте	342
Скибо Ю.В., Фатхуллина А.Р., Ибрагимов Б.Р., Абрамов С.Н., Исмагилова Р.Р., Биктагирова Э.М., Андрианова И.А., Максудова А.Н., Абрамова З.И. (г. Казань) Индукция апоптоза и аутофагии в Т-лимфоцитах пациентов с системной красной волчанкой	347
Пури-захидан С.В. (г. Баку) Клиническая и лабораторная оценка эффективности применения комбинации антибактериальных средств при лечении хронического генерализованного пародонтита	356
Гаджиев Д.Г. (г. Баку) Стоматологический статус профессиональных спортсменов	365

Обзоры

Ахметшин Р.Ф., Ризванов А.А., Булгар С.Н., Камалов З.Г., Гайнутдинова Р.Ф., Усов В.А. (г. Казань) Коронавирусная инфекция и офтальмология	371
Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. (г. Ростов-на-Дону) Ожирение у детей и подростков — проблема здравоохранения XXI века	381
Зубков А.Ю., Антонов Н.А. (г. Казань) Хронический бактериальный простатит, ассоциированный с андрогенным дефицитом	389

Социальная гигиена и организация здравоохранения

Абрамов А.Ю., Голощапов-Аксёнов Р.С., Кича Д.И., Рукодайн О.В. (г. Москва) Организационно-технологический алгоритм первичной специализированной медико-санитарной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях	394
Александрова Э.Г., Абакумова Т.Р., Евстигнеев С.В., Титаренко А.Ф., Хазиахметова В.Н., Зиганшина Л.Е. (г. Казань, г. Пенза) Программа мониторинга и обучения использованию лекарств в многопрофильном учреждении здравоохранения: влияние на использование антибиотиков	403
Моисеева К.Е., Берёзкина Е.Н., Кириленко В.В. (г. Санкт-Петербург) Результаты субъективной оценки родителями новорождённых и врачами-неонатологами организации стационарной неонатологической помощи	412
Таштанбекова Ч.Б., Чуенкова Е.А., Евстратов А.А., Зиганшина Л.Е. (г. Казань) Управление болью при кесаревом сечении: использование и стоимость анестетиков и анальгетиков	418

Клинические наблюдения

Вахитов Х.М., Махмутова А.Г., Зиятдинова Л.М., Поспелов М.С. (г. Казань) Герпетиформная экзема Капоши у ребёнка первого года жизни	426
--	-----

CONTENT

Theoretical and clinical medicine

Atakishizade S.A. (Baku) Peculiarities of antibiotic resistance of <i>Staphylococcus aureus</i> strains isolated from nosocomial infections	325
Bayazitova L.T., Tupkina O.F., Chazova T.A., Konyshv N.S., Syuzev K.N., Isaeva G.Sh. (Kazan) Phage sensitivity profiles of a nasopharyngeal opportunistic pathogen in <i>Streptococcus pneumoniae</i> carrier children with recurrent respiratory infections	330
Lisovskaya S.A., Valieva R.I., Sharifullina A.A., Fayzullina E.V., Khismatullina I.M., Khaldeeva E.V., Isaeva G.Sh. (Kazan) Studying of biofilm formation by clinical strains of <i>Candida albicans</i> in interaction with <i>Fusarium solani</i> to predict the severity of atopic dermatitis	337
Saptarova M.L., Cogina N.E., Khasanshina L.M., Galimov N.Sh. (Ufa) Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer patients in an experiment	342
Skibo Y.V., Fathullina A.R., Ibragimov B.R., Abramov S.N., Ismagilova R.R., Biktagirowa E.M., Andrianova I.A., Maksudova A.N., Abramova Z.I. (Kazan) Induction of apoptosis and autophagy in T-lymphocytes of patients with Systemic Lupus Erythematosus	347
Puri-Zahidan S.V. (Baku) Clinical and laboratory assessment of the application efficacy of antibacterial combinations in the treatment of chronic generalized periodontitis	356
Hajiyeve J.G. (Baku) Dental status of professional athletes	365

Reviews

Akhmetshin R.F., Rizvanov A.A., Bulgar S.N., Kamalov Z.G., Gainutdinova R.F., Usov V.A. (Kazan) Coronavirus infection and ophthalmology	371
Bocharova O.V., Teplyakova E.D. (Rostov-on-Don) Children and adolescents' obesity is the 21st century health problem	381
Zubkov A.Yu., Antonov N.A. (Kazan) Chronic bacterial prostatitis associated with androgen deficiency	389

Social hygiene and healthcare management

Abramov A.Yu., Goloshchapov-Aksenov R.S., Kicha D.I., Rukodayny O.V. (Moscow) Organizational and technological algorithm of primary specialized health care at cardiovascular diseases	394
Aleksandrova E.G., Abakumova T.R., Evstigneev E.V., Titarenko A.F., Khaziakhmetova V.N., Ziganshina L.E. (Kazan) Multidisciplinary health care monitoring and training program: impact on antibiotic use	403
Moiseeva K.E., Berezkina E.N., Kirilenko V.V. (Saint Petersburg) The results of a subjective assessment of the organization of inpatient care for newborn parents and neonatologists	412
Tashtanbekova C.B., Chuenkova E.A., Evstratov A.A., Ziganshina L.E. (Kazan) Use and costs of pain management in cesarian section	418

Clinical observations

Vahitov H.M., Makhmutova A.G., Ziyatdinova L.M., Pospelov M.S. (Kazan) Eczema herpeticum in a child in the first year of life: a clinical case report	426
---	-----

Файзуллина Е.В., Юсупова З.Т., Хисматулина И.М., Зинатулина Г.М. (г. Казань, г. Москва) Трудности диагно- стики красного плоского лишая: как избежать врачебной ошибки	431	Fayzullina E.V., Yusupova T.Z., Khismatulina I.M., Zina- tulina M. G. (Kazan, Moscow) Diagnostic difficulties of lichen planus: how to avoid medical error	431
---	-----	--	-----

Обмен клиническим опытом

Clinical experiences

Валеев М.В., Тимербулатов Ш.В. (г. Уфа, г. Белорецк) Факторы риска рецидива язвенного кровотечения	435	Valeev M.V., Timerbulatov Sh.V. (Ufa, Beloretsk) Risk fac- tors for rebleeding in patients with peptic ulcer bleeding	435
Брежнев Д.Г., Хвостовой В.В., Фролова О.Г., Моска- лёв А.С., Махова О.Ю. (г. Курск) Опыт использования ла- пароскопически-ассистированного метода стомирования у пациентов с колоректальным раком	441	Brezhnev D.G., Khvostovoi V.V., Frolova O.G., Moska- lev A.S., Makhova O.Yu. (Kursk) Experience of the laparo- scopic-assisted stoma creation use in patients with colorectal cancer	441
Сайфутдинов И.М., Славин Л.Е., Хайруллин Р.Н., Му- хьямов М.Н., Зимагулов Р.Т., Иванов А.И., Панасюк М.В., Сайфутдинова Д.И., Иванов И.А. (г. Казань) Первый опыт одно- и двухэтапной эндоскопической подслизистой дис- секции в лечении колоректальных образований	446	Sayfudinov I.M., Slavin L.E., Khayrullin R.N., Mukharya- mov M.N., Ivanov A.I., Zimagulov R.T., Panasyuk M.V., Sayfut- dinova D.I., Ivanov I.A. (Kazan) First experience of one and two-step endoscopic submucosal dissection of colorectal neo- plasms	446

История медицины

History of medicine

Шер С.А., Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. (г. Москва) Детская инфекционная заболеваемость в СССР в годы Второй мировой войны	452	Sher S.A., Albitskiy V.Yu., Baranov A.A. (Moscow) Child Infectious Morbidity in the USSR during the World War II	452
Николаева И.В., Загидуллина А.И., Гилмуллина Ф.С., Галеева Н.В., Созинова Ю.М. (г. Казань) К 90-летию юбилею Василия Яковлевича Давыдова — врача, учёного, педагога	459	Nikolaeva I.V., Zagidullina A.I., Gilmullina F.S., Gale- eva N.V., Sozinova J.M. (Moscow) For the 90th anniversary of Davydov Vasily Yakovlevich — doctor, scientist, teacher	459
Исаева Г.Ш., Стрёмухова М.В., Базиков И.А., Кар- ташев И.В., Карташев А.В. (г. Казань, г. Ставрополь) Гордость Казанской школы микробиологов — профессор Рудольф Робертович Гельтцер и его ученики (к 130-летию со дня рождения)	463	Isaeva Sh.G., Stremoukhova V.M., Bazikov A.I., Karta- shev V.I., Kartashev A.V. (Kazan, Stavropol) The pride of the Kazan school of microbiology is Professor Rudolf Robertovich Geltzer and his students (on the 130th anniversary)	463

Некролог

Obituary

Профессор Всеволод Васильевич Талантов	472	Professor Vsevolod Vasilievich Talantov	472
--	-----	---	-----

Резюме Кокрейновских обзоров

Cochrane Review Summaries

Коронавирус (COVID-19): доказательства, касающиеся интенсивной терапии	473	Coronavirus (COVID-19): evidence relevant to critical care	473
Высокопоточные носовые канюли для поддержания дыхания у взрослых реанимационных пациентов	473	High-flow nasal cannulae for breathing support in adult in- tensive care patients	473
Использование кроватей с поднятым головным концом в сравнении с плоскими кроватями для предотвращения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) у взрос- лых, нуждающихся в механической вентиляции лёгких	474	Head bed elevation versus flat bed for preventing ventila- tor-associated pneumonia (VAP) in adults requiring mechan- ical ventilation	474
Положение на животе (лицом вниз) при искусственной вентиляции лёгких у взрослых при острой дыхательной недостаточности	475	Prone (face-down) position for mechanical ventilation of adults with acute respiratory failure	475
Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) для критически больных взрослых	476	Extracorporeal (external to the body) membrane oxyge- nation (ECMO) for critically ill adults	476
Различные методы искусственной вентиляции (с кон- тролируемым давлением в сравнении с контролируемым объёмом) у людей с острой дыхательной недостаточно- стью вследствие повреждения лёгких	477	Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS)	477
Высокие и низкие уровни положительного давления в конце выдоха у пациентов с острым повреждением лёг- ких и острым респираторным дистресс-синдромом	478	High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome	478
Использование качественных данных для выявления факторов, влияющих на использование медицинскими работниками отделения интенсивной терапии руководств по выведению взрослых и детей из режима искусственной вентиляции лёгких	478	Factors that impact on the use of mechanical ventilation weaning protocols in critically ill adults and children: a quali- tative evidence-synthesis	478
Исправление ошибок	480	Correction	480

Особенности резистентности к антибиотикам штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных при внутрибольничных инфекциях

Садраддин Абдулла оглы Атакишизаде*

Азербайджанский медицинский университет,
г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Изучение особенностей устойчивости к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных при внутрибольничных инфекциях (пневмонии, инфекции области хирургического вмешательства и сепсисе) в многопрофильной хирургической клинике.

Методы. Было проведено микробиологическое исследование мокроты 41 пациента с симптомами пневмонии, материалов (содержимого раны, дренажа и абсцесса), полученных от 40 больных с инфекциями области хирургического вмешательства, крови 46 пациентов с признаками сепсиса. Полученные культуры были идентифицированы общепринятыми методами (включая морфологические, культуральные, биохимические и т.д.). Чувствительность к метициллину определяли методом диск-диффузии, выявляя штаммы *S. aureus*, устойчивые к метициллину. Индуцибельную резистентность к клиндамицину у штаммов *S. aureus* определяли фенотипическим тестом (D-тестом).

Результаты. Среди штаммов *S. aureus* метициллин-резистентные обнаружены в 14,3% случаев (в 2 из 14) при инфекциях области хирургического вмешательства, в 27,3% (в 3 из 11) образцов мокроты пациентов с признаками пневмонии и в 50,0% случаев (в 7 из 14) при исследовании крови пациентов с сепсисом. Частота индуцибельной резистентности к клиндамицину у выделенных штаммов *S. aureus* при инфекциях области хирургического вмешательства (2 из 14 случаев, 14,3%) и пневмонии (2 из 11 случаев, 18,2%) мало отличалась от частоты устойчивости к метициллину ($p > 0,05$), а при септических инфекциях была ниже — 7,1% против 50,0% ($p = 0,0328$).

Вывод. Среди штаммов *S. aureus*, выделенных при внутрибольничных инфекциях, частота метициллин-резистентных штаммов не зависит от клинической формы госпитальной инфекции; а частота индуцибельной резистентности к клиндамицину при септических инфекциях ниже, чем устойчивости к метициллину.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекции, *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), индуцибельная резистентность к клиндамицину (ICR).

Для цитирования: Атакишизаде С.А. Особенности резистентности к антибиотикам штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных при внутрибольничных инфекциях. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 325–329. DOI: 10.17816/KMJ2020-325.

Peculiarities of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* strains isolated from nosocomial infections

S.A. Atakishizade

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To study of the antibiotic resistance of *S. aureus* strains isolated from nosocomial infections (pneumonia, surgical site infections and sepsis) in a multidisciplinary surgical clinic.

Methods. Microbiological testing of sputum in 41 patients with pneumonia, of samples (wound, abscess, drainage) obtained from 40 patients with surgical site infections (SSI) and of blood from 46 patients with signs of sepsis was performed. The obtaining cultures were identified by conventional methods (including morphological, cultural, biochemical features, etc.). Disc diffusion method was used to detect methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) strains. Inducible clindamycin resistance (ICR) of *S. aureus* strains was determined by double disk approximation test (D-test).

Results. Methicillin-resistant *S. aureus* was found in 14.3% (2 of 14) of the patients with surgical site infections, in the sputum 27.3% (3 of 11) of the patients with pneumonia, and in the blood 50.0% (7 of 14) of the patients with sepsis ($p > 0.05$). The rate of inducible clindamycin resistance of isolated *S. aureus* strains in patients with surgical site infections (2 of 14 cases, 14.3%) and with pneumonia (2 of 11 cases, 18.2%) did not statistically significant difference with the rate of methicillin resistance ($p > 0.05$). However the rate was significantly lower septic infections — 7.1% and 50.0% respectively ($p = 0.0328$).

Conclusion. Among *S. aureus* strains isolated from nosocomial infections, the rate of methicillin-resistant *S. aureus* had not depended on the type of nosocomial infection; the rate of inducible clindamycin resistance in septic infections was lower than resistance to methicillin.

Keywords: nosocomial infections, *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), inducible clindamycin resistance (ICR).

For citation: Atakishizade S.A. Peculiarities of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* strains isolated from nosocomial infections. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 325–329. DOI: 10.17816/KMJ2020-325.

Актуальность. *Staphylococcus aureus*, будучи наиболее широко распространённым среди всех известных видов стафилококков, играет важную роль в развитии различных патологических состояний человека. Проникая практически во все органы и системы организма, *S. aureus* преимущественно вызывает гнойно-воспалительные процессы. Обитая на коже и слизистых оболочках, эти бактерии способны вызывать не только местные, но также и системные инфекции (например, сепсис). Это связано с наличием у *S. aureus* многочисленных факторов патогенности — клеточных компонентов, вызывающих воспалительную реакцию, токсинов, повреждающих ткани, и агрессивных ферментов, способствующих распространению возбудителя и ограждающих его от действия факторов защиты организма. В последнее время возросла роль этой бактерии в развитии внутрибольничных инфекций (ВБИ) [1–3].

По чувствительности к метициллину *S. aureus* подразделяют на две группы: чувствительные к метициллину (MSSA — от англ. methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) и устойчивые к метициллину (MRSA — от англ. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) штаммы. В основном ВБИ вызывают бактерии последней группы. Известно, что устойчивость к метициллину связана с изменениями в структуре пенициллин-связывающего белка (фермента транспептидазы) в штаммах *S. aureus*. Так, в отличие от природных штаммов, в штаммах MRSA вместо пенициллин-связывающего белка (PBP1) происходит синтез PBP2, который имеет слабое сродство к пенициллинам. Синтез PBP2 кодируется геном *MecA* [4, 5].

Резистентность стафилококков к макролидам и линкозамидам также имеет клиническое значение. Устойчивость стафилококков к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В (MLSB-резистентность) может быть конститу-

тивной и индуцибельной. Эритромицин — антибиотик из группы макролидов, а клиндамицин — из группы линкозамидов. Антибиотики, присоединяясь к 50s-субъединице рибосом в бактериальной клетке, нарушают синтез белка, таким образом оказывая противомикробное действие.

Область рибосомы (рибосомная рибонуклеиновая кислота), которая связывается с антибиотиком, метилируется, и из-за неспособности антибиотика взаимодействовать с этой областью он остаётся неактивным. При конститутивной резистентности вследствие наличия постоянной метилированной области рибосомы возникает устойчивость к клиндамицину и эритромицину. Эта устойчивость обеспечивается геном *erm* в бактериальном геноме. Если MLSB-резистентность вызвана индуцирующим фактором (эритромицин является эффективным фактором индукции устойчивости типа MLSB), то развивается индуцибельная резистентность. Несмотря на наличие устойчивости изолятов к эритромицину, в тестах *in vitro* они проявляют чувствительность к клиндамицину. Однако при стафилококковых инфекциях, особенно вызванных MRSA, лечение клиндамицином оказывается безуспешным, хотя *in vitro* эти штаммы проявляют чувствительность к клиндамицину. Причина отсутствия эффекта от лечения связана с наличием у стафилококка индуцибельной резистентности к клиндамицину (ICR — от англ. inducible clindamycin resistance) [6, 7].

Цель. Изучение особенностей резистентности к антибиотикам у штаммов *S. aureus*, выделенных при ВБИ [пневмонии, инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) и сепсисе] у больных, находившихся в учебно-хирургической клинике Азербайджанского медицинского университета в 2014–2018 гг.

Материал и методы исследования. Было проведено микробиологическое исследование

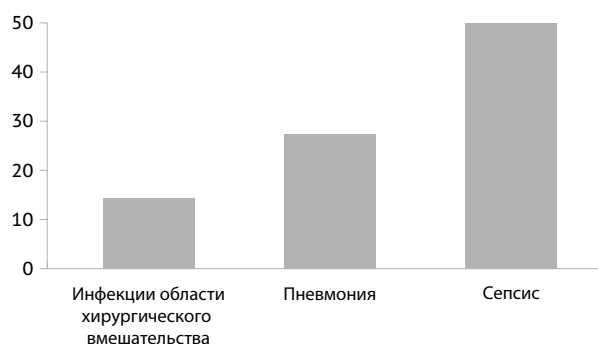


Рис. 1. Частота штаммов, устойчивых к метициллину, среди всех штаммов *S. aureus* при различных клинических формах внутрибольничных инфекций (по оси ординат указано количество штаммов в процентах), $p > 0,05$

мокроты, взятой у 41 больного с симптомами пневмонии. Для исследования использовали утреннюю мокроту. У 40 пациентов с ИОХВ, возникшей после хирургического вмешательства, было проведено микробиологическое исследование полученных материалов (содержимого раны, дренажа и абсцесса). Содержимое дренажа получали после обработки дренажной трубки антисептическим раствором, а содержимое абсцесса — путём пункции стерильным шприцем. Образцы инкубировали в течение 2 дней после посева на различных питательных средах — агаре Мюллера–Хинтона, кровяном агаре, среде Эндо или ЕМВ-агаре, среде Сабу-ро. Полученные культуры были идентифицированы с использованием общепринятых методов (с учётом морфологических, культуральных, биохимических и других свойств).

Было проведено микробиологическое исследование крови 46 пациентов с симптомами сепсиса. Для исследования кровь немедленно добавляли в жидкую питательную среду (мясной пептонный бульон), взятую в объёме, 10-кратно превышающем объём исследуемой крови, и инкубировали в течение максимум 10 дней при 37 °С. Образцы проверяли ежедневно. При появлении мутности бульона пересеивали его на вышеуказанные питательные среды, инкубировали в течение 2 дней, после чего полученные культуры идентифицировали общепринятыми методами.

При определении штаммов MRSA использовали стандартный метод диск-диффузии на агаре с определением чувствительности *S. aureus* к метициллину. Штаммы *S. aureus*, устойчивые к метициллину, оценивали как MRSA [5]. ICR у штаммов *S. aureus* определяли фенотипическим тестом (D-тестом) с использованием двух дисков [7]. Для этого на поверхность агара Мюллера–Хинтона с инокулированным ис-



Рис. 2. Спектр штаммов, устойчивых к метициллину, выделенных при различных клинических формах внутрибольничных инфекций

следуемым штаммом *S. aureus* были помещены 2-микрограммовый диск с клиндамицином и на расстоянии 15 мм от него 15-микрограммовый диск с эритромицином. Результат оценивали после 1-дневной инкубации в термостате при 37 °С. При наличии ICR у штаммов *S. aureus* стерильная зона вокруг диска с клиндамицином на стороне диска с эритромицином ограничивается, и появляется стерильная зона в форме буквы D.

Статистическую значимость различий между долями определяли по точному методу Фишера [8] с помощью on-line калькулятора (<https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/default2.aspx>).

Результаты. Частота *S. aureus* при различных клинических формах ВБИ существенно не варьировала. *S. aureus* был одним из основных этиологических факторов пневмонии, ИОХВ и сепсиса. Так, у 14 (35%) из 40 пациентов с ИОХВ, у 14 (30,4%) из 46 пациентов с признаками сепсиса и у 11 (26,8%) из 41 пациента с пневмонией обнаружили *S. aureus*.

В зависимости от источника выделенные штаммы *S. aureus* также существенно не различались по частоте устойчивости к метициллину. При ИОХВ штамм MRSA был обнаружен относительно редко: только 2 (14,3%) из полученных 14 штаммов *S. aureus* были дифференцированы как MRSA. Среди штаммов *S. aureus*, выделенных из мокроты пациентов с симптомами пневмонии, MRSA также выявляли относительно редко: только 3 (27,3%) из 11 штаммов. MRSA чаще встречался среди штаммов *S. aureus*, выделенных из крови пациентов с симптомами сепсиса: 7 (50%) из 14 штаммов (рис. 1).

Таким образом, всего 12 штаммов MRSA было получено при пневмонии, ИОХВ и сепсисе. Спектр штаммов MRSA, выделенных при отдельных клинических формах ВБИ, показан на рис. 2.

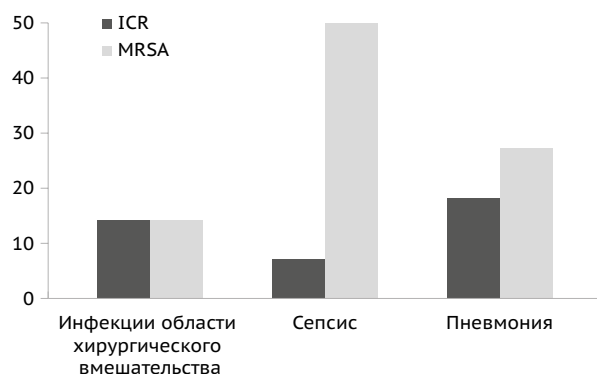


Рис. 3. Особенности индуцибельной резистентности к клиндамицину (ICR) у штаммов *Staphylococcus aureus* (по оси ординат указана доля штаммов в процентах); MRSA — метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*

Резюмируя вышеприведённые результаты, можно отметить, что штаммы *S. aureus* в зависимости от источника получения существенно не различались по их чувствительности и устойчивости к антибиотикам и противомикробным препаратам. Среди штаммов *S. aureus*, выделенных при ИОХВ, штаммы MRSA обнаружены в 14,3% случаев, среди штаммов *S. aureus*, выделенных при пневмонии, — в 27,3%, а среди штаммов *S. aureus*, полученных из крови во время сепсиса, — в 50,0% случаев (по сравнению со штаммами *S. aureus*, полученными при ИОХВ и при пневмонии, $p > 0,05$). Таким образом, резистентность к метициллину у штаммов *S. aureus*, выделенных при ИОХВ и пневмонии, встречалась реже, чем при сепсисе. В то же время устойчивость к метициллину чаще встречалась у штаммов *S. aureus*, полученных из крови пациентов с симптомами сепсиса.

Среди 14 штаммов *S. aureus*, выделенных при ИОХВ, была обнаружена ICR у 2 (14,3%) штаммов ($p > 0,05$ относительно MRSA), а также у 2 (18,2%) из 11 штаммов *S. aureus*, выделенных из мокроты больных с симптомами пневмонии ($p > 0,05$ относительно MRSA). Из 14 штаммов *S. aureus*, выделенных из крови пациентов с сепсисом, лишь в 1 (7,1%) случае выявлена ICR ($p = 0,0328$ относительно MRSA; рис. 3).

Таким образом, при исследовании особенностей ICR у штаммов *S. aureus*, полученных при различных клинических формах ВБИ, существенных различий в частоте не выявлено. Так, только у 2 (18,2%) из 11 штаммов *S. aureus*, выделенных при пневмонии, у 2 (14,3%) из 14 штаммов, полученных при ИОХВ, и у 1 (7,1%) из 14 штаммов, выделенных из крови при сепсисе, была обнаружена ICR ($p > 0,05$).

Обсуждение. Как было отмечено, в нашем исследовании частота *S. aureus* при разных ВБИ была различной. В зависимости от источника полученные штаммы *S. aureus* различались по особенностям их устойчивости к метициллину. Среди штаммов *S. aureus*, полученных при ИОХВ, MRSA обнаружен в 14,3% случаев, среди штаммов *S. aureus*, выделенных при пневмонии, — в 27,3% случаев, среди штаммов *S. aureus*, полученных из крови при сепсисе, — в 50,0%. Таким образом, резистентность к метициллину у штаммов *S. aureus*, выделенных при ИОХВ и пневмонии, встречалась реже. Устойчивость к метициллину у штаммов *S. aureus*, выделенных из крови пациентов с симптомами сепсиса, присутствовала чаще.

Согласно литературным данным [9–11], устойчивость к метициллину у штаммов *S. aureus*, являющихся основной причиной ВБИ, колеблется в различных пределах. Из 732 штаммов микроорганизмов, выделенных при ИОХВ, 28,3% *S. aureus* было чувствительно к метициллину, а 14,6% составляли MRSA [9]. При изучении 702 штаммов микроорганизмов, выделенных при ИОХВ, выявлено, что *S. aureus* был основным возбудителем (20,4%), а штамм MRSA среди всех штаммов *S. aureus* встречался в 72,0% случаев [10]. Среди септических ВБИ и бактериемий количество бактериемий, вызванных штаммами MRSA, до 2005 г. ежегодно увеличивалось на 7,6%, а количество бактериемий, вызванных штаммами MSSA, увеличивалось на 3,4% в год [11]. В этих исследованиях частоту выявления *S. aureus*, включая штаммы MRSA, можно сравнить с результатами нашего исследования.

Будучи чувствительными к антибиотикам, не относящимся к β -лактамам, штаммы MRSA обычно не чувствительны к антибиотикам из группы макролидов. По этой причине также были проанализированы особенности ICR у штаммов *S. aureus*, выделенных при ВБИ. У выделенных штаммов *S. aureus* ICR присутствовала редко: у 2 (14,3%) из 14 штаммов, выделенных при ИОХВ, у 1 (7,1%) из 14, полученных при сепсисе, и у 2 (18,2%) из 11 штаммов, полученных из мокроты больных с симптомами пневмонии.

Согласно литературным данным, в настоящее время привлекают внимание исследования, направленные на сравнение устойчивости к метициллину и ICR у штаммов *S. aureus* [12, 13]. У 190 штаммов *S. aureus* особенности ICR были исследованы с помощью D-теста, а также была определена устойчивость к метициллину методом диск-

диффузии Кирби Бауэра с использованием антибиотиков оксациллина (1 мкг) и цефокситина (30 мкг). 20 (10%) изолятов имели ICR, 18 (9%) — конститутивную резистентность, а 16 (8%) изолятов были MSSA. Конститутивная и индуцибельная резистентность у штаммов MRSA встречалась чаще, чем у штаммов MSSA (20%, 16% и 6%, 6% соответственно) [12].

В другом исследовании [12] изучали особенности ICR у штаммов *S. aureus*, выделенных при ВБИ и внебольничных инфекциях. Из 402 изолятов *S. aureus* 52% имело ICR. У 50% штаммов MRSA и 60% штаммов MSSA была выявлена ICR. Среди штаммов *S. aureus*, выделенных при внебольничных инфекциях, ICR обнаруживали относительно редко по сравнению с больничными штаммами (33 и 55% соответственно).

Таким образом, было установлено, что среди штаммов *S. aureus*, выделенных при ВБИ, частота MRSA существенно не различается в зависимости от клинической формы госпитальной инфекции. Частота MRSA среди штаммов *S. aureus* при септических инфекциях выше (50,0%), чем при ИОХВ (14,3%) и пневмонии (27,3%) ($p > 0,05$). Частота ICR у выделенных штаммов *S. aureus* при ИОХВ (14,3%) и пневмонии (18,2%) также не отличались от частоты MRSA ($p > 0,05$), а при септических инфекциях ICR встречалась реже, чем MRSA (соответственно 7,1 и 50,0%, $p = 0,0328$).

Таким образом, изучение особенности резистентности к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных при ВБИ, представляет несомненный интерес и требует дальнейших углублённых исследований.

ВЫВОДЫ

1. Среди штаммов *S. aureus*, выделенных при внутрибольничных инфекциях, частота метициллин-резистентных штаммов не зависит от клинической формы госпитальной инфекции.

2. Частота индуцибельной резистентности к клиндамицину при септических инфекциях ниже, чем устойчивости к метициллину.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kang J., Sickbert-Bennett E.E., Brown V.M. et al. Relative frequency of health care-associated pathogens by infection site at a university hospital from 1980 to 2008. *Am. J. Infect. Control.* 2012; 40 (5): 416–420. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.06.013.
2. Li J., Yu L., Yang J. et al. Species distribution of pathogens and prognostic factors for catheter-related bloodstream infections in intensive care unit. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015; 95 (9): 659–662. PMID: 25976045.
3. Shahane V., Bhawal S., Lele U. Surgical site infections: A one year prospective study in a tertiary care center. *Int. J. Health Sci.* 2012; 6 (1): 79–84. DOI: 10.12816/0005976.
4. Gould I.M., Reilly J., Bunyan D., Walker A. Costs of healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its control. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (12): 1721–1728. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03365.x.
5. Priya Datta, Neelam Gulati, Nidhi Singla et al. Evaluation of various methods for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and susceptibility patterns. *J. Med. Microbiol.* 2011; 60: 1613–1616. DOI: 10.1099/jmm.0.032219-0.
6. Prabhu K., Rao S., Rao V. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. *J. Lab. Phys.* 2011; 3 (1): 25–27. DOI: 10.4103/0974-2727.78558.
7. Lewis J.S., Jorgensen J.H. Inducible clindamycin resistance in staphylococci: Should clinicians and microbiologists be concerned? *Oxford J. M. Health Clin. Infect. Dis.* 2006; 40 (2): 280–285. DOI: 10.1086/426894.
8. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*. Ленинград: Медицина. 1978; 296 с. [Gubler E.V. *Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov*. (Computational methods for the analysis and recognition of pathological processes.) Leningrad: Meditsina. 1978; 296 p. (In Russ.)]
9. Si D., Rajmohan M., Lakhan P. et al. Surgical site infections following coronary artery bypass graft procedures: 10 years of surveillance data. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 318. DOI: 10.1186/1471-2334-14-318.
10. Takesue Y., Watanabe A., Hanaki H. et al. Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18 (6): 816–826. DOI: 10.1007/s10156-012-0509-1.
11. De Kraker M.E., Jarlier V., Monen J.C. et al. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19 (9): 860–868. DOI: 10.1111/1469-0691.12028.
12. Kavitha Prabhu, Sunil Rao, Venkatakrishna Rao. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. *J. Lab. Physicians.* 2011; 3 (1): 25–27. DOI: 10.4103/0974-2727.78558.
13. Patel M., Waites K.B., Moser S.A. Prevalence of inducible clindamycin resistance among community and hospital-associated *Staphylococcus aureus* isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44 (7): 2481–2484. DOI: 10.1128/JCM.02582-05.

Профиль чувствительности к бактериофагам назофарингеальных условно-патогенных бактерий у детей-носителей *Streptococcus pneumoniae* с рекуррентными респираторными инфекциями

Ли́ра Табри́совна Бая́зитова^{1,2*}, О́льга Фели́ксовна Тю́пкина¹,
Та́тьяна Алекса́ндровна Ча́зова¹, Ни́кита Серге́евич Ко́нышев²,
Ки́рилл Никола́евич Сю́зев², Гу́зель Шавха́товна Иса́ева^{1,2}

¹Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Изучение микробиоты и оценка профиля чувствительности к антибиотикам и бактериофагам условно-патогенной микрофлоры носоглотки у детей-носителей *Streptococcus pneumoniae* с рекуррентными респираторными инфекциями.

Методы. Проведено исследование микрофлоры носоглотки 182 детей с пневмококковым носительством, обратившихся за помощью в Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии. Идентификацию микроорганизмов, оценку чувствительности к антимикробным препаратам и бактериофагам проводили согласно нормативной документации. Выделенные культуры подтверждали с помощью масс-спектрометрии. Для определения титра бактериофага в единице объема использовали метод Грация.

Результаты. Пневмококк-ассоциированные таксоны носоглотки представлены *Staphylococcus spp.*, *Moraxella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Klebsiella spp.* и *Candida spp.* Профиль антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae*: устойчивостью к оксациллину обладали 20,7%, к эритромицину — 45,9%, к клиндамицину — 20%, к ко-тримоксазолу (сульфаметоксазолу + триметоприму) — 18,4% изолятов соответственно. Мультирезистентность (резистентность к трём и более антибиотикам) обнаружена у 19,6% изолятов. Доля чувствительных к бактериофагам *S. pneumoniae*: 97,2% изолятов — к стрептококковому бактериофагу, 75% штаммов — к пиобактериофагу. Все антибиотикорезистентные штаммы были чувствительны к стрептококковому бактериофагу. Титр клебсиеллёзного бактериофага по Грация в отношении *K. pneumoniae* варьировал от 9×10^{-6} до 5×10^{-5} бляшкообразующих единиц/мл. Результаты ранжирования антистафилококковой активности химиопрепаратов по мере снижения эффективности: фузидиевая кислота > мупироцин > хлорамфеникол > ципрофлоксацин > эритромицин.

Вывод. Микробиоценоз носоглотки детей-носителей пневмококков представлен вариабельной полимикробной ассоциацией, носоглоточные штаммы эффективно лизируются бактериофагами; моно- и поливалентные бактериофаги можно применять в качестве альтернативы антибактериальному лечению у детей-носителей *Streptococcus pneumoniae* с рекуррентными респираторными инфекциями.

Ключевые слова: микробиоценоз, пневмококковое носительство, рекуррентные респираторные инфекции, антибиотикорезистентность, бактериофаги.

Для цитирования: Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А. и др. Профиль чувствительности к бактериофагам назофарингеальных условно-патогенных бактерий у детей-носителей *Streptococcus pneumoniae* с рекуррентными респираторными инфекциями *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 330–336. DOI: 10.17816/KMJ2020-330.

Phage sensitivity profiles of a nasopharyngeal opportunistic pathogen in *Streptococcus pneumoniae* carrier children with recurrent respiratory infections

L.T. Bayazitova^{1,2}, O.F. Tupkina¹, T.A. Chazova¹, N.S. Konyshchev², K.N. Syuzev², G.Sh. Isaeva^{1,2}

¹Kazan Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To study the nature of microbiota and estimating the susceptibility to antibiotics and bacteriophages of conditionally pathogenic microflora of the nasopharynx in children-pneumococcal carriers with recurrent respiratory infections.

Methods. Researching microflora was conducted in 182 pneumococcal carriers receiving help in Kazan Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Microbial identification, testing of susceptibility to antibiotics and bacteriophages was carried out following the regulatory documentation. Bacterial isolates were confirmed by mass spectrometry. The phage titer was determined by the method of agar layers according to Grazia.

Results. Nasopharyngeal *S. pneumoniae* species was presented by *Staphylococcus spp.*, *Moraxella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Klebsiella spp.* and *Candida spp.* The antimicrobial resistance profiles of *Streptococcus pneumoniae*: resistant to oxacillin was detected in 20.7% of strains, to erythromycin in 45.9%, to clindamycin in 20%, to trimethoprim-sulfamethoxazole in 18.4%. 19.6% of isolates were multidrug-resistant (MDR, resistant to 3 or more antimicrobial agents). Phage susceptibility test of *S. pneumoniae* showed that 97.2% of isolates were resistant to streptococcal bacteriophage, 75% to pyobacteriophage. All antibiotic-resistant strains remained susceptible to *Streptococcus* phages. The phage titer of *Klebsiella* in agreement with Grazia method of *Kl. pneumoniae* ranged from 9×10^{-6} to 5×10^{-5} PFU/mL. The ranking results of activities of antistaphylococcal antibiotics (effectiveness descending): fusidic acid > mupirocin > chloramphenicol > ciprofloxacin erythromycin.

Conclusion. Nasopharyngeal microbiota of pneumococci carriers children is represented by a variable polymicrobial association; nasopharyngeal strains are effectively lysed by bacteriophages; mono- and polyvalent bacteriophages can be used as an alternative to antibacterial treatment in *Streptococcus pneumoniae* carriers children with recurrent respiratory infections.

Keywords: nasopharynx microbiocenosis, pneumococcal carriage, recurrent respiratory infections, antibiotic resistance, bacteriophages.

For citation: Bayazitova L.T., Tupkina O.F., Chazova T.A. et al. Phage sensitivity profiles of a nasopharyngeal opportunistic pathogen in *Streptococcus pneumoniae* carrier children with recurrent respiratory infections. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 330–336. DOI: 10.17816/KMJ2020-330.

Актуальность. Микробиоценоз верхних дыхательных путей как составная часть микробиоты макроорганизма активно участвует в обучении иммунокомпетентных клеток антиинфекционной защите, а также в формировании патологического процесса [1]. При контаминации слизистой оболочки условно-патогенной и патогенной микрофлорой, распознаваемой PRRs-рецепторами, активируются резидентные макрофаги, НК-клетки и дендритные клетки. Синтез провоспалительных цитокинов приводит к миграции в очаг воспаления нейтрофилов, моноцитов, а также других клеток врождённого иммунитета с последующей активацией их эффекторных механизмов элиминации патогена (фагоцитоза, кислород-зависимых механизмов киллинга) [2].

Клетки врождённого иммунитета дополнительно стимулируются молекулами DAMP, накапливающимися в очаге воспаления в результате повреждения клеток [3]. Более того, клетки эпителия также способны участвовать

в защите от патогенов секрецией антимикробных полипептидов (дефензинов, анионных и катионных пептидов и т.д.), дестабилизирующих мембраны чужеродных организмов [4].

Приобретённый иммунитет отвечает за формирование мукозального барьера путём секреции иммуноглобулинов типа IgA. Именно IgA доминирует в слизистых оболочках, обладает специфичностью для конкретного патогена. Синтез IgA происходит с помощью дендритных клеток, которые отбирают в основном бактерии, адгезированные на эпителии, и взаимодействуют с В- и Т-клетками лимфоаденоидного глоточного кольца, регионарных лимфатических узлов.

Однако не все микроорганизмы подвергаются элиминации клетками иммунной системы: некоторые из них вступают с системой иммунитета в синергические отношения с развитием толерантности. Хотя иммунологическая толерантность к комменсалам, вероятно, достигается с помощью множественных механизмов, за

последние несколько лет регуляторные Т-клетки Foxp3⁺ заняли центральное место в нашем понимании этого процесса. Комменсалы способствуют индукции регуляторных Т-клеток посредством прямого восприятия микробных продуктов или метаболитов Т-клетками или дендритными клетками, что в свою очередь предотвращает избыточную реакцию иммунной системы и развития воспаления [5].

К сожалению, нельзя спрогнозировать, когда тот или иной комменсальный микроорганизм преодолет толерантность иммунной системы и начнёт проявлять патогенные свойства, так как микробиота носоглотки представляет собой чрезвычайно динамичную систему, в которой микроорганизмы находятся в состоянии непрерывного взаимодействия с иммунной системой макроорганизма и другими микроорганизмами, колонизирующими этот биотоп, — *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, spp. *Prevotella*, spp. *Veillonella* и т.д. [6].

У детей дошкольного возраста, страдающих рекуррентными респираторными инфекциями, нередко происходит совместная колонизация условно-патогенными и патогенными микроорганизмами в составе микробиома носоглотки [7]. *S. pneumoniae* — один из ключевых факторов в развитии мукозальных респираторных и инвазивных инфекций [8]. Носительство *S. pneumoniae* бывает характерной чертой часто болеющих детей. Наиболее часто отмечают совместную колонизацию *S. pneumoniae* с *S. aureus*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis* и *Klebsiella pneumoniae*. Одновременная колонизация несколькими возбудителями приводит к суммированию вирулентного потенциала, что увеличивает риск развития повторных респираторных инфекций у детей. Более того, частое применение антибиотиков провоцирует формирование резистентных к антимикробным препаратам штаммов.

Вакцинация — не только наиболее эффективная мера для снижения заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями, но и важный инструмент, позволяющий снизить уровень антибиотикорезистентности пневмококков в связи с тем фактом, что наиболее устойчивы к химиопрепаратам вакцинные серотипы [9, 10].

Одним из возможных методов эрадикации носительства патогенной и условно-патогенной микрофлоры, в частности *S. pneumoniae*, служит применение вирулентных бактериофагов с широким спектром литической активности. Выбор бактериофагов должен быть основан

на определении чувствительности к ним возбудителя *in vitro*. Бактериофаги, применяемые для фаготерапии и фагопрофилактики, выпускаемые различными производителями, различаются по составу фагового коктейля. Для повышения результативности проводят периодическую смену фагов в препаратах.

Важное условие эффективности применения фаговых препаратов — совпадение серии препарата, тестируемого в лаборатории, с серией назначаемого пациенту препарата. Следует также помнить о выработке штамм-специфического антифагового иммунного ответа при повторном применении бактериофагов.

Цель исследования — изучение характера микробиоты и оценка профиля чувствительности к антибиотикам и бактериофагам условно-патогенной микрофлоры носоглотки у детей-носителей *S. pneumoniae* с рекуррентными респираторными инфекциями. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (протокол №2 от 09.09.2019).

Материал и методы исследования. Исследование микрофлоры носоглотки проведено у 182 детей с рекуррентными респираторными инфекциями, обратившихся за консультативной медицинской помощью в Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, у которых ранее был установлен факт носительства *S. pneumoniae*. Распределение по возрасту было следующим: до 2 лет — 96 детей, 3–4 лет — 47 человек, 5–7 лет — 39 детей.

Посев биоматериала производили на агар (Columbia, Bio-Rad, США) с добавлением 3% эритроцитарной массы, маннит-солевой желточный агар, шоколадный агар, содержащий 10 мкг/мл никотинамидадениндинуклеотида, который добавляли в питательную среду, предварительно охлаждённую до 50–60 °С, Эндо, Сабуро. Идентификацию микроорганизмов проводили согласно нормативной документации [11]. Выделенные культуры подтверждали с помощью MALDI-TOF масс-спектрометра MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Germany).

Оценку профиля чувствительности к антимикробным препаратам и интерпретацию результатов проводили согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» EUCAST (2018).

Определение чувствительности к бактериофагам осуществляли скрининговым методом (спот-тестом). В исследование включены бак-

териофаги производства НПО «Микроген»: бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный (г. Уфа) и пиобактериофаг поливалентный «Секстафаг» (г. Пермь). Для определения титра бактериофага в единице объёма использовали метод Грациа (подсчёт количества образующихся негативных пятен — БОЕ/мл¹).

Результаты. Изучение носоглоточной микрофлоры детей дошкольного возраста с рекуррентными респираторными инфекциями показало, что *Streptococcus pneumoniae* выделялся в 28,5% случаев в монокультуре в высокой степени колонизации (10^4 – 10^6 КОЕ/мл²). В качестве пневмококк-ассоциированного таксона регистрировался *Staphylococcus aureus*, который преобладал у детей старше 5 лет (46,1%) с высокой степенью колонизации (10^5 – 10^6 КОЕ/мл). В составе ассоциации также высевались *Moraxella catarrhalis* (39,3%) и *Hemophilus influenzae* (36,8%), реже присутствовала совместная колонизация с *Moraxella nonliquefaciens* (23%) и *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (21,2%). Были выявлены бактериальные ассоциации *S. pneumoniae* с другими патогенами: *K. pneumoniae* (9,3%) и грибами рода *Candida* (5,5%).

Микробиологический пейзаж слизистых оболочек детей, свободных от носительства *S. pneumoniae*, был представлен в основном коагулазонегативными стафилококками (*S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. hominis*).

Для оценки видового разнообразия с учётом наиболее значимых и редких видов бактерий использовали индекс Шеннона — индекс разнообразия (1,7), который показал увеличение роли транзитной микрофлоры — грамотрицательных бактерий рода *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*

Скрининг чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам показал следующие результаты: устойчивостью к оксациллину обладали 20,7% штаммов (n=48), к эритромицину и клиндамицину — 45,9% (n=113) и 20% (n=48) соответственно. Фенотипическая устойчивость к ко-тримоксазолу (сульфаметоксазолу + триметоприму) выявлена у 18,4% (n=45) штаммов. Данные исследования показали, что мультирезистентность штаммов (резистентность к трём и более антибиотикам) обнаружена у 48 (19,6%) изолятов. Резистентностью к трём группам антимикробных препаратов (оксациллин + эритромицин + ко-тримоксазол) обладали 14 штаммов. Количество мультирези-

стентных изолятов к комбинации оксациллин + эритромицин + клиндамицин составило 34.

Исследование чувствительности выделенных культур *S. pneumoniae* к бактериофагам показало, что 97,2% штаммов были чувствительными к стрептококковому бактериофагу, 75% штаммов — к пиобактериофагу, причём у всех антибиотикорезистентных штаммов сохранялась чувствительность к стрептококковому бактериофагу. Как известно, стрептококковый бактериофаг обладает способностью специфически лизировать бактерии *Streptococcus*, а пиобактериофаг вызывает специфический лизис следующих бактерий: *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*. Оба эти препарата можно применять в составе комплексной терапии при лечении заболеваний уха, горла, носа, верхних дыхательных путей и лёгких.

Также не исключена роль назофарингеального носительства *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* совместно с *Streptococcus pneumoniae* в развитии рекуррентных инфекций респираторного тракта. *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* относятся к ESKAPE-патогенам, обладающим по сравнению с другими представителями микрофлоры верхних дыхательных путей выраженной склонностью к формированию резистентности, что особенно неблагоприятно для детей, регулярно получающих антимикробную терапию на фоне частых респираторных инфекций.

С учётом данной гипотезы была оценена антибиотико- и фагочувствительность к наиболее часто используемым препаратам с антибактериальным действием. Оценка профиля резистентности назофарингеальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (n=23) показала, что наиболее активными антиклебсиеллёзными препаратами служат фуразолидон и гентамицин (84,8% чувствительных изолятов). Доля чувствительных к ципрофлоксацину изолятов составила 78,3%, к цефтриаксону и цефиксиму — по 78,3% культур, к хлорамфениколу — 71,7%, к тетрациклину — 69,6% штаммов. Количество полирезистентных штаммов составило 14% (n=9).

Определение литической активности бактериофагов в отношении *Klebsiella pneumoniae* с использованием спот-теста: к бактериофагу клебсиелл поливалентному очищенному чувствительны 39,1%, к пиобактериофагу поливалентному «Секстафаг» — 45,7% изолятов.

Для количественной оценки литической активности бактериофагов в отношении культур,

¹БОЕ — бляшкообразующие единицы.

²КОЕ — колониеобразующие единицы.

Таблица 1. Литическая активность клебсиеллёзного фага в отношении назофарингеальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Номер штамма	Возбудитель	Спот-тест	Бактериофаг клебсиеллы поливалентный очищенный	
			Титр по Грациа, БОЕ/мл (по разведениям)	
269	<i>K. pneumoniae</i>	++	47×10^{-5}	3×10^{-6}
135	<i>K. pneumoniae</i>	++	67×10^{-5}	7×10^{-6}
145	<i>K. pneumoniae</i>	+	5×10^{-5}	1×10^{-6}
151	<i>K. pneumoniae</i>	+/-	5×10^{-5}	0×10^{-6}
285	<i>K. pneumoniae</i>	+	46×10^{-5}	4×10^{-6}
282	<i>K. pneumoniae</i>	++	94×10^{-5}	9×10^{-6}
347	<i>K. pneumoniae</i>	++	87×10^{-5}	9×10^{-6}
621	<i>K. pneumoniae</i>	+	18×10^{-5}	1×10^{-6}



Рис. 1. Количество негативных колоний в 1 мл бактериофага при различных разведениях

к которым была выявлена умеренная чувствительность (++) , использовали метод Грациа (n=8). Данный метод позволяет регистрировать количество негативных колоний (стерильных пятен), образовавшихся в агаризованной питательной среде в результате инкубирования взвеси бактериофага при его культивировании с тестируемыми изолятами. Учитывали результаты путём подсчёта БОЕ, засеянных наиболее высокими разведениями (рис. 1).

При обнаружении на секторе чашки негативных колоний культуру оценивают как чувствительную. Получены следующие результаты: на фоне равномерного роста *Klebsiella pneumoniae* видны зоны полного отсутствия роста (полный лизис). Каждая бляшка образовалась в результате действия одной частицы фага. Титр испытуемого бактериофага (количество активных частиц фага) варьировал от 9×10^{-6} до 5×10^{-5} БОЕ/мл (табл. 1).

Определение профиля резистентности к антимикробным препаратам назофарингеальных штаммов *Staphylococcus aureus* (n=113) показало следующие результаты: все штаммы были чувствительны к фузидиевой кислоте, чувствительность к мупироцину составила

75,2%. К хлорамфениколу были чувствительны 71,6% штаммов, к фторхинолонам (ципрофлоксацину) — 64,6%, к макролидам (эритромицину) — 61,6% изолятов *Staphylococcus aureus*. Результаты ранжирования антистафилококковой активности химиопрепаратов в отношении назофарингеальных *Staphylococcus aureus* по мере снижения эффективности: фузидиевая кислота > мупироцин > хлорамфеникол > цiproфлоксацин > эритромицин.

Фаговые препараты проявили достаточно высокую антибактериальную активность: стафилококковый бактериофаг оказывал литическое действие в отношении 71,6% изолятов, пиобактериофаг — в отношении 63,7% испытуемых культур золотистого стафилококка. Необходимо отметить, что бактериофаги лизировали и штаммы *Staphylococcus aureus* с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам.

Обсуждение. Таким образом, микробиоценоз носоглотки детей-носителей пневмококков представлен вариabельным многокомпонентным сообществом условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Анализ носительства патогенов, обладающих инвазивными свойствами, необходим для разработки методов профи-

лактики заболеваний респираторного тракта с учётом ассоциативного характера назофарингеальной микробиоты. Результаты исследования свидетельствуют, что штаммы условно-патогенных бактерий, колонизирующие носоглотку детей с рекуррентными рецидивирующими инфекциями, достаточно эффективно лизируются бактериофаговыми препаратами, следовательно, бактериофаги можно применять в качестве альтернативных антибактериальных препаратов для фаготерапии и фагопрофилактики. Преимущество комбинированного применения химиопрепаратов и бактериофагов заключается в том, что бактерии не имеют общих механизмов устойчивости к антимикробным средствам и бактериофагам, поэтому их можно использовать для успешной эрадикации антибиотикорезистентных патогенов.

Исследования, направленные на изучение назофарингеального носительства указанных возбудителей и их взаимосвязь, позволят в каждом конкретном случае провести целенаправленную профилактику и лечение инфекционных процессов с учётом региональных особенностей, в частности вызванных ассоциациями и монокультурами бактерий.

ВЫВОДЫ

1. Микробиоценоз носоглотки детей-носителей пневмококков представлен вариативной полимикробной ассоциацией.

2. Носоглоточные штаммы эффективно лизируются бактериофагами. Моно- и поливалентные бактериофаги можно применять в качестве альтернативы антибактериальному лечению у детей-носителей *Streptococcus pneumoniae* с рекуррентными респираторными инфекциями.

3. Необходимо проведение мониторинга устойчивости назофарингеальных бактерий к бактериофагам с целью актуализации фагового состава.

Участие авторов. Л.Т.Б. — руководитель работы, участвовала в сборе материала, анализировала данные; О.Ф.Т. участвовала в сборе материала, проводила исследования; Т.А.Ч. участвовала в сборе материала, проводила исследования; Н.С.К. проводил исследования; К.Н.С. проводил исследования; Г.Ш.И. анализировала данные.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания №АААА-А16-116041110143-3, выполняемой в соответствии с отраслевой научно-исследовательской программой Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и бла-

гополучия человека «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями» (на 2016–2020 гг.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. García-Rodríguez J.A., Fresnadillo Martínez M.J. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50 (suppl. S2): 59–73. DOI: 10.1093/jac/dkf506.
2. Pericone C.D., Overweg K., Hermans P.W.M., Jeffrey N. Weiser inhibitory and bactericidal effects of hydrogen peroxide production by *Streptococcus pneumoniae* on other inhabitants of the upper respiratory tract. *Infection and Immunity*. 2000; 68 (7) 3990–3997. DOI: 10.1128/IAI.68.7.3990-3997.2000.
3. Dunne E.M., Murad C., Sudigdoadi S. et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Staphylococcus aureus* in Indonesian children: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0195098. DOI: 10.1371/journal.pone.0195098.
4. Andrade D.C., Borges I.C., Bouzas M.L. et al. Antibody responses against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in children with acute respiratory infection with or without nasopharyngeal bacterial carriage. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2018; 50 (9): 705–713. DOI: 10.1080/23744235.2018.1463451.
5. Camelo-Castillo A., Henares D., Brotons P. et al. Nasopharyngeal microbiota in children with invasive pneumococcal disease: Identification of bacteria with potential disease-promoting and protective effects. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 11. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00011.
6. Dunne E.M., Smith-Vaughan H.C., Robins-Browne R.M. et al. Nasopharyngeal microbial interactions in the era of pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine*. 2013; 31 (19): 2333–2342. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.03.024.
7. Валиева Р.И., Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф. и др. Микробиота носоглотки у детей-носителей *S. pneumoniae* с частыми респираторными инфекциями. Сборник научных трудов «Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения» Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (11–12 сентября 2019 г., г. Нижний Новгород). 2019; 257–259. [Valiyeva R.I., Bayazitova L.T., Tyupkina O.F. et al. Nasopharynx microbiota at children carriers of *S. pneumoniae* with frequent respiratory infections. In «Nauchnoe obespechenie protivoepidemicheskoy zashchity naseleniya: aktual'nye problemy i resheniya» Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy 100-letiyu FBUN NNIEM im. akademika I.N. Blokhinoy Rospotrebnadzora (11–12 sentyabrya 2019, Nizhniy Novgorod). 2019; 257–259. (In Russ.)]
8. Cherazard R., Epstein M., Doan T.L. et al. Antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Am. J. Therap.* 2017; 24: 361–369. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000551.
9. Hackel M., Lascols C., Bouchillon S. et al. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneu-*

moniae clinical isolates among global populations. *Vaccine*. 2013; 31: 4881–4887. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.07.054.

10. Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А. и др. Внебольничные пневмонии пневмококковой природы и микробиологические аспекты назофарингеального носительства *Streptococcus pneumoniae* у детей в Республике Татарстан. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7 (3): 271–278. [Bayazitova L.T., Tyupkina O.F., Chazova T.A. et al. Community-acquired pneumonia pneumococcal etiology and microbiological aspects of nasopharyngeal carriage in children in the Republic of Tatarstan. *Russian*

journal of infection and immunity. 2017; 7 (3): 271–278. (In Russ.)] DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-271-278.

11. МР 4.2.0114-16. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. М. 2017. <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293743/4293743035.htm> (дата обращения: 02.04.2020). [МР 4.2.0114-16. *Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnoy pnevmonii pnevmokokkovoy etiologii*. (Laboratory diagnosis of community-acquired pneumonia.) М. 2017. <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293743/4293743035.htm> (access date: 02.04.2020). (In Russ.)]

**Изучение способности к формированию
биоплёнок клиническими штаммами *Candida albicans*
при взаимодействии с экстрактом *Fusarium solani*
в целях прогнозирования тяжести
атопического дерматита**

Светлана Анатольевна Лисовская^{1,2}, Рита Илнуровна Валиева^{1,2},
Алсу Акрамовна Шарифуллина^{1,3}, Елена Владимировна Файзуллина²,
Ирина Мансуровна Хисматуллина², Елена Владимировна Халдеева¹,
Гузель Шавхатовна Исаева^{1,2}

¹Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии Роспотребнадзора, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

³Казанский (Приволжский) федеральный университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Оценить способность к формированию биоплёнок клиническими штаммами дрожжевых грибов *Candida albicans*, выделенных от больных хроническим рецидивирующим atopическим дерматитом в стадиях обострения и ремиссии, под влиянием экстракта микромицета *Fusarium solani* и в его отсутствие.

Методы. Объекты: штаммы *C. albicans* (n=70) и *F. solani* (n=1). Формирование биоплёнок грибов проводили по методу Ramage. Оптическую плотность биоплёнок регистрировали на ридере с использованием светофильтра 620 нм. Для изучения влияния грибов-ассоциантов на биоплёнкообразующие свойства штаммов *C. albicans* в работе использовали экстракт из условно-патогенных грибов *F. solani*.

Результаты. Наибольшее биоплёнкообразование отмечено у штаммов, выделенных в стадии ремиссии заболевания. Штаммы, выделенные в острый период, уступали им в способности формировать биоплёнки (средние значения плёнкообразования составили 0,143 и 0,087 ед. соответственно). Совместное культивирование штаммов *C. albicans* с экстрактом гриба *F. solani* выявило наличие стимулирующего действия на биоплёнкообразующие свойства штаммов *C. albicans* в концентрации 1:10.

Вывод. Возможен синергизм *C. albicans* и *F. solani* при полимикробных инфекциях кожи, показано увеличение одного из факторов патогенности *C. albicans* под влиянием продуктов жизнедеятельности *F. solani*; возможность оценки стимулирующего влияния грибов-ассоциантов на вирулентность одного из участников инфекционного процесса позволит прогнозировать развитие тяжести заболевания.

Ключевые слова: *Candida albicans*, *Fusarium solani*, биоплёнки, atopический дерматит, симбиоз, микробные ассоциации.

Для цитирования: Лисовская С.А., Валиева Р.И., Шарифуллина А.А. и др. Изучение способности к формированию биоплёнок клиническими штаммами *Candida albicans* при взаимодействии с экстрактом *Fusarium solani* в целях прогнозирования тяжести atopического дерматита. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 337–341. DOI: 10.17816/KMJ2020-337.

Studying of biofilm formation by clinical strains of *Candida albicans* in interaction with *Fusarium solani* to predict the severity of atopical dermatitis

S.A. Lisovskaya^{1,2}, R.I. Valieva^{1,2}, A.A. Sharifullina^{1,3}, E.V. Fayzullina², I.M. Khismatullina², E.V. Khaldeeva¹, G.Sh. Isaeva^{1,2}

¹Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To assess the ability to form biofilms by clinical strains of the yeast *Candida albicans* isolated from patients with atopic dermatitis in exacerbation and remission stages under the effect of *Fusarium solani* micromycete and its absence.

Methods. The study included 70 strains of *C. albicans* and one strain of *F. solani*. Fungal biofilms formed according to the method of Ramage. The optical density of the biofilms measured using a micro plate reader at 620 nm. The effect of associated fungi on the biofilm-forming properties of *C. albicans* strains was studied by an extract from opportunistic *F. solani* fungi.

Results. The greatest biofilm formation was observed in strains isolated at the remission stage. The strains isolated in the acute period were inferior to them in the ability to form biofilms (average values of film formation were 0.143 and 0.087, respectively). Co-cultivation of *C. albicans* strains with *F. solani* fungus extract stimulated biofilm formation of *C. albicans* strains at a concentration of 1:10.

Conclusion. This study showed a possible synergism between *C. albicans* and *F. solani* in polymicrobial skin infections, because the products of the fungus *F. solani* increase one of the virulence factors of the fungus *C. albicans*; the possibility to assess of a stimulating effect of associated fungi on the virulence one of an agent of infectious disease process will allow predicting the disease severity.

Keywords: *Candida albicans*, *Fusarium solani*, biofilms, atopic dermatitis, symbiosis, microbial associations.

For citation: Lisovskaya S.A., Valieva R.I., Sharifullina A.A. et al. Studying of biofilm formation by clinical strains of *Candida albicans* in interaction with *Fusarium solani* to predict the severity of atopic dermatitis. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 337–341. DOI: 10.17816/KMJ2020-337.

Актуальность. В последнее время, особенно в индустриально развитых государствах, атопический дерматит — лидирующая кожная патология. Среди аллергических заболеваний удельный вес атопического дерматита достигает более 60% [1]. Сопровождается данное заболевание длительным воспалительным процессом на коже, развитие которого связано с комплексным процессом. Морфологические изменения кожного покрова при этом способствуют колонизации на коже бактериальной и грибковой микробиоты, которая может приводить к развитию инфекционных осложнений. Так, микроскопические грибы, часто обнаруживаемые у иммунокомпрометированных пациентов, усугубляют тяжесть течения атопического дерматита за счёт индукции аллерген-специфических иммуноглобулинов Е, развития сенсибилизации и т.д. [1,2].

У многих пациентов с атопическим дерматитом, особенно при длительном течении заболевания, в микробиологических посевах встречаются грибы, относящиеся к различным группам. Результаты обследования пациентов, обратившихся в лабораторию микологии Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (КНИИЭМ), показывают, что дрожжеподобные грибы бывают одними из наиболее часто обнаруживаемых представителей микробиоценоза кожи. Частота обнаружения грибов *Candida albicans* в организме человека за период с 2017 по 2019 гг. составила, по данным наших исследований, около 64%. В 45% случаев совместно

с *C. albicans* выделяли и различные виды мицелиальных грибов. Так, наряду с дерматомицетами (*Trichophyton spp.*) высевались и плесневые грибы (*Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Alternaria spp.*, *Rhizopus spp.*, *Penicillium spp.* и т.д.). Причём наиболее часто такую картину наблюдали на фоне длительного поражения кожи [3].

В литературе появляется всё больше сообщений о том, что огромную роль в патогенезе микотических осложнений играют факторы патогенности самих грибов. Более 65% всех инфекционных заболеваний обусловлено микроорганизмами, существующими в форме биоплёнок (высокоупорядоченных сообществ микроорганизмов внутри образованного ими полисахаридного матрикса) [4]. Известно, что грибы *C. albicans* — главные грибковые агенты, способные образовывать биоплёнки [5–7]. Это клинически значимая способность, поскольку повышается устойчивость клеток микроорганизмов к традиционным противогрибковым препаратам. Биоплёнки могут противостоять иммунным защитным механизмам хозяина.

Цель. В связи с этим целью нашей работы было определение способности к формированию биоплёнок клиническими штаммами дрожжевых грибов *C. albicans*, выделенных от больных хроническим рецидивирующим атопическим дерматитом в стадиях обострения и ремиссии, и влияния метаболитов микромицетов *Fusarium solani* на процесс биоплёнкообразования.

Материал и методы исследования. Объектами исследования служили штаммы *C. albi-*

cans (n=70) и *F. solani* (n=1), выделенные с поверхности кожи пациентов с клиническими признаками поверхностной микотической инфекции, находящихся на амбулаторном лечении, с хроническим рецидивирующим течением в стадиях обострения и ремиссии. В исследование были включены пациенты с хроническим рецидивирующим атопическим дерматитом, проходившие амбулаторное лечение у дерматолога. Диагноз «атопический дерматит» был поставлен на основании критериев, указанных в Федеральных клинических рекомендациях по дерматовенерологии 2015 г. [8]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора (протокол №2 от 09.09.2019).

Материал для исследования брали с помощью стерильного ватного тампона с последующим смывом дистиллированной водой по периметру наиболее свежих поражений. Затем тампон помещали в стерильную пробирку с 2 мл дистиллированной водой. Посев смыва проводили на агаризованную среду Сабуро в две чашки Петри, причём в одну чашку добавляли ципрофлоксацин в количестве 50 ЕД/мл среды. Производили расчёт численности клеток грибов в смыве с 1 тампона в 1 мл дистиллированной воды. Культуры грибов выращивали на среде Сабуро при температуре 30 °С в течение 2–5 сут (для дрожжевых и мицелиальных форм соответственно) [9].

Идентификацию грибов проводили общепринятыми микроскопическими и биохимическими методами. В работе использовали селективные хромогенные среды CandiSelect 4 (Bio-Rad) и коммерческие тест-системы, основанные на исследовании ауксанограммы Auxacolor 2 (Bio-Rad).

Формирование биоплёнок грибов проводили по методу Ramage и соавт. [10]. Культуру грибов засекали в жидкую среду Сабуро и инкубировали в орбитальном шейкере (180 об./мин.) при 30 °С в течение 1 сут. Затем культуру осаждали центрифугированием при 3000 об./мин в течение 3 мин, промывали 2 раза стерильным фосфатным буфером и ресуспендировали в жидкой среде Сабуро с конечной плотностью $1,0 \times 10^6$ клеток/мл. Суспензию клеток в количестве 100 мкл вносили в 96-луночные плоскодонные полистироловые микропанели и инкубировали в течение 2 сут при 37 °С. После образования биоплёнки планшеты промывали 3 раза стерильным фосфатным буфером. Степень или количество формирования биоплёнок оценивали колориметрическим способом. В лунки со сформированными биоплёнками до-

бавляли 125 мкл водного раствора 1% кристаллического фиолетового и инкубировали 20 мин при 37 °С. После удаления избытка красителя и промывки лунок добавляли 95% этанол в количестве 125 мкл, оптическую плотность (D) регистрировали на ридере с вертикальным лучом света с использованием светофильтра 620 нм [6].

Для изучения влияния грибов-ассоциантов на биоплёнкообразующие свойства штаммов *C. albicans* в работе использовали экстракт из условно-патогенных грибов *F. solani*, полученный по методу, разработанному лабораторией микологии КНИИЭМ в соответствии стандартам ВФС 42-93-88. Культуру грибов выращивали на жидкой среде Сабуро в течение 5–7 сут при температуре 30 °С. Затем мицелий отделяли от культуральной жидкости и растирали в ступке до однородной массы. После этого измельчённый мицелий смешивали с культуральной жидкостью и фильтровали через асбестовые фильтры. Ингибирующее или стимулирующее действие исследовали (оценивали) методом острого опыта [11]. Культуру клеток *C. albicans* засекали в жидкую питательную среду Сабуро (150 мкл), разлитую в 96-луночные плоскодонные полистироловые микропанели, в которые также вносили 15, 30 или 60 мкл соответствующего экстракта. Посевы культивировали в течение 48 ч при температуре 37 °С. Затем определяли уровень биоплёнкообразования, как описано выше. В качестве контроля исследовали культуру клеток *C. albicans*, выросшую без добавления экстрактов.

Статистический анализ обработки результатов проводили с помощью программы Bio-stat 4.03, вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий определяли с помощью доверительного коэффициента Стьюдента (t), различия рассматривали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ биоплёнкообразования грибами *C. albicans* проводили на сформированных двух группах штаммов:

1) выделенные от больных в острый период, где количество грибов в микробиологическом посеве превышало 10^3 КОЕ/мл¹;

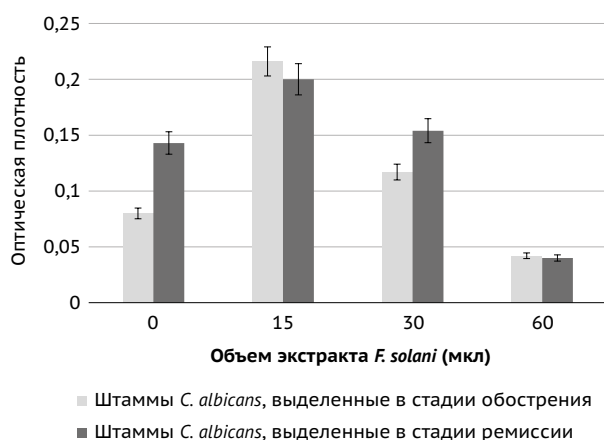
2) выделенные от больных с хроническим рецидивирующим течением в стадии ремиссии, в отсутствие ярко выраженных клинических признаков грибкового поражения, количество грибов в микробиологическом посеве не превышало 10^2 КОЕ/мл.

¹КОЕ — колониеобразующие единицы.

Таблица 1. Биоплёнкообразование клинических штаммов *C. albicans*, выделенных у пациентов с атопическим дерматитом с хроническим рецидивирующим течением в стадиях обострения и ремиссии

Локализация штамма	Штаммы <i>C. albicans</i> , выделенные в стадии обострения		Штаммы <i>C. albicans</i> , выделенные в стадии ремиссии	
	n	Количество сформированной биоплёнки (M±m)	n	Количество сформированной биоплёнки (M±m)
Поверхность гладкой кожи	35	0,087±0,01 (0,046–0,112)	35	0,143±0,031 (0,1–0,326)

Примечание. Даны значения D_{620} (за вычетом фона) поглощения красителя в лунках микропанели. Различия значений между группами штаммов *C. albicans*, выделенных в стадии обострения и ремиссии, достоверны, $p < 0,05$ ($p = 0,039$).

**Рис. 1.** Оптическая плотность биоплёнок, сформированных грибами *Candida albicans* при совместном культивировании с экстрактом гриба *Fusarium solani* в различных объёмах

В ходе исследования установлена способность всех штаммов грибов *C. albicans* формировать биоплёнку. Эффективность биоплёнкообразования клинических штаммов грибов *C. albicans* оценивали по оптической плотности, диапазон значений которой варьировал от 0,046 до 0,326 ед. Наибольшее биоплёнкообразование отмечено у штаммов, выделенных в хроническую фазу заболевания, в то время как штаммы, выделенные в острый период, существенно (в 1,5 раза) уступали им в способности формировать биоплёнки. Средние значения плёнкообразования составили 0,143 и 0,087 ед. соответственно (табл. 1). При этом максимальные значения биоплёнкообразования у штаммов, выделенных в хроническую фазу заболевания, достигали значений оптической плотности 0,326 ед., тогда как у штаммов в острый период — 0,112 ед.

Низкие значения биоплёнкообразования штаммов, выделенных в острый период, вероятно, обусловлены воздействием внешних условий, которое оказывает возможное влияние на индукцию ряда других факторов патогенности: комплекс внеклеточных протеолитиче-

ских ферментов, обладающих способностью разрушать белки кожных покровов и обеспечивающих пенетрацию в ткани макроорганизма, гифообразование и т.д. [12]. Однако следует отметить, что и в группе штаммов, выделенных в хроническую фазу заболевания, у 5 штаммов отмечены низкие значения биоплёнкообразования, что может свидетельствовать о возможных начавшихся морфологических изменениях клеток от дрожжеподобных форм к гифам, что обеспечивает инвазию (распространение) возбудителя в ткани и, как следствие, обострение инфекционного процесса.

Совместное культивирование штаммов *C. albicans* с экстрактом гриба *F. solani* выявило наличие стимулирующего действия на биоплёнкообразующие свойства штаммов *C. albicans*. Эффект достигался только при культивировании штаммов с минимальным объёмом экстракта 15 мкл, плотность биоплёнки увеличивалась в 1,5 раза по сравнению с биоплёнкой, сформированной в отсутствие экстракта (рис. 1). Добавление 60 мкл экстракта оказывало выраженное ингибирующее действие на рост штаммов *C. albicans*. Однако внесение 30 мкл экстракта при культивировании грибов приводило к активации формирования у клеток *C. albicans* трубок прорастания (гифообразование). Таким образом, стимулирующее действие экстракта гриба *F. solani* на биоплёнкообразующие свойства штаммов *C. albicans* наблюдали при совместном культивировании в соотношении 1:10.

В клинической практике следует помнить о том, что низкий уровень обсеменённости организма грибами при хронических формах заболевания может свидетельствовать о развитии биоплёночной структуры — одной из основных стратегий выживания микроорганизма в организме человека. Изучение особенностей формирования микробных ассоциаций, а также взаимного влияния микроорганизмов в ассоциациях позволит прогнозировать развитие инфекционного процесса.

ВЫВОДЫ

1. Существует корреляция между биоупленкообразованием штаммов и течением кожного микотического заболевания.

2. Высокая степень пленкообразования характерна для штаммов, выделенных от больных с хроническим рецидивирующим течением в стадии ремиссии заболевания.

3. Возможен синергизм *C. albicans* и *F. solani* при грибковых инфекциях кожи. Показана возможность увеличения одного из факторов патогенности гриба *C. albicans* под влиянием продуктов жизнедеятельности гриба *F. solani*.

Участие авторов. С.А.Л. и Р.И.В. проводили исследования; А.А.Ш., Е.В.Ф. и И.М.Х. отвечали за подбор групп пациентов и анализ результатов; Е.В.Х. и Г.Ш.И. отвечали за сбор и анализ результатов, С.А.Л. — руководитель работы.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №20-04-00247.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурбанова М.Г., Гулордава М.Д., Чилина Г.А. и др. Клинические особенности атопического дерматита, осложнённого микозами кожи. *Пробл. мед. микол.* 2012; 14 (4): 43–46. [Gurbanova M.G., Gulordava M.D., Chilina G.A. et al. Clinical peculiarities of atopic dermatitis complicated by skin mycoses. *Problemy meditsinskoj mikologii.* 2012; 14 (4): 43–46. (In Russ.)]
2. Glatz M., Bosshard P., Schmid-Grendelmeier P. The role of fungi in atopic dermatitis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2017; 37 (1): 63–74. DOI: 10.1016/j.iac.2016.08.012.
3. Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М., Лисовская С.А., Гордеева А.М. Современные особенности течения акне: результаты собственных исследований. *Пробл. мед. микол.* 2019; 21 (3): 35–38. [Fayzullina E.V., Khismatulina I.M., Lisovskaya S.A., Gordeeva A.M. Modern features of the course of acne: the results of own researches. *Problemy meditsinskoj mikologii.* 2019; 21 (3): 35–38. (In Russ.)]
4. Голуб А.В. Бактериальные биопленки — новая цель терапии? *Клин. микробиол., антимикробная химиотерап.* 2012; 14 (1): 23–29. [Golub A.V. Bacterial biofilms — a new therapeutic target? *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2012; 14 (1): 23–29. (In Russ.)]
5. Costa-Orlandi C.B., Sardi J.C.O., Pitangui N.S. et al. Fungal biofilms and polymicrobial diseases. *J. Fungi (Basel).* 2017; 3 (2): 22. DOI: 10.3390/jof3020022.
6. Nikitina L.E., Lisovskaya S.A., Startseva V.A. et al. Development of novel effective agents against *Candida albicans* biofilms. *BioNanoScience.* 2019; 9: 539–544. DOI: 10.1007/s12668-019-00648-6.
7. Лисовская С.А., Халдеева Е.В., Глушко Н.И., Паршаков В.Р. Оценка способности к формированию биопленок клиническими штаммами *Candida albicans*, выделенными при острых и хронических формах кандидоза кожи и слизистых оболочек. *Пробл. мед. микол.* 2017; 19 (1): 31–33. [Lisovskaya S.A., Khaldeeva E.V., Glushko N.I., Parshakov V.R. Evaluation of biofilm formation ability of clinical strains of *Candida albicans* isolated at the acute and chronic forms of candidosis of the skin and mucous membranes. *Problemy meditsinskoj mikologii.* 2017; 19 (1): 31–33. (In Russ.)]
8. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путём. Изд. 5-е, испр. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016; 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. (Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015. Diseases of the skin. Sexually transmitted infections.) Ed. 5th ed. M.: Business Express. 2016; 768 p. (In Russ.)]
9. Климов Н.Н. Диагностика и лечение кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. *Инфекц. и антимикроб. терап.* 2002; 4 (1): 30–37. [Klimko N.N. Diagnosis and treatment of candidaemia and acute disseminated candidiasis. *Infektsionnaya i antimikrobnaya terapiya.* 2002; 4 (1): 30–37. (In Russ.)]
10. Ramage G., Walle K.V., Wickes B.L., Lopez-Ribot J.L. Standardized method for *in vitro* antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2001; 45 (9): 2475–2479. DOI: 10.1128/aac.45.9.2475-2479.2001.
11. Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В. и др. Влияние экстрактов мицелиальных грибов на адгезивные свойства *Candida albicans*. *Пробл. мед. микол.* 2010; 12 (1): 34–37. [Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Khaldeeva E.V. et al. The effect of mycelial fungi in the adhesion of *Candida albicans*. *Problemy meditsinskoj mikologii.* 2010; 12 (1): 34–37. (In Russ.)]
12. Naglik J.R., Challacombe S.J. *Candida albicans* secreted aspartil proteinases in virulence and pathogenesis. *Micromol. Biol. Rev.* 2003; 67: 400–428. DOI: 10.1128/MMBR.67.3.400-428.2003.

Анализ мутации в генах BRCA1 и RCA2 у пациенток с раком молочной железы в эксперименте

Лилияна Минкаировна Саптарова^{1*}, Эльвира Наилевна Когина¹,
Ленара Мухтаровна Хасаншина², Шамиль Нариманович Галимов¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

²Республиканский клинический онкологический диспансер,
г. Уфа, Россия

Реферат

Цель. Оценка наличия мутаций на основании анализа распространённости полиморфизмов в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток, поступивших на лечение в Республиканский клинический онкологический диспансер Республики Башкортостан с раком молочной железы.

Методы. 137 пациенткам с раком молочной железы в возрасте от 25 до 80 лет поведено молекулярно-генетическое тестирование для выявления мутаций BRCA1 и BRCA2 методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. В качестве контроля в исследовании использовали венозную кровь 105 здоровых доноров.

Результаты. При исследовании генетических маркёров-модификаторов риска развития рака молочной железы у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2 выявлены мутации в генах BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC, T300G) и BRCA2 (6174delT), которые помогают определить предрасположенность к наследственным формам рака молочной железы. Обнаружена наиболее часто встречающаяся мутация у пациенток с раком молочной железы — 5382insC в гене BRCA1, составившая 14,59% общего числа обследованных больных и 90% общего числа положительных результатов. Мутации, затрагивающие гены BRCA1 и BRCA2, приводят к синтезу укороченного белка, который не может правильно выполнять свои функции и следить за стабильностью всего генетического материала клетки.

Вывод. Учитывая высокую вероятность развития онкологических заболеваний у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности включения анализа на наличие мутации 5382insC, 4153delA и T300G в гене BRCA1 в скрининговые программы по определению риска рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, диагностика, мутации, гены BRCA1 и BRCA2.

Для цитирования: Саптарова Л.М., Когина Э.Н., Хасаншина Л.М., Галимов Ш.Н. Анализ мутации в генах BRCA1 и RCA2 у пациенток с раком молочной железы в эксперименте. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 342–346. DOI: 10.17816/KMJ2020-342.

Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer patients in an experiment

L.M. Saptarova¹, E.N. Cogina¹, L.M. Khasanshina², Sh.N. Galimov¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republican Clinical Dispensary of Oncology, Ufa, Russia

Abstract

Aim. To assess the presence of mutations based on the analysis of the prevalence of polymorphisms in the BRCA1 and BRCA2 genes in patients admitted to the Republican clinical Oncology dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan with breast cancer.

Methods. 137 patients with breast cancer aged 25 to 80 years underwent molecular genetic testing to detect BRCA1 and BRCA2 mutations by using allele-specific real-time polymerase chain reaction. Venous blood from 105 healthy donors was used as a control group.

Results. The study of genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers revealed mutations

in the genes BRCA1 185delAG, 4153delA, 5382insC, T300G and BRCA2-6174 del T, which help identify genetic susceptibility to breast cancer (NSCLC). The most common form of genetic variation in patients with breast cancer was 5382insC mutation in BRCA1 gene, which was 14.59% of the total number of examined patients and 90% of the total number of positive results. BRCA1 and BRCA2 genes mutations lead to producing truncated protein, which cannot properly perform its functions and ensure DNA cell stability.

Conclusion. Considering high breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 genes mutations carriers, our results show the advisability of including screening for 5382insC, 4153delA and T300G mutations in the BRCA1 gene to the screening programs for determining the risk of breast cancer.

Keywords: breast cancer, diagnosis, mutations, BRCA1 and BRCA2 genes.

For citation: Saptarova L.M., Cogina E.N., Khasanshina L.M., Galimov Sh.N. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer patients in an experiment. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 342–346. DOI: 10.17816/KMJ2020-342.

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в структуре злокачественных новообразований у женщин Российской Федерации в целом [1]. РМЖ — гетерогенное заболевание, в мире ежегодно регистрируют приблизительно 1 млн новых случаев заболевания [2]. РМЖ представляет с собой злокачественную опухоль железистой ткани молочной железы. Основными причинами развития заболевания считают нарушение генетического и гормонального контроля над ростом клеток в молочной железе, что ведёт к активной пролиферации и разрастанию ткани [3].

По статистике здравоохранения России, у женщин с диагнозом злокачественного новообразования, установленным впервые в жизни, всего зарегистрировано в 2017 г. — 335 275 случаев, в 2018 г. — 338 760 случаев [4]; на 100 тыс. человек в 2017 г. — 425,7, в 2018 г. — 430,3 случая. Выявлено пациенток с диагнозом РМЖ, установленным впервые в жизни, в 2017 г. — 70,6 тыс., в 2018 г. — 70,7 тыс. человек [5]. В 2019 г. все эти показатели увеличились на 1,5%. Возможно, это обусловлено экологическими и экономическими причинами, старением населения и более эффективными методами ранней диагностики.

Проблема онкологических заболеваний стала мировой, и в последние годы большое внимание уделяют диагностике РМЖ с целью выявления генетических маркёров-модификаторов риска развития РМЖ у носителей мутации BRCA1 и BRCA2.

На сегодняшний день клонирован и картирован ряд генов, вовлечённых в канцерогенез при РМЖ, выполняющих функцию генов-супрессоров [6]. В настоящее время известно более 12 тыс. вариаций, и около 5 тыс. из них считают мутациями, ассоциированными с развитием РМЖ. Однако именно для генов BRCA1 и BRCA2 рассчитывают общую пенетрантность для всех мутаций, которые нарушают их функции, и риск развития заболевания может существовать в течение жизни.

Исследование для выявления мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 помогает определить предрасположенность к наследственным формам РМЖ [7]. Патогенетический механизм развития заболевания опосредован нарушением в данных генах репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) различной степени пенетрантности. Большинство клинических случаев наследственного РМЖ ассоциировано с мутациями именно в этих генах, которые обеспечивают также защиту организма от трансформированных клеток, провоцирующих появление опухолевых новообразований [8]. В неповреждённом состоянии оба гена (BRCA1 и BRCA2) являются классическими опухолевыми супрессорами, и кодируемые ими белки играют ведущую роль в репарации разрывов двухцепочечных ДНК путём гомологичной рекомбинации [9]. Потеря функциональной активности вследствие врождённых или приобретённых мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, процессов дифференцировки и апоптоза, а также к нарастанию хромосомной нестабильности, приводящей к повышению риска развития РМЖ, рака предстательной железы, эндометрия, яичников, меланомы, а также рака грудных желёз у мужчин [10,11].

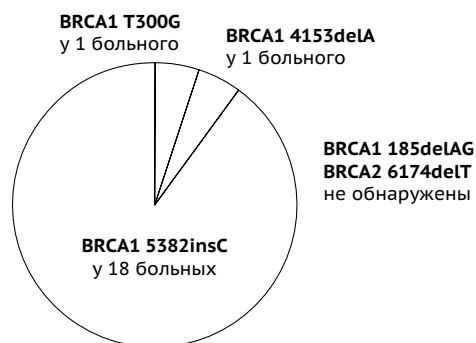
Цель. Оценка наличия мутаций на основании анализа распространённости полиморфизмов в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток с РМЖ.

Материал и методы исследования. В исследовании использовали венозную кровь 137 больных РМЖ в возрасте от 25 до 80 лет, поступивших на лечение в Республиканский клинический онкологический диспансер г. Уфы с января по декабрь 2017 г., а также 105 здоровых доноров.

После ретракции сгустка пробы центрифугировали при 3000 об./мин течение 10 мин, затем сыворотку отбирали в микрокуветы и использовали для исследования. У всех обследуемых

Таблица 1. Исследуемые мутации в генах BRCA1 и BRCA2

Наименование исследования	Мутация	Генотип
BRCA1 (ген, ассоциированный с раком молочной железы 1)	185delAG	Ins/Ins
	4153delA	Ins/Ins
	5382insC	Del/Del
	T300G	T/T
BRCA2 (ген, ассоциированный с раком молочной железы 2)	6174delT	Ins/Ins

**Рис. 1.** Распределение мутаций в генах BRCA1 и BRCA2**Таблица 2.** Частота мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в эксперименте

Ген	Мутация	Здоровые доноры (n=115)	Пациенты с раком молочной железы (n=137)
BRCA1	185delAG	Не обнаружена	Не обнаружена
	4153delA	Не обнаружена	Обнаружена у 1 (0,73%) больной
	5382insC	Не обнаружена	Обнаружена у 18 (13,14%) больных
	T300G	Не обнаружена	Обнаружена у 1 (0,73%) больной
BRCA2	6174delT	Не обнаружена	Не обнаружена

кровь была получена с их информационного согласия. Исследования были одобрены этическим комитетом Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан.

Молекулярно-генетический анализ (целевые фрагменты геномной ДНК) проводили методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для изучения спектра мутаций и поиска значимости маркеров генетического анализа были выбраны четыре мутации гена BRCA1 и одна мутация гена BRCA2. В качестве материала для анализа использовали ДНК, выделенную из цельной крови, забор которой осуществляли в специальные вакуумные пробирки Green Vac-Tube (Корея) с антикоагулянтом ЭДТА-К2 объемом 5 мл. Исследование проводили с использованием наборов реагентов для выявления мутации в генах BRCA 1 и BRCA2 методом полимеразной цепной реакции (БиоЛинк, Россия) на анализаторе Rotor-Gene Q (Qiagen GmbH, Германия).

Результаты. Для исследований выбраны мутации 185delAG, 4153delA, 5382insC и T300G в гене BRCA1, а также мутации 6174delT в гене BRCA2, часто встречающиеся в России.

В гене BRCA1, локализованном на хромосоме 17q21.31, исследовали четыре мутации [11]:

– 185delAG, происходящая за счёт отсутствия двух нуклеотидов аденозинмонофосфата (АМФ) и гуанозинмонофосфата в позиции 185 последовательности ДНК гена;

– 4153delA, происходящая за счёт потери АМФ в позиции 4153 последовательности ДНК гена;

– 5382insC, происходящая за счёт инсерции цитидинмонофосфата в позиции 5382 последовательности ДНК;

– мутация T300G — за счёт замены тимина на гуанин в позиции 300 последовательности гена, в результате которой в белке BRCA1 аминокислота цистеин меняется на глицин, что приводит к нарушению функций белка [12].

В гене BRCA2, локализованном на хромосоме 13q13.1, исследовали мутацию 6174delT, происходящую за счёт делеции тимидинмонофосфата в позиции 6174 [12].

Определяемые мутации в генах BRCA1 и BRCA2, ассоциированных с РМЖ, представлены в табл. 1.

Частота и спектр выявленных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных РМЖ в сравнении со здоровыми донорами представлены в табл. 2.

Суммарная частота мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 составила 14,59% общего числа обследованных больных. Наиболее часто встречающаяся мутация — 5382insC в гене BRCA1, её частота составила 13,13% общего числа обследованных больных и 90% общего числа положительных результатов. Частота мутаций 4153delA и T300G составила по 0,73% общего числа обследованных больных (рис. 1).

Из рис. 1 видно, что большинство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных РМЖ,

находящихся на лечении в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, приходится в гене BRCA1 на экзон 20 — 5382insC.

Обсуждение. Белковый продукт гена BRCA1 ингибирует транскрипцию гена рецептора эстрогенов, сдерживая избыточную пролиферацию клеток молочной железы. Первое место по мутации в генах приходится на ген BRCA1 (экзон 20 — 5382insC), где мутация гена заключается в добавлении одного нуклеотида — цитозина в позиции 5382 последовательности ДНК гена. На втором месте стоит мутация в гене BRCA1 (экзон 11P — 4153delA), которая заключается в утрате одного нуклеотида — аденина в позиции 4153 последовательности ДНК, а также 300 T > G (экзон 3 — Cys61Gly), где мутация заключается в замене тимина на гуанин в позиции 300 последовательности. В гене BRCA1 (экзон 2 — 185delAG) мутация, заключающаяся в отсутствии двух нуклеотидов (аденина и гуанина) в позиции 185 последовательности ДНК, у пациенток с РМЖ не обнаружена.

Мутация в гене BRCA2 (6174delT) заключается в потере одного нуклеотида — тимина в позиции 6174 последовательности ДНК, которая участвует в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и поддержании генетической стабильности. У пациенток с РМЖ, поступивших на лечение в Республиканский клинический онкологический диспансер г. Уфы, эта мутация не обнаружена. Однако проблема остаётся не до конца изученной и представляет большой интерес для проведения исследования с точки зрения генетики.

ВЫВОДЫ

1. В исследовании образцы ДНК 137 пациенток с диагнозом «рак молочной железы» были тестированы на наличие 5 мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Из общего числа больных 20 человек оказались носителями мутации.

2. Суммарная частота мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы, имеющих указания на наследственный характер заболевания, составляет 14,59% общего числа обследованных больных с диагнозом «рак молочной железы». Доля наиболее часто встречающейся мутации 5382insC в гене BRCA1 составила 13,13%. Частота мутаций 4153delA и T300G в гене BRCA1 составила по 0,73% общего числа обследованных больных.

3. По данным исследований мутации BRCA2-6174delT и BRCA1-185delAG, ни одна

из 137 пациенток с раком молочной железы не была её носителем.

4. Локусы мутаций, обнаруженные у больных раком молочной железы, свидетельствуют о целесообразности включения анализа на наличие мутаций 5382insC, 4153delA и T300G в гене BRCA1 в скрининговые программы по определению риска рака молочной железы и в дальнейшем могут способствовать целенаправленному поиску этих мутаций у родственников.

Участие авторов. Л.М.С. и Л.М.Х. проводили исследования; Э.Н.К. отвечала за сбор и анализ результатов; Ш.Н.Г. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmad A. Pathways to breast cancer recurrence. *ISRN Oncol.* 2013; 2013: 1–16. DOI: 10.4236/jct.2017.83025 847.
2. Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Могушкова Х.А., Кит О.И. Транскрипционный профиль раково-тестикулярных антигенов у больных раком молочной железы. *Мед. иммунол.* 2018; 20 (3): 383–390. [Vodolazhskiy D.I., Kutilin D.S., Mogushkova K.A., Kit O.I. Transcriptional profile of cancer-testicular antigens in patients with breast cancer. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20 (3): 383–390. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-383-390.
3. Лазеров А.Ф., Задонцева Н.С., Гофман А.А. Наследственный рак молочной железы. *Рос. онкол. ж.* 2014; 19 (2): 40–46. [Lazеров A.F., Zadontseva N.S., Gofman A.A. Hereditary breast cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2014; 19 (2): 40–46. (In Russ.)]
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: ФГБУ «НМИЦ радиологии». 2018; 10–25. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality).) Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. M.: Moscow Federal state budgetary institution "NMIC of radiology". 2018; 10–25. (In Russ.)]
5. Федеральная служба государственной статистики. *Здравоохранение в России 2019 г.* М. 2019; 29–39. gks.ru/folder/210/document/13218 (дата обращения: 18.02.2020). [Healthcare in Russia 2019. Statistical Digest. Ed. by The Russian Federal State Statistics Service (Rosstat). Moscow. 2019; 170. <http://gks.ru/folder/210/document/13218> (access date: 18.02.2020). (In Russ.)]
6. Гулян И.С., Чернышёва Н.Ю., Стенкова А.М. и др. Рак молочной железы: риск-ассоциированные мутации гена BRCA1 для скрининга жителей Приморья. *Тихоокеанский мед. ж.* 2018; (1): 44–47. [Gulyan I.S., Chernysheva N.Y., Stenkova A.M. et al. Breast cancer: risk-associated mutations of the BRCA1 gene for screening primorye residents. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2018; (1): 44–47. (In Russ.)] DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.44-47.
7. Бойчук С.В., Рамазанов Б.Р. Нарушение системы репарации ДНК — роль в онкогенезе и терапии зло-

качественных новообразований. *Казанский мед. ж.* 2014; 95 (3): 307–314. [Boichuk S.V., Ramazanov B.R. DNA repair system defects — role in oncogenesis and cancer therapy. *Kazan medical journal.* 2014; 95 (3): 307–314. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ1503.

8. Имянитов Е.Н. Биология опухолевого процесса. *Практич. онкол.* 2017; 18 (4): 307–315. [Imyanitov E.N. The biology of tumor growth. *Prakticheskaya onkologiya.* 2017; 18 (4): 307–315. (In Russ.)] DOI: 10.31917/1804307.

9. Имянитов Е.Н. Биология рака молочной железы. *Практич. онкол.* 2017; 18 (3): 221–231. [Imyanitov E.N. Biology of breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya.* 2017; 18 (3): 221–231. (In Russ.)] DOI: 10.31917/1803221.

10. Тимербулатов В.М., Егорова Н.Н. *Итоги деятельности Отделения медицинских наук АН РБ за 2014 год.* Уфа: АН РБ Гилем. 2015; 4–30. [Timerbulatov V.M., Egorova N.N. *Itogi deyatel'nosti Otdeleniya meditsinskikh nauk AN RB za 2014 god.* (Results of the De-

partment of medical Sciences of the Academy of Sciences of Republic of Bashkortostan for 2014.) Ufa: Academy of Sciences of Republic of Bashkortostan, Gilem. 2015; 4–30. (In Russ.)]

11. Кечин А.А., Боярских У.А., Ермоленко Н.А. и др. *Способ определения нуклеотидных последовательностей экзонов генов BRCA1 и BRCA2.* Патент на изобретение №2612894. Бюлл. от 13.03.2017. [Kechin A.A., Boyarskikh U.A., Ermolenko N.A. et al. *Method for determining nucleotide sequences of exons of the BRCA1 and BRCA2 genes.* Patent for invention №2612894. Issued at 13.03.2017. (In Russ.)]

12. *Онкогенетика BRCA.* М.: ДНК-технология. 2017; 2–11. <http://dna-technology.ru/files/images/broshura/BRCA.pdf> (дата обращения: 18.02.2020). [*BRCA oncogenetics.* Instructions for use. DNA-technology. 2017; 2–11. <http://dna-technology.ru/files/images/broshura/BRCA.pdf> (access date: 18.02.2020). (In Russ.)]

Индукция апоптоза и аутофагии в Т-лимфоцитах пациентов с системной красной волчанкой

Юлия Валерьевна Скибо^{1*}, Алия Ринатовна Фатхуллина¹,
Булат Рафисович Ибрагимов¹, Сергей Николаевич Абрамов¹,
Резида Ринатовна Исмагилова², Эльнара Маулетовна Биктагирова¹,
Изабелла Александровна Андрианова¹, Аделя Наилевна Максудова²,
Зинаида Ивановна Абрамова¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Анализ экспрессии ключевых белков регуляторов апоптоза (Bcl-2, каспазы-3) и аутофагии (Beclin 1, Vps34, p62 и LC3) в Т-лимфоцитах периферической крови больных системной красной волчанкой.

Методы. Объектом исследования были Т-лимфоциты периферической крови здоровых доноров и больных системной красной волчанкой. Для получения Т-клеток использовали метод иммуномагнитной сепарации. Для анализа экспрессии белков применяли метод вестерн-блот. Обработку результатов проводили в статистической среде R. Для представления данных использовали боксплоты. Группы сравнивали с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты. По результатам исследования апоптотических белков мы установили повышенное содержание каспазы-3 и отсутствие значимого изменения в содержании антиапоптотического белка Bcl-2 у больных системной красной волчанкой, что свидетельствует об активной апоптотической деятельности. Сравнительный анализ Beclin 1 и Vps34 показал их повышенное содержание в клетках больных, что указывает на активацию аутофагии. Проведённый анализ двух изоформ белка LC3 выявил их низкое содержание в группе больных. Поскольку разброс показателей сильно отличался от среднего значения, мы проанализировали эти показатели в зависимости от тяжести заболевания. В группе с острым течением выявлено высокое содержание белка LC3-I, содержание II формы было ниже. В группе с подострым течением количество обеих изоформ ниже, чем в других группах. В группе с хроническим течением установлено значительное повышение количества белка LC3-II и снижение соотношения LC3-I/LC3-II.

Вывод. Проведённое исследование показало, что в зависимости от характера течения системной красной волчанки меняется содержание изоформ белка LC3, что можно использовать для дифференциальной диагностики форм заболевания.

Ключевые слова: Bcl-2, каспаза-3, Beclin 1, Vps34, LC3, апоптоз, аутофагия, системная красная волчанка.

Для цитирования: Скибо Ю.В., Фатхуллина А.Р., Ибрагимов Б.Р. и др. Индукция апоптоза и аутофагии в Т-лимфоцитах пациентов с системной красной волчанкой. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 347–355. DOI: 10.17816/KMJ2020-347.

Induction of apoptosis and autophagy in T-lymphocytes of patients with Systemic Lupus Erythematosus

Y.V. Skibo¹, A.R. Fathullina¹, B.R. Ibragimov¹, S.N. Abramov¹, R.R. Ismagilova², E.M. Biktagirova¹, I.A. Andrianova¹, A.N. Maksudova², Z.I. Abramova¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To analyze the expression of key apoptosis (Bcl-2, caspase-3) and autophagy (Beclin 1, Vps34, p62 and LC3) proteins regulators in peripheral blood T-lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus.

Methods. The object of the study was peripheral blood T-lymphocytes of healthy donors and patients with systemic lupus erythematosus. To obtain T cells, we used the immunomagnetic separation method. Protein expression was analyzed using the Western blot method. Statistically analyzing the results was performed using the R software environment. The data was represented using boxplots. Groups were compared using the Mann–Whitney test.

Results. According to the results of the study of the apoptotic proteins, we found an increased content of caspase-3 and the absence of significant changes in the content of the anti-apoptotic protein Bcl-2 in patients with lupus, which indicates active apoptotic activity. A comparative analysis of Beclin 1 and Vps34 showed their increased content in the cells of patients, which indicates the activation of autophagy. The analysis of two isoforms of LC3 protein revealed their low content in the group of patients. Since the scatter of indicators was very different from the average value, we analyzed these indicators depending on the severity of the disease. In the acute course group, high content of protein LC3-I was detected, the content of form II was lower. In the group with the subacute course, the number of both isoforms is lower than in the other groups. In the group with a chronic course, significant increases of protein LC3-II and a decrease in the ratio of LC3-I/LC3-II were found.

Conclusion. The study showed that depending on the severity of systemic lupus erythematosus, the content of protein LC3 isoforms changes, which can be used for differential diagnosis of disease forms.

Keywords: Bcl-2, caspase-3, Beclin 1, Vps34, LC3, apoptosis, autophagy, systemic lupus erythematosus.

For citation: Skibo Y.V., Fathullina A.R., Ibragimov B.R. et al. Induction of apoptosis and autophagy in T-lymphocytes of patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 347–355. DOI: 10.17816/KMJ2020-347.

Актуальность. Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии. Клинические проявления, видимые в большинстве органов, инициируются синтезом аутоантител к ядерным антигенам, сывороточным белкам и белкам клеточной поверхности [1–3]. Одним из наиболее часто встречающихся патогенетических механизмов при СКВ бывает нарушение гомеостаза Т-лимфоцитов [4, 5]. Апоптоз регулирует и поддерживает гомеостаз периферических лимфоцитов. Следовательно, нарушения иммунитета, такие как иммунодефицит и аутоиммунитет, возникают из-за неправильной регуляции апоптоза лимфоцитов. Аберрантный апоптоз при СКВ, особенно повышенный апоптоз лимфоцитов, был доказан в ряде экспериментов [2, 6, 7]. Кроме того, хроническая лимфопения [2] и компартментализированное высвобождение аутоантигена [8] при СКВ могут быть результатом усиления апоптоза циркулирующих Т-клеток.

Помимо апоптоза, в недавних исследованиях была показана роль аутофагии в поддержании гомеостаза лимфоцитов [9–11]. Аутофагия — катаболический процесс, опосредованный лизосомами, участвующий как в базальном обороте клеточных компонентов, так и в ответе на стрессовые состояния. Во время аутофагии часть цитоплазмы с повреждёнными белками или органеллами изолируется с помощью двухмембранных везикул (аутофагосом), которые деградируют после слияния с лизосомами

для последующей рециркуляции [9–12]. Неблагоприятные условия окружающей среды, такие как истощение питательных веществ и окислительный стресс, могут вызвать аутофагию, активируя белки Atg, такие как микротрубочковый белок 1 LC3, гомолог млекопитающих дрожжей Atg8 [13–16].

Дисрегуляция аутофагии была обнаружена при ряде заболеваний, включая аутоиммунные расстройства [17, 18]. В генетических исследованиях выявлены мутации в регуляторах аутофагии [12, 19], а также в Т-клетках мышей, склонных к волчанке, и у пациентов с аномальной аутофагией при СКВ [18, 20].

Тем не менее, точная роль аутофагии в судьбе клеток остаётся противоречивой, отчасти из-за сложного функционального и молекулярного пересечения аутофагии и апоптоза. Взаимодействие молекулярных путей между аутофагией и апоптозом — сложный процесс, регуляторы апоптоза способны активировать аутофагию. К примеру, в цитоплазме белок HMGB1 взаимодействует с комплексом двух белков: Bcl-2–Beclin 1. HMGB1 связывается с белком Bcl-2, и комплекс распадается. Происходит это благодаря внутримолекулярному дисульфидному мостику между цистеином в положениях 23 и 45 (C23 и C45). После этого Bcl-2 блокирует апоптоз, а Beclin 1 запускает аутофагию [21–23]. Однако то, как эти взаимодействия влияют на клетки, остаётся спорным, и существует необходимость определения роли аутофагии и апоптоза в Т-лимфоцитах у пациентов с СКВ.

Цель. Целью проведённого исследования стал анализ экспрессии ключевых белков-регуляторов апоптоза и аутофагии в Т-лимфоцитах периферической крови больных СКВ. Эти результаты дают новое понимание патогенной роли аутофагии в нарушении регуляции гомеостаза Т-лимфоцитов при СКВ.

Материал и методы исследования. В качестве объекта исследования были использованы Т-лимфоциты периферической крови здоровых доноров и больных СКВ. Образцы периферической крови больных СКВ были получены у 10 пациентов с хроническим, острым и подострым течением заболевания, получающих иммуносупрессивную терапию: 2 мужчины и 8 женщин в возрасте от 22 до 55 лет (средний возраст $42 \pm 12,41$ года). Длительность заболевания составила от 1 до 30 лет (в среднем $9,14 \pm 10,9$ года). Степень активности СКВ была минимальной у 1 (10%) больного, умеренной — у 4 (40%), высокой — у 5 (50%) человек. Всем пациентам диагноз СКВ был установлен в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации (1997). Клинические данные, включая возраст, пол, длительность заболевания, а также результаты иммунологического анализа, были получены при опросе пациентов и изучении медицинской документации.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых человек: 3 (30%) мужчины и 7 (70%) женщин. Минимальный возраст в группе добровольцев составил 22 года, максимальный — 58 лет.

Критериями исключения были жалобы и объективные признаки острых заболеваний, хронические заболевания в фазе обострения, данные о ревматологических и аутоиммунных заболеваниях в семейном анамнезе.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». От испытуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Т-лимфоциты выделяли по стандартной методике на градиенте плотности фиколл-урографин ($\rho = 1,077$). Для получения популяции Т-лимфоцитов использовали метод иммуномагнитной сепарации (Dynabeads Untouched Human T cells, Dynal, Invitrogen). Подсчёт клеток проводили в камере Горяева, окрашивали 0,1% раствором трипанового синего.

Проводили вестерн-блот анализ белков. К клеточному осадку добавляли 50 мкл RIPA буфера с добавлением ингибиторов протеаз и фосфатаз (Thermo Scientific). Полученные

клеточные лизаты замораживали, хранили при температуре -20°C и размораживали непосредственно перед электрофорезом.

Определение концентрации белка в образцах проводили с использованием набора BCA Protein Assay (Thermo Scientific). Перед нанесением на гель в образцы добавляли 0,5 мкл 1% бромфенолового синего. Образцы лизатов, содержащие ~ 20 мкг белка, были разделены в 4–12% градиенте SDS-ПААГ. После окончания электрофореза гель помещали в трансфер-буфер (25 мМ Трис, 192 мМ глицин, 20% метанол, $\text{pH} = 8,3$) и переносили белки на PVDF мембрану (Merck Millipore) в течение 1 ч при напряжении 350 В.

После трансфера мембрану инкубировали последовательно с первичными и вторичными антителами и визуализировали с применением ECL-набора на основе хемилюминесцентного субстрата (Bio-Rad). Были использованы такие первичные антитела, как антитела мыши к Bcl-2 (Cell Signaling Technology), антитела кролика к LC3 (Cell Signaling Technology), антитела кролика к каспазе-3 (Invitrogen), антитела к p62 (Invitrogen), антитела кролика к VPS34, антитела мыши к Beclin 1 (Invitrogen), антитела к GAPDH (Invitrogen). В качестве вторичных были использованы антитела, конъюгированные с пероксидазой (Life Technologies). В качестве белкового маркера применяли MagicMark XP (Invitrogen, Molecular Probes).

Математический анализ полученных результатов проведён на персональном компьютере с использованием пакета программ Excel (Microsoft office 2007). Поскольку медианы (Me) выборок отличались от их средних значений, это означало, что варьирование индивидуальных показателей не подчиняется закону нормального распределения. Это делает некорректным использование для характеристики выборки таких статистических параметров, как среднее и стандартное отклонение. Обработку результатов проводили в статистической среде R. Для представления данных использовали боксплоты. Для сравнения трёх групп применяли критерий Краскела–Уоллиса с последующими парными сравнениями с поправкой Бонферрони и Бенжамини–Хохберга. Две группы сравнивали с использованием критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты. На первом этапе исследования был проведён анализ двух основных белков-регуляторов апоптоза: Bcl-2 и каспазы-3. Биохимическим маркером активации апоптоза

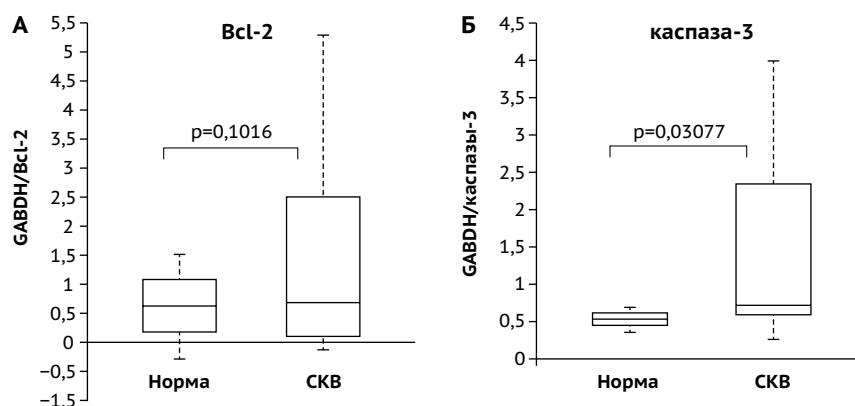


Рис. 1. Анализ содержания белков Bcl-2 (А) и каспазы-3 (Б) в лизатах Т-лимфоцитов, полученных от здоровых доноров, а также больных системной красной волчанкой (СКВ)

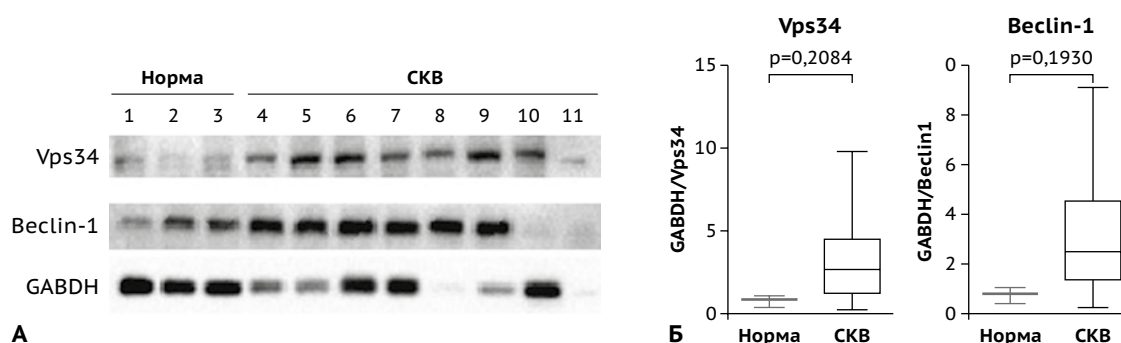


Рис. 2. Анализ содержания белков Vps34 и Beclin 1 в лизатах Т-лимфоцитов. А. Репрезентативный анализ вестерн-блот содержания белков Vps34 и Beclin 1 в лизатах Т-клеток. На иммунограммах представлены контрольные лизаты клеток, а также образцы лизатов, полученных из клеток больных системной красной волчанкой (СКВ). В качестве «загрузочного» контроля использован GAPDH. Б. Результаты статистического анализа данных экспрессии белка Beclin 1 (А) и Vps34 (Б) в Т-лимфоцитах, полученных от здоровых доноров, а также больных СКВ

в клетках служит протеолитическое расщепление прокаспазы-3 с образованием эффекторной каспазы-3. Активность фермента приводит к деградации хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), вызывая конденсацию хроматина [24]. Сравнительный анализ между группами показал достоверное повышение содержания белка в группе больных СКВ (p -value=0,03077), что свидетельствует об активации апоптоза и согласуется с результатами других исследований (рис. 1).

Белок Bcl-2 ингибирует множественные формы апоптоза и играет ключевую роль в его регуляции в разных типах клеток, включая Т-лимфоциты. Экспрессия Bcl-2 строго регулируется в моноцитах, нейтрофилах и Т-клетках, что свидетельствует о критической роли этого белка в гибели клеток. В проведенном исследовании мы установили, что содержание Bcl-2 у здоровых доноров и пациентов с СКВ не имеет значимого различия (p -value=0,1016; см. рис. 1, А).

На следующем этапе исследования был проведен анализ содержания ключевых белков аутофагии (Beclin 1, Vps34, p62 и LC3) в Т-лимфоцитах больных СКВ и здоровых доноров (рис. 2). Ген Beclin 1 (Atg6) играет ключевую роль в процессе аутофагии. Белок, кодируемый этим геном, активно участвует в инициации аутофагии: присоединяясь к комплексу Vps34-PI3K-СНП, он даёт начало формированию аутофагосом. Он также тесно взаимодействует с другими белками аутофагии, такими как Ambra1, ULK1, Vps15. Мы показали, что содержание Beclin 1 достоверно значительно выше в Т-клетках больных СКВ по отношению к здоровым донорам (p -value=0,1930; см. рис. 2, Б).

На следующем этапе была поставлена задача оценить содержание белка Vps34 в обеих исследуемых группах. Результаты показали, что содержание данного белка, так же как и Beclin-1, выше в группе больных СКВ (p -value=0,2084; см. рис. 2).

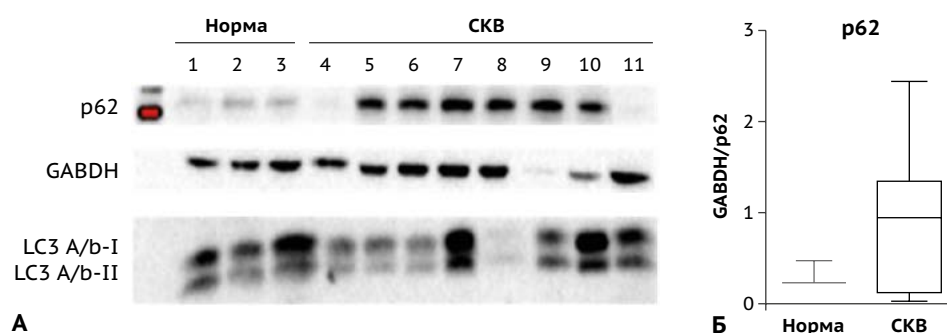


Рис. 3. Анализ содержания белка p62 в лизатах Т-лимфоцитов. А. Репрезентативный анализ вестерн-блот содержания белка p62 в лизатах Т-клеток. На иммунограммах представлены контрольные лизаты клеток, а также образцы лизатов, полученных из клеток больных системной красной волчанкой (СКВ). В качестве «загрузочного» контроля использован GAPDH. Б. Результаты статистического анализа данных экспрессии p62 в Т-лимфоцитах здоровых доноров, а также больных СКВ

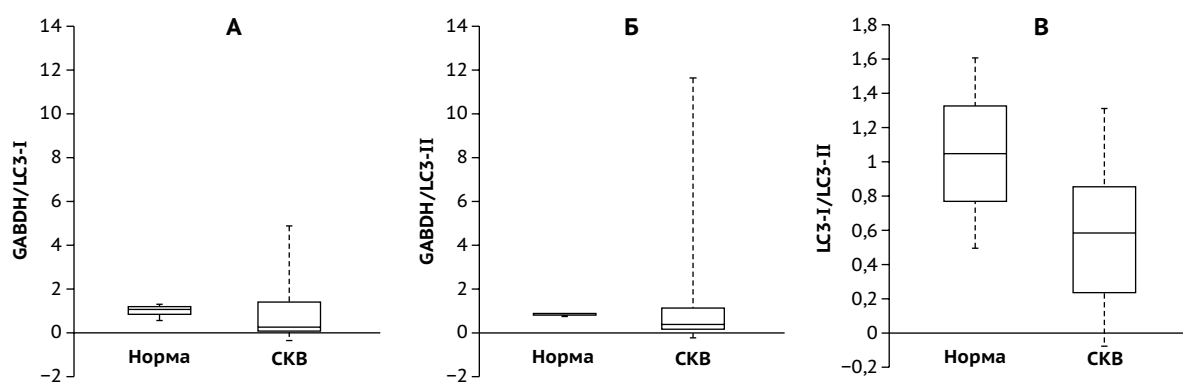


Рис. 4. Анализ содержания изоформ белка LC3 (I и II форм), а также их соотношения в лизатах Т-лимфоцитов здоровых доноров и больных системной красной волчанкой (СКВ)

Белок p62 служит центральным маркером аутофагической деградации и играет роль в индукции аутофагии. Потеря Atg или факторов, необходимых для слияния аутофагосом с лизосомами, приводит к значительному увеличению p62-позитивных агрегатов. Наше исследование показало, что экспрессия p62 у больных СКВ выше, чем в контроле (p -value=0,0097; рис.3). Поскольку содержание этого белка при нормальном течении процесса должно снижаться, это может свидетельствовать о блокировке нижестоящих членов семейства белков аутофагии. По этой причине на заключительном этапе исследования был проведён анализ содержания белка LC3 — его изоформ.

Белок LC3 присутствует в цитозоле большинства типов клеток. При запуске аутофагии он протеолитически разрушается, образуя форму LC3-I. Отщеплённый белок LC3-I активируется и переносится к белку Atg3 до его конъюгации с фосфатидилэтаноламином и образования формы LC3-II. Белок LC3-II вовлека-

ется в растущую фагофору и располагается на внутренней и внешней мембранах аутофагосомы, поэтому его количество хорошо коррелирует с числом аутофагосом. Эту характеристику преобразования LC3 можно использовать для мониторинга аутофагии.

В нашем исследовании мы обнаружили, что содержание изоформ белка LC3, а также их соотношение ниже в группе больных СКВ по сравнению с контрольной группой (рис.4). Однако в группе больных заметно значительное отклонение от среднего значения. По этой причине мы провели анализ данных показателей в зависимости от характера течения заболевания — острого, подострого и хронического.

Анализ показал, что есть различия в соотношении изоформ белка LC3 в зависимости от течения СКВ. В группе с острым течением наиболее высоким оказалось значение I формы белка по отношению к контролю. Содержание II формы также было выше по отношению к контролю, но ниже по отношению к I форме.

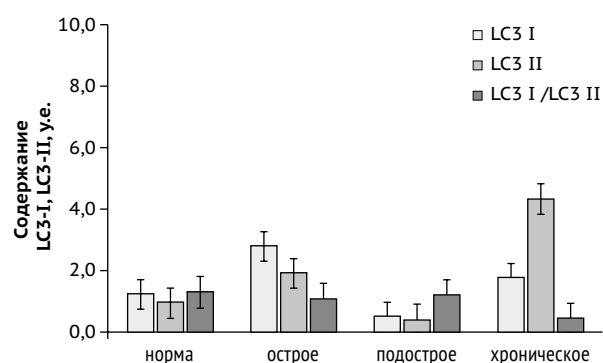


Рис. 5. Анализ содержания изоформ белка LC3 (I и II формы), а также их соотношение в Т-лимфоцитах здоровых доноров и больных системной красной волчанкой с острым, подострым и хроническим течением заболевания

В группе с подострым течением содержание I и II форм LC3 белка было практически одинаковым, и оно оказалось ниже по отношению к контролю. В группе с хроническим течением изменение в содержании двух форм белка LC3 было противоположно по отношению к группе с острым течением заболевания: содержание II формы оказалось значительно выше, чем I формы. То есть происходит нарастание содержания II формы белка, который локализован на мембране аутофагосом. Соотношение LC3-I/LC3-II при остром и подостром течении заболевания статистически не отличалось от контроля. И лишь в группе с хроническим течением было ниже, чем у здоровых доноров (рис. 5).

Обсуждение. Аутофагия — процесс, который отвечает за деградацию повреждённых либо подлежащих удалению белков. Если этот процесс неэффективен, происходит их накопление. Есть данные, подтверждающие взаимосвязь нарушения клиренса апоптотических белков с увеличением количества ядерных антигенов, представляемых к Т-клеткам [25], что сопровождается аутоиммунными реакциями, которые могут привести к развитию СКВ.

В представленной работе был проведён анализ содержания некоторых ключевых белков апоптотического и аутофагического путей в Т-лимфоцитах периферической крови больных СКВ. По результатам исследования двух основных апоптотических белков — Bcl-2 и каспазы-3 — мы установили повышенное содержание каспазы-3 (фермента, индуцирующего конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК), что свидетельствует об активной апоптотической деятельности. Кроме того, это подтверждает отсутствие значимого изменения в содержании антиапоптотического белка Bcl-2 у больных по сравнению со здоровыми донорами. Результат

согласуется с ранее полученными данными в работе Rastin и соавт., в которой содержание этого белка также оставалось на уровне контроля [26]. Таким образом, мы установили, что в Т-лимфоцитах больных СКВ апоптоз более интенсивный, чем у здоровых доноров.

Существует значительное количество данных о том, что нарушение или задержка клиренса апоптотических тел при СКВ, приводящие к накоплению апоптотического «мусора», коррелирует с персистенцией аутоантигенов [27]. Свободный апоптотический дебрис, прикрепленный к дендритным клеткам, который представляет антигенные сигналы В-клеткам, способствует их дифференцировке в высокоаффинные плазматические клетки, секретирующие антитела. Эмбрионы *Atg5^{-/-}* с дефицитом аутофагии имеют более выраженное воспаление в тканях, в которых нарушен клиренс апоптотических клеток [28]. Это свидетельствует о том, что отсутствие эффективного клиренса апоптотических клеток может преодолеть толерантность к аутоантигенам и привести к СКВ.

Опираясь на полученные в нашей работе данные, мы можем говорить о том, что нарушений в самом апоптотическом процессе не выявлено, и, вероятно, аутоиммунная отягощённость вызвана недостаточной деятельностью макрофагов.

Взаимосвязь апоптоза и аутофагии показана в ряде исследований. Установлено, что при нарушении в одном из них может активироваться другой путь, либо оба процесса могут параллельно протекать в одной клетке. По этой причине на следующем этапе нашей работы была проведена оценка аутофагии путём определения содержания её ключевых белков: Beclin 1, Vps34, p62 и LC3. Сравнительный анализ Beclin 1 и Vps34 показал повышенное содержание белков в Т-клетках больных СКВ. Ген Beclin 1 (*Atg6*) играет ключевую роль в процессе аутофагии у млекопитающих. Белок, кодируемый этим геном, активно участвует в инициации аутофагии: присоединяясь к комплексу Vps34-PI3K-CIII, он даёт начало формированию аутофагосом. Поскольку оба этих белка входят в состав комплекса Beclin 1-Vps34-Atg14-PI3P, ответственного за элонгацию преаутофагосомы, можно сделать вывод, что в Т-клетках больных СКВ активируется аутофагия.

Белок p62 взаимодействует с аутофагическими субстратами и доставляет их в аутофагосомы для деградации. При этом количество p62 само по себе снижается, и когда индуцируется аутофагия, происходит соответствующее снижение уровня p62. Анализ содержания данного

белка в группах показал не снижение, а, наоборот, значительное увеличение количества р62 у больных СКВ.

Интересно, но сам р62 считают необязательным для канонической аутофагии. В отличие от почти всех основных белков АТГ, потеря которых у мышей приводит к эмбриональной или неонатальной летальности, единственным неблагоприятным исходом, проявляющимся у мышей $\text{p62}^{-/-}$, бывает ожирение зрелого возраста [29]. В ряде недавних публикаций было показано, что р62 представляет собой multifunctional каркасный белок, который взаимодействует с разными белками для регуляции различных процессов, включая апоптоз и другие формы гибели клеток, таких как некроптоз. Было показано, что р62 взаимодействует с ERK1 для регуляции адипогенеза и с протеинкиназой C (PKC zeta) для регуляции передачи сигналов NF- κ B [30]. По этой причине наряду с определением содержания р62 необходимо проводить мониторинг другого важного маркерного белка аутофагии — LC3.

Проведённый анализ содержания двух изоформ белка LC3 показал низкое содержание как изоформ, так и соотношения LC3-I/LC3-II в группе с СКВ. Поскольку разброс показателей сильно отличался от среднего значения, мы решили проанализировать эти показатели в зависимости от характера течения заболевания.

В группе с острым течением было установлено высокое содержание I изоформы белка. Содержание II формы было ниже, но по сравнению с контрольной группой его значение было выше. Соотношение форм белка оставалось на уровне контроля. В группе с подострым течением содержание обеих изоформ ниже по сравнению с другими исследуемыми группами, но соотношение LC3-I/LC3-II находится на уровне контроля. В группе с хроническим течением установлено значительное повышение белка LC3-II по сравнению с I формой. При этом отмечено значительное снижение отношения LC3-I/LC3-II. LC3-II постоянно присутствует в аутофагосоме и считается самым надёжным маркером аутофагии. Однако не менее важно определение содержания изоформы LC3-I. Увеличение уровня LC3-I свидетельствует об увеличении активности процессов аутофагии, а нарастание соотношения LC3-I/LC3-II может указывать на высокий уровень инициации аутофагии при нормальном протекании дальнейших стадий этого процесса, таких как везикулярный транспорт, слияние с лизосомами и протеолитическая деградация содержимого аутолизосом.

Повышение уровня LC3-II, а также уменьшение отношения LC3-I/LC3-II могут свидетельствовать о нарушении слияния аутофагосом и лизосом и, следовательно, незавершённой аутофагии, приводящей к накоплению большого количества аутофагосом внутри клетки [31,32]. При излишнем накоплении аутофагосом внутри клеток активируются процессы образования экзосом. В результате этого агрегаты белков, обладающих прионоподобной активностью, могут быть экскретированы в межклеточное пространство и захвачены здоровыми клетками, что способствует дальнейшему распространению патологического процесса и увеличивает скорость прогрессирования заболевания.

В нашей работе тенденция к увеличению уровня LC3-II и снижению показателя LC3-I/LC3-II отмечена у пациентов с хронической формой. На основании полученных данных в группе с острой формой заболевания можно говорить о высоком уровне инициации аутофагии. А в группе с подострым течением, поскольку значения I и II форм белка были низкими, аутофагия, вероятно, малоактивна.

Результаты проведённого нами исследования впервые выявили, что в Т-лимфоцитах пациентов с острой формой СКВ есть тенденция к более высокому уровню активности аутофагии, чем у здоровых людей. В группе с подострой формой заболевания, наоборот, степень активности аутофагии оказалась незначительной. В группе с хронической формой заболевания, несмотря на высокий уровень содержания белка LC3-II, вероятно, есть нарушения на стадии слияния аутофагосом с лизосомами. Для подтверждения этой гипотезы, необходимо проведение дальнейших исследований.

ВЫВОД

Полученные данные позволяют предложить использовать мониторинг содержания изоформ белка LC3 для дифференциальной диагностики форм системной красной волчанки.

Участие авторов. Ю.В.С., З.И.А. разработали исследование, отвечали за общее руководство и планирование; Р.И., Б.И. и С.Н.А. — подбор доноров для включения в исследование, подготовка образцов, выделение Т-лимфоцитов из периферической крови; Ю.В.С., А.Р.Ф. — проведение экспериментов по определению содержания белков р62, LC3 методом Western blot, статистическая обработка результатов; Б.И. и С.Н.А. — проведение экспериментов по определению содержания белков Beclin 1 и Vps34 методом Western blot,

статистическая обработка результатов; Э.М.Б., И.А.А. — проведение экспериментов по определению содержания белков Bcl-2, каспазы-3 методом Western blot, статистическая обработка результатов; Ю.В.С., А.Н.М. и З.И.А. способствовали интерпретации результатов; Ю.В.С. подготовила рукопись с участием всех авторов. Все авторы предоставили критическую обратную связь и помогли сформировать исследование, анализ и рукопись.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-34-00739.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меснянкина А.А. Клеточные и молекулярные биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени при системной красной волчанке. *Науч.-практ. ревматол.* 2016; 54 (2): 206–218. [Mesnyankina A.A. Cellular and molecular biomarkers and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice.* 2016; 54 (2): 206–218. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2016-206-218.
2. *Ревматология. Национальное руководство.* Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 720 с. [Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. (Rheumatology. National guidelines.) Ed. by E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. M.: GEOTAR-Media. 2008; 720 p.]
3. Ivanova V.V., Khaiboullina S.F., Cherenkova E.E. et al. Differential immuno-reactivity to genomic DNA, RNA and mitochondrial DNA is associated with autoimmunity. *Cell. Physiol. Biochem.* 2014; 34 (6): 2200–2208. DOI: 10.1159/000369663.
4. Katsuyama T., Tsokos G.C., Moulton V.R. Aberrant T cell signaling and subsets in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2018; 9: 1088. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01088.
5. Moulton V.R., Tsokos G.C. Abnormalities of T cell signaling in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13: 207. DOI: 10.1186/ar3251.
6. Wang H., Xu J., Ji X. et al. The abnormal apoptosis of T cell subsets and possible involvement of IL-10 in systemic lupus erythematosus. *Cell. Immunol.* 2005; 235: 117–121. DOI: 10.1016/j.cellimm.2005.08.031.
7. Yang F., Yi H., Zhai Z., Sun E. Programmed cell death pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J. Immunol. Res.* 2019; (6): 1–13. DOI: 10.1155/2019/3638562.
8. Gaip U.S., Munoz L.E., Grossmayer G. et al. Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE). *J. Autoimmun.* 2007; 28: 114–121. DOI: 10.1016/j.jaut.2007.02.005.
9. Pua H.H., He Y.W. Maintaining T lymphocyte homeostasis: another duty of autophagy. *Autophagy.* 2007; 3: 266–267. DOI: 10.4161/auto.3908.
10. Li C., Capan E., Zhao Y. et al. Autophagy is induced in CD4⁺ T cells and important for the growth factor-withdrawal cell death. *J. Immunol.* 2006; 177: 5163–5168. DOI: 10.4049/jimmunol.177.8.5163.
11. Walsh C.M., Edinger A.L. The complex interplay between autophagy, apoptosis, and necrotic signals promotes T-cell homeostasis. *Immunol. Rev.* 2010; 236: 95–109. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00919.x.
12. Gerland L.M., Genestier L., Peyrol S. et al. Autolysosomes accumulate during in vitro CD8⁺ T-lymphocyte aging and may participate in induced death sensitization of senescent cells. *Exp. Gerontol.* 2004; 39: 789–800. DOI: 10.1016/j.exger.2004.01.013.
13. Kuma A., Hatano M., Matsui M. et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature.* 2004; 432: 1032–1036. DOI: 10.1038/nature03029.
14. Kamada Y., Sekito T., Ohsumi Y. Autophagy in yeast: aTOR-mediated response to nutrient starvation. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2004; 279: 73–84. DOI: 10.1007/978-3-642-18930-2_5.
15. Lum J.J., Bauer D.E., Kong M. et al. Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis. *Cell.* 2005; 120: 237–248. DOI: 10.1016/j.cell.2004.11.046.
16. Tanida I., Ueno T., Kominami E. LC3 conjugation system in mammalian autophagy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004; 36: 2503–2518. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.05.009.
17. Levine B., Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell.* 2008; 132: 27–42. DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018.
18. Gros F., Arnold J., Page N. et al. Macroautophagy is deregulated in murine and human lupus T lymphocytes. *Autophagy.* 2012; 8: 1113–1123. DOI: 10.4161/auto.20275.
19. Zhou X.J., Lu X.L., Lv J.C. et al. Genetic association of PRDM1-ATG5 intergenic region and autophagy with systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 1330–1337. DOI: 10.1136/ard.2010.140111.
20. Perl A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity.* 2010; 43: 32–47. DOI: 10.3109/08916930903374774.
21. Debnath J., Baehrecke E.H., Kroemer G. Does autophagy contribute to cell death? *Autophagy.* 2005; 1: 66–74. DOI: 10.4161/auto.1.2.1738.
22. Kroemer G., Jaattelä M. Lysosomes and autophagy in cell death control. *Nat. Rev. Cancer.* 2005; 5: 886–897. DOI: 10.1038/nrc1738.
23. Wang Y., Singh R., Massey A.C. et al. Loss of macroautophagy promotes or prevents fibroblast apoptosis depending on the death stimulus. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 4766–4777. DOI: 10.1074/jbc.M706666200.
24. Скибо Ю.В., Фатхуллина А.Р., Романова Е.В., Литвинов Р.И. Влияние тромбоцитарного фактора 4 на морфологические и биохимические проявления апоптоза Т-лимфоцитов. *Гены и клетки.* 2014; 9 (3): 118–124. [Skibo Y.V., Fathullina A.R., Romanova E.V., Litvinov R.I. Effects of platelet factor 4 on morphological and biochemical signs of apoptosis in T-lymphocytes. *Geny i kletki.* 2014; 9 (3): 118–124. (In Russ.)]
25. Xue C., Lan-Lan W., Bei C. et al. Abnormal Fas/FasL and caspase-3-mediated apoptotic signaling pathway of T-lymphocyte subset in patients with systemic lupus erythematosus. *Cell. Immunol.* 2006; 239: 121–128. DOI: 10.1016/j.cellimm.2006.05.003.
26. Rastin M., Mahmoudi M., Hatef M. et al. T lymphocyte apoptosis in systemic lupus erythematosus patients. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2013; 16 (8): 936–941. PMID: 24106599.
27. Ren Y., Tang J., Mok M.Y. et al. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic

lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.* 2003; 48 (10): 2888–2897. DOI: 10.1002/art.11237.

28. Qu X., Zou Z., Sun Q. et al. Autophagy gene-dependent clearance of apoptotic cells during embryonic development. *Cell.* 2007; 128 (5): 931–946. DOI: 10.1016/j.cell.2006.12.044.

29. Kuma A., Komatsu M., Mizushima N. Autophagy-monitoring and autophagy-deficient mice. *Autophagy.* 2017; 13 (10): 1619–1628. DOI: 10.1080/15548627.2017.1343770.

30. Sánchez-Martín P., Komatsu M. p62/SQSTM1 — steering the cell through health and disease. *J. Cell Sci.* 2018; 131 (21): jcs222836. DOI: 10.1242/jcs.222836.

31. Klionsky D.J., Abdelmohsen K., Abe A. et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy.* 2016; 12 (1): 1–222. DOI: 10.1080/15548627.2015.1100356.

32. Кочергин И.А., Тухватулин А.И., Логунов Д.Ю., Захарова М.Н. Активация аутофагии в периферических мононуклеарных клетках при боковом амиотрофическом склерозе. *Анн. клин. и эксперим. неврол.* 2016; 10 (4): 26–31. [Kochergin I.A., Tukhvatulin A.I., Logunov D.Yu., Zakharova M.N. Autophagy activation in peripheral mononuclear cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii.* 2016; 10 (4): 26–31. (In Russ.)]

Клиническая и лабораторная оценка эффективности применения комбинации антибактериальных средств при лечении хронического генерализованного пародонтита

Сария Вагиф кызы Пури-захидан*

Азербайджанский медицинский университет,
г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Определить эффективность применения комбинации метронидазола и ко-тримоксазола при лечении хронического генерализованного пародонтита.

Методы. В исследование были включены больные хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой и средней степеней тяжести без сопутствующей патологии. Контингент больных был разделён на две сопоставимые по возрасту и тяжести заболевания пародонта группы. В первой группе больных в процессе лечебных мероприятий в пародонтальный карман вносили на турундах метронидазол, во второй группе — комбинацию ко-тримоксазола и метронидазола. При лабораторных исследованиях ротовой жидкости изучали уреолитическую и гликолитическую активность, содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, каталазы, лизоцима и секреторного иммуноглобулина А. Результаты исследования оценивали до и после проводимого лечения. В целом продолжительность лечения составила 12 дней.

Результаты. Комбинация антибактериальных препаратов ко-тримоксазола и метронидазола улучшала соотношение уреолитической и гликолитической активности, оказывала эффективное антиоксидантное влияние, которое проявлялось статистически значимым снижением содержания малонового диальдегида у пациентов с лёгкой степенью пародонтита на 32,8% ($p < 0,01$), со средней степенью — на 36,6% ($p < 0,01$), диеновых конъюгатов — на 25,0% ($p < 0,001$) и 37,7% ($p < 0,001$) при лёгкой и средней степенях пародонтита соответственно и повышением активности каталазы в 2,6 и 2,9 раза ($p < 0,001$) соответственно при лёгкой и средней степенях заболевания. После лечения зарегистрировано повышение активности лизоцима на 11,3 и 17,6% ($p < 0,001$) при лёгкой и средней степенях тяжести и уровня секреторного иммуноглобулина А при лёгкой степени пародонтита на 37,4% ($p < 0,001$), при средней степени — на 53,2% ($p < 0,001$). В первой группе при лёгкой степени заболевания количество секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости увеличилось по сравнению с величиной до лечения на 35,8% ($p < 0,001$), при средней степени пародонтита — на 45,6% ($p < 0,001$), во второй группе — на 37,4% ($p < 0,001$) и 53,2% ($p < 0,001$) соответственно.

Вывод. Комбинированное лечение ко-тримоксазолом + метронидазолом способствует положительной динамике исследованных показателей, вызывает быстрое исчезновение симптомов, характерных для хронического генерализованного пародонтита; данную комбинацию препаратов рекомендовано включать в комплекс лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях пародонта.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, метронидазол, ко-тримоксазол, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, каталаза, лизоцим.

Для цитирования: Пури-захидан С.В. Клиническая и лабораторная оценка эффективности применения комбинации антибактериальных средств при лечении хронического генерализованного пародонтита. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 356–364. DOI: 10.17816/KMJ2020-356.

Clinical and laboratory assessment of the application efficacy of antibacterial combinations in the treatment of chronic generalized periodontitis

S.V. Puri-Zahidan

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To determine the efficacy of the combination of metronidazole and co-trimoxazole in the treatment of chronic generalized periodontitis.

Methods. The studies included patients with slight and moderate chronic generalized periodontitis without concomitant pathology. Patients were divided into two groups with similar age and severity of periodontal diseases. In the first group, metronidazole was administered into the periodontal pocket; in the second group co-trimoxazole and metronidazole combination was used. Oral fluid testing was used to detect ureolytic and glycolytic activity, malondialdehyde (MDA) content, conjugated dienes, catalase activity, Salivary Secretory Immunoglobulin (SIgA) and Lysozyme. Changes in periodontal disease were assessed before and after treatment. The duration of treatment was 12 days.

Results. Co-trimoxazole and metronidazole combination more effectively stimulated ureolytic activity and reduced glycolytic effect. It had a more effective antioxidant effect that manifested in: a statistically significant decrease in malondialdehyde levels by 32.8% ($p < 0.01$) and by 36.6% ($p < 0.01$) in patients with slight and moderate periodontitis, respectively; decrease in diene conjugates by 25.0% ($p < 0.001$) and 37.7% ($p < 0.001$); and increased catalase activity 2.6 and 2.9 times ($p < 0.001$). After treatment, it was revealed an increase in lysozyme activity by 11.3% and 17.6% ($p < 0.001$) in patients with slight and moderate periodontitis, respectively, and increase secretory IgA levels by 37.4% ($p < 0.001$) and 53.2% ($p < 0.001$). In the first group, the amount of SIgA in the oral fluid increases by 35.8% ($p < 0.001$), and by 45.6% ($p < 0.001$) compared to the value before treatment in patients with slight and moderate periodontitis, and in the second group by 37.4% ($p < 0.001$) and 53.2% ($p < 0.001$), respectively.

Conclusion. The combined treatment with co-trimoxazole + metronidazole leads to the positive changes in the studied parameters causes rapid disappearance of the symptoms characteristic of chronic generalized periodontitis; this 2-drug combination is recommended to be included in the complex therapeutic measures for inflammatory periodontal diseases.

Keywords: chronic generalized periodontitis, metronidazole, co-trimoxazole, malondialdehyde, diene conjugates, catalase, lysozyme.

For citation: Puri-Zahidan S.V. Clinical and laboratory assessment of the application efficacy of antibacterial combinations in the treatment of chronic generalized periodontitis. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 356–364. DOI: 10.17816/KMJ2020-356.

Актуальность. До настоящего времени терапия заболеваний пародонта не теряет своей актуальности. Население в среднем в 44% случаев нуждается в лечении хронического генерализованного пародонтита (ХГП) [1]. Современная тенденция в лечении пародонтита состоит в максимальном применении консервативных методов с использованием эффективных противовоспалительных средств [2,3].

Сочетанное использование метронидазола и сульфаниламидов длительного действия позволяет отказаться от антибиотикотерапии, имеющей побочные эффекты, которые проявляются аллергическими реакциями, формированием устойчивости микрофлоры к лекарственным препаратам, дисбактериозом, иммуносупрессией [4].

В пародонтологии существуют рекомендации применения метронидазола и ко-тримоксазола в отдельности [4,5], но не рассмотрена возможность комбинации этих препаратов для местного применения, в частности при ХГП.

Биохимические исследования ротовой жидкости пациентов с ХГП носят важный диагностический характер, а также достаточно информативны в оценке проведённых лечебных мероприятий, поскольку биохимические

показатели ярко отражают глубину изменения метаболических процессов в ротовой полости больных [6]. В этом аспекте воспалительный процесс в пародонте, обусловленный влиянием бактериальных эндотоксинов и протеолитических ферментов, инициирующих патоморфологические изменения, способствует нарушению процессов свободного радикального окисления и антиоксидантной защиты, что в конечном итоге приводит к увеличению содержания малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), снижению активности антиоксидантного фермента каталазы [4].

Учитывая значение процессов свободного радикального окисления и нарушения антиоксидантной защиты в развитии воспаления пародонта, можно констатировать, что изменение содержания конечных продуктов проходящих реакций — МДА [7] и ДК [8], а также активности каталазы [9] показательны в оценке активности воспалительного процесса в пародонте.

Нарушения метаболических процессов сопровождаются ослаблением иммунной защиты, в частности локального иммунитета, выраженного уменьшением содержания в ротовой жидкости лизоцима и секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) [4]. Особенности

Таблица 1. Общая характеристика пациентов групп исследования

Группа	Количество пациентов	Возраст, годы	Степень тяжести пародонтита	Применяемая терапия
Первая	16	30,3±2,84 [22; 40]	Лёгкая, n=10 Средняя, n=6	Метронидазол
Вторая	17	29,6±1,92 [20; 39]	Лёгкая, n=10 Средняя, n=7	Ко-тримоксазол + метронидазол

изменения местных специфических факторов резистентности полости рта, отражающие иммунный дисбаланс при воспалительных изменениях пародонта, изучали путём анализа активности лизоцима [10] и sIgA [11].

Активный рост патогенной микрофлоры при пародонтите и, как следствие, нарушение бактериального равновесия приводят к дисбалансу, выражающемуся в повышении уреолитической и снижении гликолитической активности ротовой жидкости. При пародонтите увеличивается количество уреолитических микроорганизмов и снижается активность микроорганизмов, ферментирующих глюкозу, и изменения коррелируют со степенью тяжести заболевания [12].

Под влиянием лечебных мероприятий происходят угасание воспалительных изменений, восстановление и нормализация метаболических процессов, что выражается в значениях соответствующих биохимических показателей ротовой жидкости, сравнительный анализ которых позволяет судить о качестве терапевтического воздействия на патологический процесс в пародонте [4, 6, 12].

Цель исследования — определить эффективность применения комбинации метронидазола и ко-тримоксазола при лечении ХГП на основании данных, полученных при клинических и лабораторных исследованиях.

Материал и методы исследования. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 54 лет (средний возраст 39,3±2,6 года) с ХГП лёгкой и средней степеней, без сопутствующих соматических заболеваний, выразившие согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом при Азербайджанском медицинском университете (протокол №9 от 14.05.2014).

Критерии исключения: беременные и кормящие матери, пациенты, принимавшие в ближайшие месяцы антибиотики, имеющие хроническую соматическую патологию, не согласившиеся участвовать в исследовании.

Больные были разделены на две сопоставимые по возрасту и тяжести заболевания пародонта группы в зависимости от используемого для лечения препарата или их комбинации (табл. 1).

В обеих группах пациентов в полости рта проводили общепринятые лечебные мероприятия: удаление зубных отложений, обработка антисептическим препаратом (0,05% раствором хлоргексидина), кюретаж пародонтальных карманов. В первой группе при лечебных мероприятиях в пародонтальный карман помещали турунды только с антибактериальным препаратом метронидазолом, во второй группе использовали комбинацию антибактериальных препаратов, состоящую из ко-тримоксазола и метронидазола.

Влияние проводимого лечения на пародонт больных оценивали по объективным клиническим критериям (гиперемия, отёк, боль, пародонтальные карманы, подвижность зубов). Изменения в пародонте также оценивали до и после проводимого лечения согласно цифровым значениям упрощённого индекса гигиены полости рта ОНI-S, папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА), пародонтального индекса (PI) и индекса Мюллера-Коуэла. Лечение проводили до исчезновения признаков воспаления в пародонте, период терапии составил 12 дней. Эффективность лечебных мероприятий также оценивали в отдалённые сроки (через 6 мес от начала лечения).

При статистической обработке результатов исследования использовали программу Statistica 8.0, достоверность оценивали критериями χ^2 и Уилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты. При сравнительной оценке результатов, полученных через 6 и 9 дней после терапии метронидазолом и комбинированным лечением ко-тримоксазолом + метронидазолом, был выявлен регресс объективной клинической симптоматики у больных как с лёгкой, так и со средней степенью пародонтита в обеих группах.

Через 6 дней от начала лечения наблюдаемая клиническая картина заболевания позволила констатировать преимущество применения комбинации метронидазола и ко-тримоксазола. Это выражалось активным купированием основных объективных признаков заболевания. Так, к этому периоду у больных с лёгкой степенью пародонтита, получивших комбинированную терапию, гиперемия встречалась

Таблица 2. Частота объективных клинических проявлений пародонтита до терапии и через 6 дней после её начала у пациентов групп исследования

Показатель	Сроки наблюдения	Первая группа		Вторая группа	
		Лёгкая степень (n=10)	Средняя степень (n=6)	Лёгкая степень (n=10)	Средняя степень (n=7)
Гиперемия	До лечения, n/%	7/70,0	6/100	8/80,0	6/85,7
	Через 6 дней, n/%	5/50,0*	5/83,3	2/20,0***	2/28,6***
Отёк	До лечения	9/90,0	6/100	9/90,0	6/85,7
	Через 6 дней	5/50,0*	4/66,7*	5/50,0*	4/57,1*
Боль	До лечения	7/70,0	5/83,3	7/70,0	5/71,4
	Через 6 дней	4/40,0*	3/50,0*	4/40,0*	3/42,8*
Карманы	До лечения	6/60,0	6/100	6/60,0	6/85,7
	Через 6 дней	3/30,0*	5/83,3	3/30,0*	3/42,8***
Подвижность зубов	До лечения	—	6/100	—	7/100
	Через 6 дней	—	3/50,0*	—	3/42,8*

Примечание: *статистическая значимость между показателями до и после лечения внутри группы; **статистическая значимость показателей между группами после лечения ($p < 0,05-0,01$).

у 20,0% — против 50,0% больных, получивших терапию метронидазолом, то есть гиперемия у больных второй группы достоверно уменьшилась в 2,5 раза ($p < 0,05$). У пациентов второй группы со средней степенью заболевания гиперемия проявилась всего у 28,6% — против 83,3% пациентов первой группы, что свидетельствует о снижении частоты гиперемии в 2,9 раза ($p < 0,01$).

Согласно полученным результатам, на 6-й день лечения не выявлены существенные различия в частоте отёка, боли, наличия карманов (лёгкая степень пародонтита) и подвижных зубов в обеих группах ($p > 0,05$; табл. 2).

Следовательно, через 6 дней лечения комбинированная терапия оказала более эффективное влияние на наличие гиперемии. Частота случаев гиперемии у пациентов второй группы с лёгкой и средней степенями по сравнению с первой группой снизилась в 2,5 раза ($p < 0,05$) и в 2,9 раза ($p < 0,01$) соответственно.

Сравнительный анализ результатов, полученных через 9 дней проводимого комбинированного лечения, выявил динамику всех клинических симптомов (табл. 3). У больных с лёгкой степенью заболевания после лечения комбинацией ко-тримоксазола и метронидазола, в отличие от терапии только метронидазолом, исчезли все клинические симптомы. В 3,5 раза ($p < 0,01$) и 2,3 раза ($p < 0,05$) соответственно снизилась частота гиперемии, отёка, наличия карманов и подвижных зубов у другой части больных — со средней степенью пародонтита.

Исследования, проведённые непосредственно после лечения, показали (табл. 4), что во вто-

рой группе у больных с лёгкой степенью ХГП в сравнении с первой группой индекс РМА снизился в 1,86 раза ($p < 0,001$), при средней степени ХГП — в 1,53 раза ($p < 0,001$). Снижение индекса Мюллмана–Коуэла составило 1,8 раза ($p < 0,001$) при лёгкой степени и 1,55 раза ($p < 0,001$) при средней. Индекс PI снизился соответственно в 1,66 раза ($p < 0,001$) и в 1,65 раза ($p < 0,001$). У больных с лёгкой степенью ХГП в обеих группах непосредственно после лечения средний показатель гигиенического индекса существенно не различался, а у пациентов со средней степенью ХГП второй группы величина гигиенического индекса ОНI-S была в 1,22 раза ниже, чем у больных первой группы ($p < 0,05$).

Через 6 мес после комбинированной терапии (табл. 5) средняя величина индекса РМА у пациентов второй группы с лёгкой и средней степенями ХГП была ниже показателя первой группы в 1,67 раза ($p < 0,001$) и 1,57 раза ($p < 0,001$), кровоточивость дёсен при лёгкой степени ХГП ниже в 1,73 раза ($p < 0,001$), при средней степени — в 1,34 раза ($p < 0,001$), индекс PI был ниже в 1,78 раза ($p < 0,001$) и 1,72 раза ($p < 0,001$) при лёгкой и средней степенях соответственно. У пациентов второй группы с лёгкой и средней степенями ХГП через 6 мес после лечения величина гигиенического индекса ОНI-S в сравнении с больными первой группы была ниже в 1,44 раза ($p < 0,001$) и 1,28 раза ($p < 0,01$) соответственно.

Анализ значений индекса PI и рентгенологической картины свидетельствовал о стабилизации деструктивного процесса, причём в большей степени это выражалось при ис-

Таблица 3. Динамика объективных клинических проявлений пародонтита до терапии и через 9 дней после её начала у пациентов групп исследования

Показатель	Сроки наблюдения	Первая группа		Вторая группа	
		Лёгкая степень (n=10)	Средняя степень (n=6)	Лёгкая степень (n=10)	Средняя степень (n=7)
Гиперемия	До лечения, п/%	7/70,0	6/100	8/80,0	6/85,7
	Через 9 дней, п/%	2/20,0*	3/50,0*	—	1/14,3***
Отёк	До лечения	9/90,0	6/100	9/90,0	6/85,7
	Через 9 дней	2/20,0*	2/33,3*	—	1/14,3***
Боль	До лечения	7/70,0	5/83,3	7/70,0	5/71,4
	Через 9 дней	1/10,0*	2/33,3*	—	—
Карманы	До лечения	6/60,0	6/100	6/60,0	6/85,7
	Через 9 дней	2/20,0*	2/33,3*	—	1/14,3***
Подвижность зубов	До лечения	—	6/100	—	7/100
	Через 9 дней	—	2/33,3*	—	1/14,3***

Примечание: *статистическая значимость между показателями до и после лечения внутри группы; **статистическая значимость показателей между группами после лечения ($p < 0,05-0,001$).

Таблица 4. Значения индексов после лечения у пациентов обследованных групп

Индексы	Первая группа		Вторая группа	
	Лёгкая степень	Средняя степень	Лёгкая степень	Средняя степень
РМА	13,4±0,29%	17,6±0,28%	7,2±0,17% ($p < 0,001$)	11,5±0,22% ($p < 0,001$)
Мюллемана–Коуэла	0,43±0,019	0,65±0,027	0,24±0,019 ($p < 0,001$)	0,42±0,023 ($p < 0,001$)
PI	0,63±0,018	1,32±0,026	0,38±0,015 ($p < 0,001$)	0,80±0,019 ($p < 0,001$)
ОHI-S	0,33±0,025	0,60±0,034	0,30±0,019	0,49±0,027 ($p < 0,05$)

Примечание: p — статистическая значимость различий между группами пациентов с соответствующей степенью тяжести пародонтита; РМА — папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс; PI — пародонтальный индекс; ОHI-S — индекс гигиены полости рта.

Таблица 5. Значения индексов через 6 мес после лечения у пациентов обследованных групп

Индексы	Первая группа		Вторая группа	
	Лёгкая степень	Средняя степень	Лёгкая степень	Средняя степень
РМА	20,5±0,52%	28,6±0,61%	12,3±0,23% ($p < 0,001$)	18,2±0,30% ($p < 0,001$)
Мюллемана–Коуэла	0,78±0,031	0,98±0,089	0,45±0,024 ($p < 0,001$)	0,73±0,028 ($p < 0,001$)
PI	1,30±0,024	1,89±0,029	0,73±0,021 ($p < 0,001$)	1,10±0,023 ($p < 0,001$)
ОHI-S	0,62±0,036	0,82±0,048	0,43±0,025 ($p < 0,001$)	0,64±0,030 ($p < 0,01$)

Примечание: p — статистическая значимость различий между группами у пациентов с соответствующей степенью тяжести пародонтита; РМА — папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс; PI — пародонтальный индекс; ОHI-S — индекс гигиены полости рта.

Таблица 6. Изменения уреолитической и гликолитической активности ротовой жидкости больных (мин)

Активность	Хронический генерализованный пародонтит							
	Первая группа (n=16)				Вторая группа (n=17)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	лёгкая степень	средняя степень	лёгкая степень	средняя степень	лёгкая степень	средняя степень	лёгкая степень	средняя степень
Уреолитическая	14,5±0,35	13,0±0,31	16,9±0,56**	16,0±0,48*	14,7±0,41	13,4±0,38	18,1±0,86**	17,8±0,62*
Гликолитическая	31,4±0,94	37,0±1,10	26,1±0,43*	26,9±0,48*	30,8±0,89	36,6±1,02	23,8±0,56** ^{ΔΔ}	25,0±0,65* ^Δ

Примечание: *статистическая достоверность различий с показателями до лечения $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; ^Δ $p < 0,05$ относительно первой группы (после лечения); ^{ΔΔ} $p < 0,01$ относительно первой группы (после лечения).

Таблица 7. Содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) и каталазы в ротовой жидкости больных до и после лечения

Показатели	Хронический генерализованный пародонтит							
	Первая группа (n=16)				Вторая группа (n=17)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	лёгкая степень	средняя степень	лёгкая степень	средняя степень	лёгкая степень	средняя степень	лёгкая степень	средняя степень
МДА, мкмоль/л	0,58±0,013	0,67±0,025	0,46±0,008*	0,50±0,015*	0,61±0,015	0,71±0,022	0,41±0,012* ^{ΔΔ}	0,45±0,018*
ДК, D ₂₃₃ /мл	0,40±0,018	0,55±1,023	0,33±0,010**	0,38±0,014*	0,40±0,012	0,53±0,021	0,30±0,008* ^Δ	0,33±0,009* ^Δ
Каталаза, мккат/л	1,45±0,09	0,90±0,11	3,0±0,07*	2,7±0,08*	1,43±0,10	1,1±0,12	3,8±0,04* ^{ΔΔ}	3,2±0,05* ^Δ

Примечание: *статистическая достоверность различий с показателями до лечения $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; ^Δ $p < 0,05$ относительно первой группы (после лечения); ^{ΔΔ} $p < 0,01$ относительно первой группы (после лечения).

пользовании комбинации антибактериальных средств — метронидазол + ко-тримоксазол.

Как видно из данных табл. 6, исходно у пациентов с ХГП как лёгкой, так и средней степени водородный показатель (рН) был смещён в кислую сторону, что выражалось снижением уреолитической (в среднем на 33,8%, $p < 0,01$) и повышением гликолитической (в среднем на 50,2%, $p < 0,01$) активности у пациентов с лёгкой степенью и соответственно в среднем на 40,6% ($p < 0,01$) и 77,0% ($p < 0,001$) у больных со средней степенью.

После проведённого лечения у пациентов первой группы с лёгкой степенью ХГП уреолитическая активность повысилась на 16,5% ($p < 0,01$), со средней степенью — на 23,1% ($p < 0,001$). В этой же группе на фоне лечения снижалась гликолитическая активность — на 16,9% ($p < 0,01$) у больных с лёгкой и на 27,4% ($p < 0,01$) у пациентов со средней степенью ХГП. Во второй группе на фоне комплексной терапии с включением ко-тримоксазола + метронидазола уреолитическая активность у больных с лёгкой степенью повысилась на 23,1% ($p < 0,01$), а гликолитическая активность снизилась на 22,7% ($p < 0,01$), у пациентов со средней степе-

нью — на 32,8% ($p < 0,001$) и 31,7% ($p < 0,001$) соответственно.

Сравнение между изучаемыми группами выявило, что включение в лечение предлагаемой комбинации ко-тримоксазола и метронидазола у больных второй группы с обеими степенями ХГП способствовало достоверному понижению гликолитической активности ($p < 0,01$ в случае с лёгкой степенью пародонтита и $p < 0,05$ со средней степенью) в отличие от больных первой группы. Можно констатировать, что комбинированная терапия ко-тримоксазолом и метронидазолом более эффективно снижала гликолитическую активность.

В процессе исследования были определены концентрации МДА, ДК и каталазы на фоне проводимой терапии. Как видно из табл. 7, при сравнении исходного уровня МДА в ротовой жидкости представителей контрольной группы с таковым больных с ХГП лёгкой и средней степеней у последних выявлено его относительно высокое значение — в среднем в 1,7 и 2,0 раза ($p < 0,05$) соответственно.

У больных первой группы с обеими степенями ХГП после лечения содержание МДА в ротовой жидкости снизилось в сравнении

Таблица 8. Содержание лизоцима и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в ротовой жидкости больных до и после лечения

Показатели	Хронический генерализованный пародонтит							
	Первая группа (n=16)				Вторая группа (n=17)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	лёгкая степень	средняя степень	лёгкая степень	средняя степень	лёгкая степень	средняя степень	лёгкая степень	средняя степень
Лизоцим, мкг/мл	47,3±0,33	44,0±0,41	52,6±0,40*	51,1±0,32*	49,2±0,68	45,5±0,90	54,8±0,51* ^{ΔΔ}	53,5±0,37* ^Δ
sIgA, г/л	0,366±0,007	0,331±0,004	0,497±0,004*	0,482±0,004*	0,388±0,006	0,340±0,007	0,533±0,003* ^Δ	0,521±0,004* ^Δ

Примечание: *статистическая достоверность различий с показателями до лечения $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; ^Δ $p < 0,001$ относительно первой группы (после лечения); ^{ΔΔ} $p < 0,01$ относительно первой группы (после лечения).

с показателями до лечения на 20,7% ($p < 0,01$) и 25,4% ($p < 0,01$) соответственно. Концентрация МДА у больных второй группы после проведённого лечения также снизилась — у пациентов с лёгкой степенью на 32,8% ($p < 0,01$), со средней степенью — на 36,6% ($p < 0,01$). Следует отметить, что уровень МДА у пациентов второй группы после терапии был ближе к контрольному.

Определение содержания ДК показало его увеличение по мере увеличения тяжести пародонтита (см. табл. 7). До лечения уровень ДК в ротовой жидкости пациентов с ХГП при лёгкой степени превышал контрольный в среднем в 1,6 раза ($p < 0,05$), при средней степени — в 2,2 раза ($p < 0,05$). После лечения в первой группе концентрация ДК в ротовой жидкости пациентов с лёгкой степенью ХГП снизилась на 17,5% ($p < 0,01$), со средней степенью — на 30,9% ($p < 0,001$). По сравнению с показателем до лечения во второй группе после применения ко-тримоксазола и метронидазола снижение содержания ДК в ротовой жидкости у больных с обеими степенями ХГП составило 25,0% ($p < 0,001$) и 37,7% ($p < 0,001$) соответственно.

Каталаза в ротовой жидкости больных с ХГП имела тенденцию к снижению концентрации при нарастании активности патологии. По сравнению с контрольной величиной уровень каталазы в ротовой жидкости больных ХГП ниже. Так, с лёгкой степенью до лечения уровень превышал в 3,1 раза ($p < 0,01$), а со средней степенью — уже в 5,0 раз ($p < 0,001$). Проведённое лечение способствовало повышению концентрации каталазы в ротовой жидкости у больных с обеими степенями ХГП: в первой группе в 2,1 и 3,0 раза ($p < 0,001$), во второй группе — в 2,6 и 2,9 раза ($p < 0,001$) соответственно.

Как видно из полученных данных, после лечения отмечено повышение концентрации каталазы, причём у пациентов с лёгкой и средней

степенями ХГП после комбинированного лечения ко-тримоксазолом + метронидазолом (вторая группа) количество фермента в ротовой жидкости было ниже контрольных показателей в 1,2 и 1,4 раза, тогда как после местного введения метронидазола (первая группа) эта разница составила 1,5 и 1,7 раза соответственно. Следовательно, комбинированная терапия ко-тримоксазолом + метронидазолом оказывала более эффективное антиоксидантное влияние.

О более эффективном воздействии сочетанного применения ко-тримоксазола + метронидазола при ХГП лёгкой и средней степеней свидетельствовали результаты сравнительного анализа между показателями, полученными после лечения в обеих группах обследования. После совместного использования ко-тримоксазола и метронидазола активность каталазы в ротовой жидкости больных с лёгкой степенью ХГП была на 26,7% ($p < 0,01$) выше, чем у соответствующих больных, где применяли только метронидазол, а со средней степенью — на 18,5% ($p < 0,05$). Схожая картина отмечена у показателей МДА и ДК. Проведённое лечение способствовало снижению показателей МДА и ДК в ротовой жидкости больных с лёгкой степенью ХГП во второй группе на 10,9% ($p < 0,01$) и 9,1% ($p < 0,05$) — по сравнению с такими же показателями в первой группе, а со средней степенью — на 10,0% ($p > 0,05$) и 13,2% ($p < 0,05$) соответственно.

При исследовании концентраций лизоцима и sIgA в ротовой жидкости больных ХГП различной степени тяжести зарегистрировано их снижение (табл. 8). Согласно полученным результатам, при лёгкой и средней степенях ХГП в сравнении с контрольной величиной уровень лизоцима был меньше в среднем в 1,2 и 1,3 раза. После лечения концентрация лизоцима повысилась по сравнению с исходными показателями в первой группе при лёгкой степени ХГП

на 11,2% ($p < 0,001$), при средней степени — на 16,1% ($p < 0,001$), во второй группе — соответственно на 11,3% ($p < 0,001$) и 17,6% ($p < 0,001$).

При исследовании количества sIgA в ротовой жидкости выявлено, что по сравнению с контрольным уровнем у пациентов с лёгкой степенью ХГП оно снижено в среднем в 1,7 раза ($p < 0,05$), а со средней степенью — в 1,9 раза ($p < 0,05$). После лечения зарегистрирована тенденция к повышению. В среднем у больных первой группы, имеющих лёгкую степень ХГП, на 35,8% ($p < 0,001$) и у больных со средней степенью на 45,6% ($p < 0,001$) увеличивается количество sIgA в ротовой жидкости по сравнению с величиной до лечения. Во второй группе повышение количества sIgA при лёгкой степени составило 37,4% ($p < 0,001$), при средней степени ХГП — 53,2% ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ показал, что рост содержания лизоцима при лечении ко-тримоксазолом и метронидазолом при указанных степенях ХГП было соответственно на 4,2 и 4,7% выше, чем при лечении только метронидазолом. Аналогичная картина зафиксирована относительно концентрации sIgA в ротовой жидкости. У больных второй группы с лёгкой и средней степенями ХГП после лечения этот показатель был соответственно выше на 7,2 и 8,1%.

Обсуждение. Итоговые результаты индексных показателей и лабораторных исследований подтвердили более успешное решение вопроса ликвидации воспаления в пародонте при дополнении традиционных мероприятий при лечении ХГП комбинацией ко-тримоксазола и метронидазола. Так, хотя у пациентов обеих групп отмечены достоверные различия индекса гигиены и пародонтальных индексов с исходными параметрами, а также устойчивое уменьшение кровоточивости, признаков воспаления и интенсивности воспалительно-деструктивных изменений, но более выраженный противовоспалительный эффект зарегистрирован во второй группе. Одновременно с этим, соответственно визуальным клиническим изменениям в полости рта, отмеченная комбинация средств оказала в большей степени положительный эффект на нормализацию pH ротовой жидкости, восстановление системы антиоксидантной защиты и активизацию иммунологических показателей. Следовательно, наблюдаемая нами картина как клинических, так и лабораторных данных позволяет говорить о статистически значимом стихании воспалительного процесса благодаря проведённым процедурам.

В лечении, где в качестве действующего компонента терапии была использована комбинация

антибактериальных средств метронидазол + ко-тримоксазол, а не только один метронидазол, выбранные сроки по оценке результатов на 6-е и 9-е сутки при продолжительности лечения 12 дней позволили в сравнительном аспекте определить динамику регрессирования патологического процесса в пародонте у представителей исследуемых групп, которая подтверждалось сначала клиническими, а позже и лабораторными показателями.

Как известно, результаты лечения заболеваний пародонта оценивают разными параметрами, и часто за критерии, достаточные для подтверждения эффективности проведённых мероприятий, принимают цифровые значения индексов. Действительно, принятые критерии, в частности значения индексов, достаточно информативны и достоверны для оценки результатов клинических или научных исследований. В то же время, по нашему мнению, значимости оценки качества и эффективности лечения со стороны как врача, так и пациента не уделяют должного внимания. Такое рассмотрение вопроса эффективности проведённого лечения позволяет для оценки охватить больший спектр возможных изменений в полости рта до и после лечения. [13]

При лечении больных с ХГП лёгкой и средней степени можно рекомендовать применение комбинации ко-тримоксазол + метронидазол в стоматологической практике в виде следующей последовательности: ирригация антисептическими средствами, проведение соответствующей анестезии, удаление над- и поддесневых отложений, обработка зубодесневых карманов антисептиками, внесение в пародонтальный карман порошка в составе ко-тримоксазола и метронидазола (в дозе 960+250 мг соответственно, в расчёте на 1–2 квадранта), наложение изолирующей повязки после процедуры на 1,5–2 ч с последующим её самостоятельным удалением больным и антисептической ирригацией полости рта, юретаж пародонтальных карманов.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное лечение комбинацией ко-тримоксазола и метронидазола способствует положительной динамике упрощённого индекса гигиены полости рта ОНI-S, папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, пародонтального индекса и индекса Мюллера-Коуэла, количества малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, каталазы, лизоцима и секреторного иммуноглобулина А в ротовой

жидкости, вызывает быстрое исчезновение симптомов, характерных для хронического генерализованного пародонтита.

2. Комбинированное лечение ко-тримоксазол + метронидазолом положительно влияет на уровень уреолитической и гликолитической активности, оказывает антиоксидантное влияние, повышает иммунный ответ.

3. Комбинацию препаратов ко-тримоксазол + метронидазол рекомендовано включать в комплекс лечебных мероприятий воспалительных заболеваний пародонта.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блашкова С.Л., Макарова Н.А. Протокол ведения больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Практич. мед.* 2009; (1): 63–67. [Blashkova S.L., Makarova N.A. Report of conducting patients with chronic generalizing parodontitis. *Prakticheskaya meditsina.* 2009; (1): 63–67. (In Russ.)]
2. Халиуллина Г.Р., Блашкова С.Л., Макарова Н.А. Принципы патогенетической терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. *Практич. мед.* 2013; (4): 78–80. [Khalikulina G.R., Blashkova S.L., Makarova N.A. Principles of the pathogenetic therapy of patients with chronic moderate generalized parodontitis. *Prakticheskaya meditsina.* 2013; (4): 78–80. (In Russ.)]
3. Bidra A.S., Shaqman M. Treatment planning and sequence for implant therapy in a young adult with generalized aggressive periodontitis. *J. Oral. Implantol.* 2012; 38 (4): 405–415. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00118.
4. *Заболевания пародонта.* Под общей ред. Л.Ю.Ореховой. М. 2004; 201–247. [*Zabolevaniya parodonty.* (Periodontal diseases.) Ed. by L.Y. Orekhovoj. M. 2004; 201–247. (In Russ.)]
5. Feres M., Soares G.M., Mendes J.A. *et al.* Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 2012; 39: 1149–1158. DOI: 10.1111/jcpe.12004.
6. Горкунова А.Р. Изменение биохимических показателей в ротовой жидкости при вторичной адентии на фоне хронического генерализованного пародонтита. *Научное обозрение. Мед. науки.* 2015; (1): 136–137. [Gorkunova A.R. Change in biochemical parameters in the oral fluid with secondary adentia on the background of chronic generalized periodontitis. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki.* 2015; (1): 136–137. (In Russ.)]
7. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело.* 1988; (11): 41–43. [Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modification of the method for determining lipid peroxides in the test with thiobarbituric acid. *Laboratornoe delo.* 1988; (11): 41–43. (In Russ.)]
8. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Изменение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов. *Лабораторное дело.* 1988; (2): 60–64. [Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Khmara N.F. Change in diene conjugates in blood plasma by UV absorption of heptane and isopropanol extracts. *Laboratornoe delo.* 1988; (2): 60–64. (In Russ.)]
9. Горячковский А.М. *Клиническая биохимия.* Одесса: Астропринт. 1998; 603 с. [Goryachkovskiy A.M. *Klinicheskaya biokhimiya.* (Clinical biochemistry.) Odessa: Astroprint. 1998; 603 p. (In Russ.)]
10. Дорофейчук В.Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом. *Лабораторное дело.* 1968; (1): 28–30. [Dorofeychuk V.G. Determination of lysozyme activity by the nephelometric method. *Laboratornoe delo.* 1968; (1): 28–30. (In Russ.)]
11. Mancini G., Corbonard A.O., Heremds J.F. Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.* 1965; 2 (3): 235–254.
12. Храмов В.А., Гаврикова Л.М. Определение уреолитической и гликолитической активности ротовой жидкости человека. *Стоматология.* 1996; (3): 7–9. [Khramov V.A., Gavrikova L.M. Determination of ureolytic and glycolytic activity of human oral fluid. *Stomatologiya.* 1996; (3): 7–9. (In Russ.)]
13. Фирсова И.В., Михальченко Д.В., Малюков А.В. Комплаентность пациента в стоматологической практике. *Социология медицины.* 2009; (1): 20–22. [Firsova I.V., Mikhalychenko D.V., Malyukov A.V. Patient compliance in dental practice. *Sotsiologiya meditsiny.* 2009; (1): 20–22. (In Russ.)]

Стоматологический статус профессиональных спортсменов

Джаваншир Гахраман оглы Гаджиев*

Азербайджанский медицинский университет,
г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Выявить частоту и выраженность клинических проявлений основных стоматологических заболеваний и зубочелюстных аномалий у профессиональных спортсменов.

Методы. Для изучения влияния интенсивных физических нагрузок на состояние органов и тканей зубочелюстной системы в период с 2014 по 2016 гг. были обследованы 200 профессиональных спортсменов в возрасте 18–25 лет. В группы с одинаковым количеством спортсменов (40) вошли спортсмены, специализирующиеся в игровых видах спорта (волейбол, гандбол), единоборствах (борьба, бокс), гимнастике, плавании, лёгкой атлетике. Контрольную группу составили 40 человек, профессионально спортом не занимающихся. О состоянии полости рта, в частности тканей пародонта, судили по динамике изменения следующих показателей: распространённость зубочелюстных аномалий, частота кариеса зубов, гигиеническое состояние полости рта по индексу ОН-С (Green J.C., Vermillion J.R., 1963), степень кровоточивости десны с помощью индекса кровоточивости по Muhlemann–Cowell, степень тяжести пародонтопатий с использованием папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса РМА [Massler, Schour (1949) в модификации Parma (1960)].

Результаты. Согласно значениям гигиенического индекса полости рта установлено худшее состояние у борцов ($2,12 \pm 0,022$ балла) и боксёров ($2,03 \pm 0,029$ балла) по сравнению с людьми, не занимающимися спортом на профессиональном уровне, — $1,62 \pm 0,026$ балла ($p=0,049$ и $p=0,001$ соответственно). Катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит наиболее часто диагностировали при таких видах спорта, как борьба ($82,5 \pm 6,01\%$), гимнастика ($77,5 \pm 6,60\%$), бокс ($70,0 \pm 7,25\%$) и плавание ($70,0 \pm 7,25\%$). Зубочелюстные аномалии по сравнению с группой контроля чаще выявляли у боксёров ($77,5\%$ случаев, $p=0,001$) и гимнастов ($34,0\%$ случаев, $p=0,365$), в этих группах чаще диагностировали и диастемы.

Вывод. При сравнении показателей стоматологического статуса у борцов и гимнастов показатели, отражающие воспаление пародонта, оказались выше, чем в других группах спортсменов и контрольной группе, а кариес встречался чаще у боксёров, у которых также выявляли максимальный уровень зубочелюстных аномалий.

Ключевые слова: спортсмены, аномалии, кариес, пародонтит.

Для цитирования: Гаджиев Д.Г. Стоматологический статус профессиональных спортсменов. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 365–370. DOI: 10.17816/KMJ2020-365.

Dental status of professional athletes

J.G. Hajiyev

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To reveal the rate and severity of clinical manifestations of common dental diseases and dentofacial anomalies in professional athletes

Methods. The effect of intense physical exertion and “overtraining syndrome” on the state of the organs and tissues of the dental system were examined in 200 professional athletes aged 18–25 years between 2014 and 2016. Five groups where each has the same number of athletes ($n=40$) included: team sport athletes (volleyball, handball), martial arts athletes (wrestling, boxing), gymnasts, swimmers, athletes. The control group consisted of 40 individuals who were not professionally involved in sports. The state of the oral cavity, in particular periodontal tissues, was

judged by changes in the following indicators: prevalence of dentofacial anomalies, the incidence of dental caries, state of the oral cavity hygienic using by simplified oral hygiene index (OHI-S) (Green J.C., Vermillion J.R., 1963), degree of gums bleeding by using the Muhlemann–Cowell bleeding index, degrees of severity of periodontopathy by using the papillary-marginal alveolar index (RMA) [Massler, Schour (1949) in Parma modification (1960)].

Results. According to the values of the simplified oral hygiene index the worst state of the oral cavity hygienic was in wrestlers (2.12 ± 0.022 points) and boxers (2.03 ± 0.029) compared to the control group (1.62 ± 0.026 , $p=0.049$ and $p=0.001$, respectively). Catarrhal gingivitis and generalized chronic periodontitis are most often diagnosed in the groups of wrestling ($82.5 \pm 6.01\%$), gymnastics ($77.5 \pm 6.60\%$), boxing ($70.0 \pm 7.25\%$) and swimming ($70.0 \pm 7.25\%$). Dentoalveolar anomalies were more often detected in boxers (77.5% of cases, $p=0.001$) and in gymnasts (34.0%, $p=0.365$) compared to the control group. In these groups, diastema was also more often diagnosed.

Conclusion. Periodontal inflammation indicators were higher in wrestlers and gymnasts groups compared to the dental status of all other groups of athletes; caries and maximum level of dental anomalies are more common for boxers.

Keywords: athletes, anomalies, caries, periodontitis.

For citation: Hajiyev J.G. Dental status of professional athletes. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 365–370. DOI: 10.17816/KMJ2020-365.

Актуальность. Интенсивные и чрезмерные физические нагрузки истощают организм спортсменов, под влиянием выраженных психоэмоциональных нарушений приводят к снижению иммунитета и развитию разного рода заболеваний органов и систем [1–3]. При занятии различными видами спорта установлено влияние определённых экзо- и эндогенных факторов на состояние мягких и твёрдых тканей рта и уровень распространённости и интенсивности основных стоматологических заболеваний у профессиональных спортсменов [4,5]. Так, на фоне длительных и изнуряющих тренировок, особенно у спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта, чаще встречаются зубочелюстные аномалии, выше распространённость и частота кариеса, некариозных поражений, травм зубов и челюстно-лицевой области и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта. Также у них диагностируют очагово-обусловленные патологические процессы, вызванные влиянием на системный иммунитет одонтогенных очагов хронической инфекции [6,7].

Стоматогенные инфекционные очаги у спортсменов, недостаточно своевременный врачебный контроль здоровья спортсменов с точки зрения своевременной и качественной диагностики, профилактики и лечения очагов хронической инфекции и их роли в снижении работоспособности атлетов и отсутствии высоких спортивных достижений остаются одной из актуальных и малоизученных областей современной научной и практической медицины [8,9].

Таким образом, взаимосвязь между ослаблением защитных сил организма и состоянием органов рта у профессиональных спортсменов также может быть обусловлена нарушениями

метаболизма, гемодинамики и негативными сдвигами количественных и качественных показателей условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, которые наряду с нарушениями местной и общей резистентности организма играют важную роль в патогенезе основных стоматологических заболеваний, кариеса и воспалительных заболеваний пародонта [10,11].

Цель исследования — выявить частоту и выраженность клинических проявлений основных стоматологических заболеваний и зубочелюстных аномалий у профессиональных спортсменов.

Материал и методы исследования. Для изучения состояния органов и тканей зубочелюстной системы, в период с 2014 по 2016 гг. были обследованы 200 профессиональных спортсменов в возрасте 18–25 лет — представителей игровых и силовых видов спорта. В группы с одинаковым количеством спортсменов (по 40 человек) вошли спортсмены, специализирующиеся в игровых видах спорта (волейбол, гандбол), единоборствах (борьба, бокс), гимнастики, пловцы и легкоатлеты. Контрольную группу составили 40 человек аналогичного возраста и пола, обратившихся в стоматологическую клинику, не занимающихся спортом профессионально.

Полное клинико-инструментальное стоматологическое обследование и анкетирование проводили в ходе плановой диспансеризации на базах Академии физической культуры и спорта, Стоматологической клиники Азербайджанского медицинского университета. В ходе опроса и сбора анамнеза выясняли наличие и длительность проявления клинических признаков воспалительных заболеваний пародонта, кровоточивости дёсен, её характер, наличие кариеса и его осложнений, характер и продол-

Таблица 1. Индексная оценка состояния полости рта у спортсменов

Виды спорта	ИГ, баллы	РМА, %	ИК по Muhlemann–Cowell, баллы
Игровые виды	1,62±0,026 p=0,001*	3,44±0,15 p=0,506	1,49±0,022 p=0,002*
Борьба	2,12±0,022 p=0,049*	4,53±0,20 p=0,001*	2,72±0,026 p=0,001*
Плавание	1,67±0,025 p=0,001*	3,78±0,11 p=0,10*	1,61±0,020 p=0,0346
Гимнастика	1,90±0,019 p=0,001*	4,36±0,18 p=0,001*	2,07±0,045 p=0,001*
Бокс	2,03±0,029 p=0,001*	3,89±0,16 p=0,008*	2,00±0,032 p=0,001*
Итого	1,87±0,014 p=0,001*	4,00±0,13 p=0,001*	1,98±0,015 p=0,001*
Контроль	2,17±0,016	3,31±0,14	1,58±0,017

Примечание: *отличие от контроля статистически достоверно ($p < 0,05$); ИГ — индекс гигиены рта; РМА — папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс; ИК — индекс кровоточивости.

жительность болевых ощущений, причины галитоза и ксеростомии.

При осмотре определяли частоту и виды зубочелюстных аномалий, разрушения коронок зубов, реставрации и их качество, оценивали гигиену рта, интенсивность наддесневых и поддесневых твёрдых и мягких зубных отложений, состояние слизистой оболочки, глубину пародонтальных карманов.

О состоянии рта, в частности пародонта, судили по динамике изменения следующих показателей: распространённость зубочелюстных аномалий, частота кариеса, гигиена рта по индексу ОНI-S (Green J.C., Vermillion J.R., 1963), степень кровоточивости десны с помощью индекса кровоточивости по Muhlemann–Cowell, степень тяжести пародонтопатий с использованием папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) [Massler, Schour (1949) в модификации Parma (1960)].

Статистические методы исследования включали методы вариационной статистики (определение средней арифметической величины — M , средней стандартной ошибки — m , критерия значимости Стьюдента t). Достоверность различий при сравнении данных основной и контрольной групп между собой определяли путём расчёта критерия Манна–Уитни (U -тест). Достоверность различий при сравнении одного и того же показателя внутри группы определяли с помощью критерия Уилкоксона. Различия считали достоверными при значениях $p \leq 0,05$ (Microsoft Excel и Statistica 7.0 для Windows).

Результаты и обсуждение. В ходе исследований был изучен стоматологический статус у представителей разных видов спорта, каждый

из которых обладает совокупностью специфических этиологических факторов (ограничения в приёме пищи, низкокалорийная диета, пыльный воздух в закрытых спортивных залах, травмы), воздействующих на состояние органов и систем организма, в том числе и рта, профессиональных спортсменов.

У обследуемых атлетов отмечена высокая распространённость основных стоматологических заболеваний: кариеса, пародонтита средней и тяжёлой степени. При сравнении показателей стоматологического статуса у спортсменов установлено, что у представителей игровых видов спорта (1,62±0,026 балла, $p=0,001$) показатели, отражающие интенсивность отложений зубного налёта в пришеечной области, достоверно ниже, чем у людей, не занятых интенсивными тренировками (2,17±0,016 балла). При этом полученные индексные данные свидетельствуют о худшем состоянии гигиены рта у борцов (2,12±0,022 балла, $p=0,049$) и боксёров (2,03±0,029 балла, $p=0,001$) по сравнению с людьми, занимающимися на профессиональном уровне игровыми видами спорта (табл. 1).

Частота повреждений пародонта и развития в нём патологических изменений воспалительного характера также оказалась выше в группах силовых единоборцев, о чём свидетельствуют данные пародонтального индекса РМА.

На основании проведённых клинических исследований и спортсмены-пловцы, и представители игровых видов спорта имеют сравнительно лучшее состояние стоматологического здоровья, чем представители других видов спорта. Достоверные отличия выявлены по показателям индексной оценки уровня

Таблица 2. Частота выявления основных стоматологических заболеваний и аномалий зубочелюстной системы у представителей разных видов спорта

Виды спорта	Частота выявления стоматологических заболеваний					
	Кариес		Зубочелюстные аномалии		Пародонтит	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Игровые виды	21	52,5±7,90	15	37,5±7,65	25	62,5±7,65
Борьба	24	60,0±7,75	12	30,0±7,25	33	82,5±6,01 p=0,015*
Плавание	24	60,0±7,75	13	32,5±7,41	28	70,0±7,25
Гимнастика	20	50,0±7,91	15	70,0±7,25	31	77,5±6,60
Бокс	25	62,5±7,65	28	37,5±7,65 p=0,001*	28	70,0±7,25
Итого	114	57,0±3,50	83	41,5±3,48 p=0,024*	145	72,5±3,16
Контроль	18	45,0±7,87	9	22,5±6,60	23	57,5±7,82

Примечание: *отличие от контроля статистически достоверно ($p < 0,05$).

повреждения мягких околозубных тканей (то есть по индексам РМА и кровоточивости по Muhlemann–Cowell) между группами спортсменов, занятых в спорте высших достижений, и контрольной группой практически здоровых людей, не занимающихся спортом профессионально. В связи с тем, что борьба и бокс относятся к видам спорта, требующим развития выносливости на фоне интенсивных силовых нагрузок, а также принимая во внимание влияние агрессивных факторов внешней среды в закрытых пыльных помещениях, частых травматических повреждений в челюстно-лицевой области, всё вышеуказанное может быть причиной высокой частоты кровоточивости десны и столь высоких показателей индексов РМА и кровоточивости в данных группах профессиональных спортсменов.

В группе профессиональных спортсменов интенсивность воспаления пародонта более выражена у борцов. Так, индекс РМА в этой группе составил $4,53 \pm 0,20\%$ против $3,31 \pm 0,14\%$ в группе контроля ($p < 0,05$). При рассмотрении групп установлено, что меньшая степень выраженности патологических изменений в пародонте зарегистрирована именно в контрольной группе практически здоровых людей, не занимающихся профессиональным спортом. Средний уровень индекса РМА был невысок относительно группы контроля ($3,31 \pm 0,14\%$) в группе атлетов, занятых игровыми видами спорта ($3,44 \pm 0,15\%$, $p = 0,506$).

При анализе индекса кровоточивости установлено, что во всех группах обследуемых спортсменов в целом отмечен более высокий уровень кровоточивости десны, чем в группе

контроля. Так, если показатель исследуемого индекса у борцов составлял $2,72 \pm 0,026$ балла, то в контрольной группе значения составили $1,58 \pm 0,017$ балла ($p < 0,05$). Наибольшая кровоточивость отмечена у атлетов при занятиях борьбой, боксом и гимнастикой. Минимальный же уровень кровоточивости выявлен у представителей игровых видов спорта.

Результаты проведённой индексной оценки состояния пародонта показали, что при профессиональном занятии игровыми видами ($62,5 \pm 7,65\%$) и плаванием ($70,0 \pm 7,25\%$) заболеваемость катаральным гингивитом и пародонтитом лёгкой степени отличается от данных контрольной группы ($57,5 \pm 7,82\%$) в меньшей степени, чем показатели по другим группам спортсменов.

В проведённых клинических исследованиях выявлено, что частота кариеса у профессиональных спортсменов выше, чем в контрольной группе (табл. 2). В контроле доля обследованных с кариесом составила $45,0 \pm 7,87\%$. Среди спортсменов наиболее благополучными оказались группы гимнастов и игровых видов спорта, где кариес диагностировали в среднем в $50,0 \pm 7,91$ и $52,5 \pm 7,90\%$ случаев соответственно. Наибольшая интенсивность кариеса была выявлена у спортсменов-единоборцев.

Нами были рассмотрены такие показатели, как наличие хронических очагов инфекции воспалительного и деструктивного характера в пародонте у представителей разных видов спорта, так как такого рода серьёзные патологические изменения в полости рта на фоне снижения защитных сил организма могут привести к тяжёлым последствиям. Катаральный гингивит и хронический генерализованный пародон-

Таблица 3. Наличие диастем в исследуемых группах спортсменов

Тремы	Бокс	Борьба	Волейбол	Плавание	Гимнастика	Контроль
Наличие, %	77,5	32,5	21,3	14,0	34,0	25,0
Отсутствие, %	22,5	67,5	78,7	86,0	66,0	75,0
p	0,001*	0,515	0,708	0,200	0,365	—

Примечание: *отличие от контроля статистически достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 4. Данные по скученному положению зубов в исследуемых группах

Скученность	Борьба	Волейбол	Плавание	Гимнастика	Бокс	Контроль
Наличие, %	20,0	16,0	48,8	83,8	55,0	42,0
Отсутствие, %	80,0	84,0	51,2	16,2	45,0	58,0
p	0,046*	0,008*	0,568	0,001*	0,310	—

Примечание: *отличие от контроля статистически достоверно ($p < 0,05$).

тит наиболее часто встречались при таких видах спорта, как борьба ($82,5 \pm 6,01\%$), гимнастика ($77,5 \pm 6,60\%$), бокс и плавание ($70,0 \pm 7,25\%$). Необходимо отметить, что у профессиональных боксёров воспалительные заболевания пародонта по сравнению с контрольной группой, где частота пародонтопатий составила всего $57,5 \pm 7,82\%$, отмечали чаще ($p = 0,001$).

В группе спортсменов зубочелюстные аномалии, как и в случае с различными формами пародонтопатий, регистрировали чаще, чем в контрольной группе. Это может быть связано, по нашему мнению, с началом занятий спортом и интенсивными физическими и психоэмоциональными нагрузками в раннем возрасте. Причём при развитии тяжёлых форм воспалительных заболеваний пародонта по причине глубоких патологических изменений и нарушений в зубодесневом аппарате (индексная оценка) происходит смещение зубов, в результате чего повышается частота скученности зубов и диастем (табл. 3, 4). Полученные нами результаты показывают, что в основном зубочелюстные аномалии были выявлены у боксёров и гимнастов — в 77,5 и 34,0% случаев соответственно, в этих группах диагностировали диастемы, что предопределяет необходимость проведения регулярных осмотров рта в первую очередь у представителей вышеуказанных видов спорта.

Раннее начало профессиональной спортивной деятельности, например у гимнастов, экстремальные и длительные физические нагрузки на мышцы и суставы формируют двигательный стереотип, который и определяет условия развития опорно-двигательной и зубочелюстной систем и может приводить к множественным нарушениям в положении зубов и формировании прикуса. Таким образом, степень выраженности патологических изменений в тканях

и органах полости рта в значительной мере обусловлена спецификой тренировочного процесса и наличием патогенных факторов, которые присущи определённым видам спорта.

Можно заключить, что высокий уровень распространённости воспалительных заболеваний пародонта и кариеса приходится на все группы профессиональных спортсменов — представителей исследуемых видов спорта. При изучении стоматологического статуса людей, занятых профессиональным спортом, был обнаружен факт более частой регистрации пародонтита и кариеса зубов по сравнению с контрольной группой. Борцы и гимнасты входят в группу риска развития воспалительных заболеваний пародонта. У представителей единоборств выявлены низкая гигиена рта и выраженные воспалительные процессы в тканях пародонта. У представителей гимнастики и бокса чаще фиксировали развитие зубочелюстных аномалий — диастем и скученности зубов.

ВЫВОДЫ

1. При сравнении показателей стоматологического статуса у борцов и гимнастов показатели, отражающие воспаление пародонта, оказались выше, чем в других группах спортсменов и контрольной группе.

2. Кариес встречался чаще у боксёров, у которых также выявлен максимальный уровень зубочелюстных аномалий среди сравниваемых групп.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаев Е.Е., Мамедов Ф.Ю. Альтернативные методы лечения заболеваний пародонта на фоне развития синдрома перетренированности. *Рос. стоматол. ж.* 2014; (1): 24–27. [Babaev E.E., Mamedov F.Yu. Alternative methods of treatment of periodontal disease on the background of overtraining. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 2014; (1): 24–27. (In Russ.)]
2. Пономарёва А.Г., Костюк З.М., Кривошапов М.В., Царёва Т.В. Методы молекулярной диагностики при выявлении особенностей патологии полости рта у спортсменов. *Рос. стоматол.* 2014; 7 (2): 47–49. [Ponomareva A.G., Kostiuk Z.M., Krivoshchapov M.V., Tsareva T.V. The methods of molecular diagnostics for the elucidation of specific features of oral cavity pathology in the athletes. *Rossiyskaya stomatologiya*. 2014; 7 (2): 47–49. (In Russ.)]
3. Пономарёва А.Г., Полтавская Е.Ю. Показатель активной кислотности слюны как интегральный показатель психоэмоционального и психосоматического здоровья у спортсменов. *Стоматолог.* 2012; (2): 3–9. [Ponomarova A.G., Poltavskaya Ye.Yu. The indicator of active saliva acidity as an integral indicator of psychoemotional and psychosomatic health in athletes. *Stomatolog.* 2012; (2): 3–9. (In Russ.)]
4. Ягудин Р.Х., Кузьмина Ж.И., Мухамеджанова Л.Р. Стоматологическая заболеваемость спортсменов олимпийского резерва и пути её снижения. *Практич. мед.* 2013; 1 (1–2): 148–151. [Yagudin R.Kh., Kuz'mina Zh.I., Mukhamedzhanova L.R. Dental disease in athletes of olympic reserve and the ways of its reduction. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 1 (1–2): 148–151. (In Russ.)]
5. Araceli B. Cardiovascular adaptation, functional capacity, and angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in elite athletes. *Rev. Esp. Cardiol.* 2010; 63 (7): 810–819. DOI: 10.1016/S1885-5857(10)70166-3.
6. Fragala M.S., Kraemer W.J., Denegar C.R. et al. Neuroendocrine-immune interactions and responses to exercise. *Sports Med.* 2011; 41 (8): 621–639. DOI: 10.2165/11590430-000000000-00000.
7. Slivka D.R., Hailes W.S., Cuddy J.S., Ruby B.C. Effects of 21 days of intensified training on markers of overtraining. *J. Strength Cond. Res.* 2010; 24 (10): 2604–2612. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3181e8a4eb.
8. Marks L., Fernandez C., Kaschke I., Perlman S. Oral cleanliness and gingival health among Special Olympics athletes in Europe and Eurasia. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2015; 20 (5): e591–e597. DOI: 10.4317/medoral.20396.
9. Naveen K.R., Vijaya K.S., Saketh R.R., Jamini K. Sports dentistry: A review. *J. Int. Soc. Prev. Commun. Dent.* 2014; 4 (3): 139–146. DOI: 10.4103/2231-0762.149019.
10. Ozbay G., Bakkal M., Abbasoglu Z. et al. Incidence and prevention of traumatic injuries in paediatric handball players in Istanbul, Turkey. *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* 2013; 14 (1): 41–45. DOI: 10.1007/s40368-012-0005-4.
11. Jaffee M.S., Winter W.C., Jones C.C., Ling G. Sleep disturbances in athletic concussion. *Brain Injury.* 2015; 29 (2): 221–227. DOI: 10.3109/02699052.2014.983978.

Коронавирусная инфекция и офтальмология

Рустэм Фаисович Ахметшин^{1*}, Альберт Анатольевич Ризванов²,
Софья Ниязовна Булгар³, Заудат Габдрахимович Камалов¹,
Раушания Фоатовна Гайнутдинова¹, Виктор Алексеевич Усов¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

³Казанская государственная медицинская академия,
г. Казань, Россия

Реферат

Статья представляет собой обзор литературы, посвящённый глазным проявлениям коронавирусной инфекции. В данном обзоре использованы материалы отечественных и зарубежных исследователей. В декабре 2019 г. в Китае началась эпидемия коронавируса COVID-19. После этого в литературе стали появляться единичные работы, посвящённые глазным проявлениям коронавирусной инфекции. В статье обобщены данные о происхождении, разновидностях вирусов, поражающих человека, структуре коронавирусов, промежуточных хозяевах. Отдельная глава посвящена путям передачи инфекции. Показано, что основной путь передачи COVID-19 от человека к человеку — воздушно-капельный. Большой интерес для офтальмологов представляет обзор работ, посвящённых обнаружению вируса в конъюнктивальной полости. В частности, в ряде исследований было показано, что у пациентов с COVID-19 вирус присутствует в слёзной жидкости, что, по мнению авторов, свидетельствует о возможном заражении через конъюнктивальную полость. Данные высказывания подтверждаются клиническими и экспериментальными работами. Наличие коронавируса в слезе свидетельствует о том, что глазная поверхность может быть источником заражения при проведении рутинных обследований пациентов врачами различных специальностей, а офтальмологов — особенно. Это позволяет сделать вывод о необходимости обязательной защиты глаз медицинского персонала при работе с пациентами, которые потенциально могут быть носителями коронавируса. Врачам-офтальмологам при проведении даже рядового обследования крайне необходимо соблюдать меры предосторожности. Также важна информация о том, что конъюнктивит может быть первым симптомом COVID-19. Доказано, что вирус в конъюнктиве был обнаружен даже у пациентов без признаков воспаления глаза. Интересна для исследователей часть обзора, которая посвящена проявлениям коронавирусной инфекции у животных, что, по мнению авторов, необходимо для понимания возможных механизмов развития заболевания и проявлений у человека.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, офтальмология, конъюнктивит.

Для цитирования: Ахметшин Р.Ф., Ризванов А.А., Булгар С.Н. и др. Коронавирусная инфекция и офтальмология. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 371–380. DOI: 10.17816/KMJ2020-371.

Coronavirus infection and ophthalmology

R.F. Akhmetshin¹, A.A. Rizvanov², S.N. Bulgar³, Z.G. Kamalov¹, R.F. Gainutdinova¹, V.A. Usov¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Abstract

This article presents a review of the ocular manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) by using materials of Russian and international researchers. After the outbreak of COVID-19 began in China in December 2019, isolated works on ocular manifestations of coronavirus infection began to appear in the literature. The review article summarizes data on the origin and species of viruses that infect humans, the structure of coronaviruses,

and intermediate hosts of the virus. A separate chapter is devoted to the mode of transmission for infectious. It is shown that the main route of COVID-19 transmission from person to person is airborne. Of great interest to the ophthalmologists is the review of works devoted to the virus detection in the conjunctival sac. In particular, some studies have shown that in patients with COVID-19, the virus is present in the lacrimal fluid. According to the authors, it indicates that coronavirus might be transmitted through the conjunctiva. These statements are confirmed by clinical and experimental researches. The presence of coronavirus in tears indicates the possibility to cause disease by the ocular route. That is a potential infection source for different types of physicians during routine examinations of patients, and especially by ophthalmologists. Therefore healthcare workers should wear eye protection when dealing with patients who may have COVID-19. Ophthalmologists must take necessary safety precautions, even in conducting a routine physical examination. It is also worth noting that conjunctivitis can be the first symptom of COVID-19. It is proved that the virus in the conjunctiva was detected even in patients without symptoms of eye inflammation. Also interesting for researchers is the manifestations of coronavirus infection in animals, which, according to the authors, is essential for understanding the possible mechanisms of disease development and manifestations in humans.

Keywords: coronavirus, COVID-19, ophthalmology, conjunctiva.

For citation: Akhmetshin R.F., Rizvanov A.A., Bulgar S.N. et al. Coronavirus infection and ophthalmology. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 371–380. DOI: 10.17816/KMJ2020-371.

В конце 2019 г. в китайском городе Ухань (провинция Хубэй) был зарегистрирован 41 случай атипичной пневмонии, при этом выяснилось, что большинство пациентов посещали рынок морепродуктов. 31 декабря 2019 г. китайские власти поставили в известность Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) о вспышке вирусной пневмонии. Уже через неделю, 7 января 2020 г. Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний подтвердил, что атипичную пневмонию вызвал новый коронавирус, получивший название Novel Coronavirus — 2019-nCoV [1]. Позже он получил названия COVID-19 и SARS-CoV-2 [2,3]. Происхождение нового коронавируса до сих пор неизвестно, однако предполагают, что первоначальным хозяином стала одна из разновидностей летучих мышей [4].

25 января 2020 г. ВОЗ подтвердила, что вирус COVID-19 передаётся от человека к человеку [5]. Уже 31 января 2020 г. ВОЗ охарактеризовала вспышку нового заболевания как чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение [6]. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила пандемию коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19. На 8 апреля 2020 г. в мире зарегистрировано 1356780 подтверждённых случаев заражения в 212 странах [7].

Долгое время считали, что коронавирусы — зоонозные инфекции, вызывающие у человека лишь спорадические случаи острых респираторных заболеваний в лёгкой форме [8]. Однако ситуация изменилась после вспышки коронавирусной инфекции — тяжёлого острого респираторного синдрома в 2002–2003 гг. (Severe Acute Respiratory Syndrome — SARS-CoV) [9],

в результате которой заразились 8098 человек в 29 странах, из которых умерли 774 человека [10,11], и ближневосточного респираторного синдрома в 2012–2019 гг. (Middle East Respiratory Syndrome — MERS-CoV), при котором зарегистрировано 2502 случая заражения, 27 стран, 861 смертельный исход [12–14]. Из 2223 лабораторно подтверждённых случаев MERS-CoV 415 выявлено у медицинских работников [15].

Коронавирусы: структура и хозяин

Коронавирусы — оболочечные вирусы, содержащие одноцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК), относятся к порядку *Nidovirales*, семейству *Coronaviridae*, которое включает два подсемейства — *Orthocoronavirinae* и *Letovirinae*. Подсемейство *Orthocoronavirinae* включает четыре рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*. Как правило, α- и β-коронавирусы инфицируют млекопитающих, а γ- и δ-коронавирусы — птиц [16,17]. В настоящее время известно 7 видов коронавируса, поражающего человека: *Human coronavirus 229E*, *Human coronavirus NL63* (α-коронавирусы), *Betacoronavirus 1 — OC43*, *Human coronavirus HKU1*, *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus MERS-CoV* (линия C), *Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus SARS-CoV* (линия B) [17] и SARS-CoV-2 (линия B) — COVID-19 (β-коронавирусы).

Геном коронавируса самый крупный среди РНК-вирусов, насчитывает от 26 до 32 тыс. нуклеотидов, что в 2 раза и более превосходит геном любых других РНК-вирусов [17,18]. Вирион представителей подсемейства *Orthocoronavirinae* имеет сферическую форму диаметром

120–160 нм. Вирионы всех коронавирусов имеют липидную оболочку с булавовидными пепломерами длиной 5–10 нм, формируемыми тримерами белка S. Наличие этих пепломеров, напоминающих зубцы короны, дало название всему семейству *Coronaviridae* [17, 19]. Помимо белка S, вирусный геном кодирует основные структурные протеины: E (малый оболочечный белок), M (мембранный гликопротеин) и N (нуклеокапсидный белок).

Гены неструктурных белков репликативного комплекса занимают две трети генома и транслируются в большой полипротеин, состоящий из 16 белков. Эти гены консервативны для всех коронавирусов [17, 20]. S-протеин ответствен за связывание с рецептором и последующее проникновение в клетку хозяина, в связи с чем его рассматривают в качестве основной мишени для терапии [17, 21–24]. M-протеин имеет три трансмембранных домена, он придаёт вириону его форму, вызывая изгиб мембраны, он формирует частицы вириона [17, 25, 26]. E-протеин необходим для вирусной сборки и выхода вируса из клетки, играет важную роль в патогенезе заболевания [17, 27, 28]. Нуклеокапсид имеет спиральную симметрию и формируется фосфорилированным белком N, содержащим два домена, в комплексе с вирионной РНК [17, 19, 29–31]. N-протеин также является антагонистом интерферона и супрессором РНК-интерференции, тем самым способствуя вирусной репликации [17, 32].

Известно, что коронавирусы поражают широкий круг птиц и млекопитающих. К ним относятся домашние животные, такие как кошки и собаки, и крупные животные, такие как белуха [33–35]. Вызывает беспокойство способность коронавирусов мутировать, вследствие чего облегчается передача от животных к человеку [36]. Происхождение недавно появившихся коронавирусов человека MERS-CoV и SARS-CoV, способных вызывать дыхательную недостаточность, связывают с такими животными, как летучие мыши [37].

Эпидемические и биологические характеристики коронавирусов

Основным природным резервуаром трёх разновидностей коронавирусов, вызвавших вспышки инфекций SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, по-видимому, являются летучие мыши. Передача вируса человеку предположительно произошла через промежуточного хозяина: цивет (SARS-CoV) [17], одногорбых верблюдов (MERS-CoV) или окончательно не установленного конкретного вида животного, возможно,

цивет, панголинов или напрямую от летучих мышей (SARS-CoV-2) [17, 38–40].

Передача инфекции: SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 — от животного к человеку и от человека к человеку. Основные пути передачи от человека к человеку: SARS-CoV, SARS-CoV-2 — воздушно-капельный и контактный, MERS-CoV — контактный. Преобладающий трансмембранный рецептор: SARS-CoV, SARS-CoV-2 — ACE2 (ангиотензин-превращающий фермент), MERS-CoV — DPP4 (дипептидил-пептидаза). Распределение рецепторов в организме: ACE2 — эндотелий сосудов, гладкие мышцы артерий, тонкая кишка, эпителий респираторного тракта, альвеолярные моноциты и макрофаги; DPP4 — эпителий респираторного тракта, почки, тонкая кишка, печень, предстательная железа, активированные лейкоциты [37, 38].

Фекально-оральный механизм передачи. При вспышке SARS-CoV в жилом комплексе Гонконга в 2003 г., вирус, скорее всего, передавался через канализацию [41]. Позже появились сообщения, что РНК SARS-CoV можно обнаружить в кале инфицированных пациентов и даже в сточных водах, не подвергшихся адекватной дезинфекции [42]. На сегодняшний день уже установлено, что передача SARS-CoV-2 может реализоваться через фекально-оральный механизм [43].

Путь передачи через глаза. Ещё во время эпидемии SARS-CoV исследование слезы у пациентов с тяжёлым острым респираторным синдромом показало наличие нуклеиновых кислот [44]. Исследование хромосом SARS-CoV и SARS-CoV-2 показало совпадение на 82% [45]. Рядом авторов было высказано предположение, что SARS-CoV-2 передаётся через слизистые оболочки, в том числе и конъюнктиву [46].

Широко известен случай заражения Guangfa Wang, члена Национальной группы экспертов по SARS-CoV-2. Был заражён в январе 2020 г. во время проведения инспекции в Ухане. Он был одет в защитный костюм и маску, но не было защиты глаз. За несколько дней до развития пневмонии Guangfa Wang жаловался на покраснение глаз. Было высказано предположение, что заражение произошло через незащищённые глаза [47].

Известны случаи заражения SARS-CoV-2 офтальмологов во время проведения рутинных осмотров пациентов [46].

Представляют большой интерес для офтальмологов исследования на наличие вируса SARS-CoV-2 в конъюнктивальном секрете пациентов с новой коронавирусной пневмонией

методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ). Есть ряд работ, в которых говорится об обнаружении вируса в слёзной жидкости у пациентов с SARS-CoV-2 [48–50].

Wei Deng и соавт. [51] в эксперименте на трёх самцах макаки резус доказали возможность заражения SARS-CoV-2 через конъюнктиву. Двум из них была проведена конъюнктивальная прививка тканевой культурой SARS-CoV-2, третий самец был привит интратрахеально для сравнения путей распространения вируса. Для конъюнктивального пути максимальную вирусную нагрузку определяли в слёзной железе, зрительном нерве и конъюнктиве. Авторы сделали заключение, что макаки резус могут быть заражены SARS-CoV-2 через конъюнктивальный путь.

Ситуацию усугубляет то обстоятельство, что в настоящее время уже установлена (как клинически, так и лабораторно) возможность передачи вируса в инкубационном периоде, а также от людей с бессимптомным течением инфекции или больных с лёгкими симптомами, а также от пациентов в периоде реконвалесценции [52,53].

Глазные проявления коронавирусной инфекции у животных

Кошачьи коронавирусы — α -коронавирусы, поражающие как диких, так и домашних кошек. В приютах для животных серопозитивны до 90% животных, у домашних этот показатель составляет 20–60% [54]. Существует два биотипа — кошачий кишечный и вирус кошачьего инфекционного перитонита. В большинстве случаев процесс доброкачественный и протекает в виде диареи [55]. Приблизительно в 5% случаев развивается перитонит [56,57]. При поражении моноцитов и макрофагов у заражённых кошек развивается васкулит, вызывающий гранулематозные и экссудативные реакции [58]. Проявления васкулита были мультисистемными и проявлялись в виде рецидивирующих конъюнктивитов. При этом у 90% кошек коронавирус обнаруживали в конъюнктивальной полости [59]. Среди других глазных поражений отмечены гранулематозный увеит, отслойка сетчатки, васкулит сосудов сетчатки [60].

Мышиные коронавирусы разделяют на два биотипа. Один биотип поражает преимущественно желудочно-кишечный тракт, другой поражает множество органов — центральную нервную систему, печень, лёгкие. В медицине эти вирусы используют для создания экспериментальных моделей пневмонии, рассеянного склероза, гепатита [61–63]. Коронавирусы у мышей способны поражать глиальные клет-

ки, астроциты, олигодендроциты и микроглию сетчатки [64]. В экспериментальной офтальмологии особую роль играют нейротропные штаммы мышинных коронавирусов. Два штамма используют для создания экспериментальных моделей вирусно-индуцированной дегенерации сетчатки и вирусно-индуцированных моделей невритов зрительного нерва [65–67].

Общие и глазные проявления коронавирусной инфекции у человека

Общие проявления. Широко распространено мнение, что коронавирусы у человека вызывают инфекции дыхательных путей. Штаммы 229E, NL63, OC43 и HKU1 вызывают главным образом инфекции верхних дыхательных путей, которые сопровождаются такими симптомами, как насморк, боль в горле, лихорадка и кашель [68]. Однако в том случае, если инфекция развивается на фоне сердечно-сосудистых заболеваний или иммунодепрессивных состояний, они могут вызвать пневмонию или бронхит [69].

Совсем другая ситуация с SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, которые при тяжёлом течении заболевания вызывают дыхательную недостаточность. Возможно атипичное течение — бессимптомная инфекция, когда есть положительный результат лабораторных исследований на SARS-CoV-2, но без клинических симптомов. Опасность таких пациентов в том, что доказано (клинически и лабораторно) — такие пациенты с бессимптомными и лёгкими формами, а также больные в периоде реконвалесценции могут быть источником заражения [52].

Общие проявления SARS-CoV-2. В большинстве случаев инфекция протекает в лёгкой форме [70–73]. Основными симптомами заболевания бывают лихорадка, усталость, мышечные боли, кашель и др. [70,72,74,75]. Реже возникают такие симптомы, как диарея, тахикардия, головные боли, ознобы, боли в горле, анорексия [72,74,76,77]. Есть сообщения о том, что у пациентов с SARS-CoV-2 появлялась неврологическая симптоматика. Это может быть обусловлено нейротропностью вируса. В пользу этого свидетельствует похожесть вирусов SARS-CoV-2 и SARS-CoV, в отношении которого есть доказательства поражения нервных клеток [78]. Также о нейротропности может говорить и такой симптом, как потеря обоняния и вкуса, который у части пациентов возникает на стадии инкубационного периода [79–81].

После появления SARS-CoV-2 в литературе появились единичные обзоры, посвящённые роли коронавирусов в офтальмологии [82,83].

Глазные проявления. Первые сообщения о возможности глазных проявлений при коронавирусных заболеваниях появились после вспышки в 2004 г. У 7-месячного ребёнка с атипичной пневмонией был выделен коронавирус NL63. Кроме поражения лёгких, были явления конъюнктивита [84]. Это вызвало большой интерес к данной проблеме. Позже во Франции было проведено ретроспективное исследование мазков со слизистой оболочки носа детей, перенёвших острые респираторные заболевания с 2000 по 2003 гг., на предмет обнаружения коронавируса NL63. В 17% случаев (у 3 из 18 детей) были симптомы конъюнктивита [85].

Появление работ об обнаружении в слезе больных с SARS-CoV коронавирусов вызвало большую озабоченность у медицинских работников. Были исследованы образцы слёзной жидкости у 36 пациентов с SARS-CoV-пневмонией, у 3 из них была обнаружена вирусная РНК. В одном случае РНК была обнаружена в образцах стула, слезы и дыхательных путей, во втором — в пробах стула и слёз (дыхательный тампон не был представлен), у третьего пациента были представлены только слёзные пробы. Результаты этой работы позволили сделать заключение о возможности передачи коронавирусной инфекции через глаза и необходимости защиты глаз при контакте с пациентами, инфицированными SARS-CoV [44].

Позже появилась работа, в которой у 17 пациентов с подтверждённой SARS-CoV пневмонией исследовали соскобы с конъюнктивы и слезу на предмет обнаружения РНК вируса. Ни в одном случае РНК не была обнаружена. Авторы сделали заключение, что, во-первых, возможно, количество вируса в образце было очень маленьким, чтобы была возможность определить его методом полимеразной цепной реакции, во вторых — забор материала был одноразовым и, возможно, именно в момент исследования вирусная нагрузка была невелика, а третье предположение — что SARS-CoV не поражает глаза [86].

Таким образом, были противоречивые данные по вопросу поражения глаз при SARS-CoV-инфекции, и исследователи так и не нашли окончательного ответа, так как эпидемия прекратилась. До сих пор остаётся неясным, как вирусы попадали в конъюнктивальную полость. По одной из гипотез — гематогенным путём в слёзную железу, по другой — через носослёзный канал (восходящим путём) и аэрозольным путём со слизистых оболочек дыхательных путей [87].

Глазные проявления SARS-CoV-2. Известен случай заражения специалиста по пнев-

монии Гуанфа Вана, у которого при работе с больными в эпицентре вспышки заболевания SARS-CoV-2 развился конъюнктивит, а впоследствии был получен положительный результат теста на SARS-CoV-2. При работе он использовал защитный костюм и респиратор №95, но не применял защитные очки для глаз. В конечном итоге он выздоровел [47]. В результате появились призывы к исследованию возможности передачи инфекции альтернативным путём — через слизистую оболочку глаз.

После этого случая ВОЗ опубликовала комплекс мероприятий по защите персонала от заражения при контакте с пациентами, заражёнными SARS-CoV-2, который включает ношение защитных очков для защиты от передачи через глаза [88].

В доступных источниках мы обнаружили всего несколько работ, в которых приведены данные о попытках обнаружения вируса SARS-CoV-2 в конъюнктивальной полости. Liang Liang и Ping Wu, офтальмологи, работающие на базе многопрофильной Центральной народной больницы города Ичана (Китай, провинция Хубэй, первичный очаг эпидемии SARS-CoV-2), сообщили об обследовании 37 пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией на предмет обнаружения вируса в конъюнктивальной полости. 12 пациентов имели тяжёлое течение заболевания, остальные — среднюю степень тяжести пневмонии. У 3 пациентов были симптомы конъюнктивита. У 1 пациента с тяжёлым течением пневмонии обнаружили вирус в конъюнктивальной полости. Признаков воспаления конъюнктивы при этом не отмечено. У остальных 36 тесты конъюнктивального секрета на коронавирус были отрицательными [49].

Представляет интерес проспективное исследование на наличие вируса SARS-CoV-2 в конъюнктивальном секрете пациентов с новой коронавирусной пневмонией методом ПЦР-ОТ. Вирус был обнаружен у пациента на ранней стадии болезни, на 3-й день, когда ещё не было тяжёлой лихорадки и респираторных симптомов [48].

31 марта 2020 г. опубликована работа группы авторов из Китайской Народной Республики, целью которой было изучение офтальмологических симптомов COVID-19 у пациентов, госпитализированных в стационар. В исследование были включены 38 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19. Оценивали общую симптоматику, глазные проявления, проводили компьютерную томографию грудной клетки, анализы крови, проведена и проанализирована ПЦР-ОТ из мазков носоглотки

и конъюнктивы на SARS-CoV-2. У 2 из 38 пациентов (5,2%, 95% доверительный интервал 0,6–17,8) методом ПЦР-ОТ был обнаружен SARS-CoV-2 в конъюнктиве. По данным авторов, 12 пациентов из 38 (31,6%, 95% доверительный интервал 17,5–48,7) имели глазные проявления в виде конъюнктивита — конъюнктивальную инъекцию, хемоз, слезотечение или повышенную секрецию. Общее состояние этих 12 пациентов было оценено у 4 как средней тяжести, у 4 — как тяжёлое, у 6 — как критическое в соответствии с классификацией руководства PC-NCP [89]. Это свидетельствует о том, что глазные симптомы обычно появляются у больных с тяжёлой формой пневмонии.

При анализе пациенты с глазными симптомами имели более высокие показатели лейкоцитов и нейтрофилов, а также более высокие уровни прокальцитонина, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы по сравнению с пациентами без глазных симптомов. Кроме того, 11 из 12 пациентов имели глазные аномалии. Из 12 человек 2 (16,7%) пациента имели положительные результаты на SARS-CoV-2 в материале, взятом из конъюнктивы и носоглотки. У 1 пациента конъюнктивит был первым симптомом SARS-CoV-2 [50].

Заключение

На основании приведённых данных можно предположить, что, кроме основного воздушно-капельного пути заражения, существуют и другие, альтернативные пути. Заражение через слизистую оболочку глаз возможно. Это наглядно демонстрируют случаи обнаружения вируса в конъюнктивальном секрете. Не исключено, что конъюнктива может быть как входными воротами для инфекции, так и источником заражения. Возможно, этот путь заражения и не является основным, однако понимание того, что он, скорее всего, существует, позволит нам предотвратить определённое количество заражений.

Это требует соблюдения особых мер обеспечения безопасности при работе как с пациентами с подтверждёнными случаями COVID-19, так и с пациентами с подозрением на коронавирусную инфекцию. Безусловно, кроме обычных мер предосторожности, необходимо использование защитных очков. В офтальмологических клиниках нужно использование специальных защитных экранов при рутинных офтальмологических исследованиях — биомикроскопии, офтальмоскопии, тонометрии и других, так как практически все исследования проводят при очень близком и тесном контакте врача и па-

циента. В литературе приведены факты, когда поражение конъюнктивы было первым симптомом заражения SARS-CoV-2. Настораживает тот факт, что вирус в конъюнктивальной полости обнаруживали у пациентов, не имеющих симптомов конъюнктивита.

Вопрос о том, как вирус может попадать в организм через глаза, требует отдельного обсуждения. Известно, что преобладающий трансмембранный рецептор для проникновения вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 — ангиотензин-превращающий фермент ACE2. В конъюнктиве и роговице эти рецепторы отсутствуют, поэтому наиболее вероятен путь через носослёзный канал в полость носа, и там уже происходит поражение эпителия респираторного тракта.

Теоретически существует вероятность поражения заднего отрезка глазного яблока. В пользу этого свидетельствует наличие ACE2 в сетчатке и водянистой влаге [90,91]. Нейротропность вируса выражается в появлении неврологической симптоматики у пациентов с SARS-CoV-2, потери обоняния и вкуса. Поражение сосудистого тракта глаза, сетчатки и зрительного нерва у животных с коронавирусной инфекцией позволяет предположить потенциальные зоны поражения глаза у человека. Также настораживает и возможность мутаций в геноме, что приводит к трансформации вируса *in vivo*. Конечно, эти предположения требуют дальнейшего изучения, однако нужно иметь в виду вероятность возникновения у пациентов с коронавирусами увеитов, поражений сетчатки и зрительного нерва. Возможно, имеет смысл проводить скрининг на коронавирусы у пациентов с воспалительными заболеваниями заднего отрезка глаза неясной этиологии.

ВЫВОДЫ

1. В конъюнктивальной полости пациентов с SARS-CoV-2 может содержаться вирус, причём не во всех случаях при этом есть воспалительная реакция.
2. Конъюнктивит может быть первым симптомом заражения SARS-CoV-2.
3. Медицинские работники должны понимать, что глазная поверхность представляет потенциальную опасность у всех пациентов.
4. Медицинские работники должны обязательно использовать защитные очки.

Участие авторов. Р.Ф.А. — идея исследования, обобщение результатов исследования, формулировка выводов, руководитель работы; А.А.Р. —

руководитель работы, обзор публикаций и написание текста рукописи по разделам «Коронавирусы: структура и хозяин» и «Пути передачи»; С.Н.Б. — написание текста, оформление рукописи, редактирование и переработка рукописи; З.Г.К. — сбор и систематизация данных; Р.Ф.Г. — сбор и систематизация данных; В.А.У. — сбор и систематизация данных.

Источник финансирования. А.А.Р. при написании разделов «Коронавирусы: структура и хозяин» и «Пути передачи» получал поддержку в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета и за счёт средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lu H., Stratton C.W., Tang Y.W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 401–402. DOI: 10.1002/jmv.25678.
2. World Health Organization (WHO). *Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-29 (18 February 2020)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200129-sitrep-9-ncov-v2.pdf?sfvrsn=e2c8915_2 (access date: 21.02.2020).
3. Enserink M. Update: “A bit chaotic”. Christening of new coronavirus and its disease name create confusion. *Sciencemag.* 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/bit-chaotic-christening-new-coronavirus-and-its-disease-name-create-confusion> (access date: 21.02.2020).
4. Zhang L., Shen F.M., Chen F. et al. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa112. DOI: 10.1093/cid/ciaa112.
5. World Health Organization (WHO). *Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-3 (23 January 2020)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643_8 (access date: 21.02.2020).
6. World Health Organization (WHO). *Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations> (access date: 21.02.2020).
7. World Health Organization (WHO). *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (access date: 21.02.2020).
8. Salata C., Calistri A., Parolin C. et al. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog. Dis.* 2020; 77 (9): ftaa006. DOI: 10.1093/femspd/ftaa006.
9. Loon S.C., Lun K. SARS: a timely reminder. *Br. J. Ophthalmol.* 2013; 97 (9): 1217–1218. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303596.
10. World Health Organization (WHO). *Summary table of SARS cases by country*. 1 Nov. 2002 — 7 Aug. 2003. Summary Table of SARS Cases by Country N-A. Geneva (Switzerland): World Health Organisation (WHO). 2003. https://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/ (access date: 21.02.2020).
11. Peiris J.S.M., Yuen K.Y., Osterhaus A.D.M.E. et al. The severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2431–2441. DOI: 10.1056/NEJMra032498.
12. Chafekar A., Fielding B.C. MERS-CoV: understanding the latest human coronavirus threat. *Viruses*. 2018; 10 (2): 93. DOI: 10.3390/v10020093.
13. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1814–1820. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
14. Killerby M.E., Biggs H.M., Midgley C.M. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26: 191–198. DOI: 10.3201/eid2602.190697.
15. Elkholy A.A., Grant R., Assiri A. et al. MERS-CoV infection among healthcare workers and risk factors for death: retrospective analysis of all laboratory-confirmed cases reported to WHO from 2012 to 2 June 2018. *J. Infect. Public Health.* 2020; 13 (3): 418–422. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.04.011.
16. Woo P.C.Y., Lau S.K.P., Lam C.S.F. et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J. Virol.* 2012; 86 (7): 3995–4008. DOI: 10.1128/JVI.06540-11.
17. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А. и др. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020; 20 (1): 6–20. [Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A. et al. An outbreak of a new infectious disease COVID-19: β-coronaviruses as a threat to global healthcare. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020; 20 (1): 6–20. (In Russ.)] DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20.
18. Chen Yu, Qianyun Liu, Guo Deyin. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (4): 418–423. DOI: 10.1002/jmv.25681.
19. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (*Nidovirales, Coronaviridae*): возросший уровень эпидемической опасности. *Леч. врач.* 2013; (10): 49–54. [Shchelkanov M.Y., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Human coronaviruses (*Nidovirales, Coronaviridae*): increased level of epidemic danger. *Lechashchii vrach*. 2013; (10): 49–54 (In Russ.)].
20. Стомба Л.Ф., Лебедев В.Н., Петров А.А. и др. Новый коронавирус человека, вызывающий заболевание человека. *Пробл. особо опасных инфекций*. 2015; (2): 68–74. [Stomba L.F., Lebedev V.N., Petrov A.A. et al. Emerging coronavirus which gives rise to the disease in humans. *Problemy osobo opasnykh infekcij*. 2015; (2): 68–74. (In Russ.)] DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-68-74.
21. Du L., Yang Y., Zhou Y. et al. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2017; 21 (2): 131–143. DOI: 10.1080/14728222.2017.1271415.
22. Du L., He Y., Zhou Y. et al. The spike protein of SARS-CoV — A target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7: 226–236. DOI: 10.1038/nrmicro2090.

23. Beniac D.R., Andonov A., Grudeski E. et al. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nature Struct. Mol. Biol.* 2006; 13 (8): 751–752. DOI: 10.1038/nsmb1123.
24. Delmas B., Laude H. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J. Virol.* 1990; 64 (11): 5367–5375. DOI: 10.1128/JVI.64.11.5367-5375.1990.
25. Nal B., Chan C., Kien F. et al. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J. Gen. Virol.* 2005; 86 (5): 1423–1434. DOI: 10.1099/vir.0.80671-0.
26. Neuman B.W., Kiss G., Kunding A.H. et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J. Struct. Biol.* 2011; 174 (1): 11–22. DOI: 10.1016/j.jsb.2010.11.021.
27. DeDiego M.L., Álvarez E., Almazán F. et al. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J. Virol.* 2007; 81 (4): 1701–13. DOI: 10.1128/JVI.01467-06.
28. Nieto-Torres J.L., DeDiego M.L., Verdía-Báguena C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2014; 10 (5): e1004077. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004077.
29. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1282: 1–23. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
30. Chang C.K., Sue S.C., Yu T.H. et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J. Biomed. Sci.* 2006; 13 (1): 59–72. DOI: 10.1007/s11373-005-9035-9.
31. Hurst K.R., Koetzner C.A., Masters P.S. Identification of in vivo interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J. Virol.* 2009; 83 (14): 7221–7234. DOI: 10.1128/JVI.00440-09.
32. Cui L., Wang H., Ji Y. et al. The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells. *J. Virol.* 2015; 89 (17): 9029–9043. DOI: 10.1128/JVI.01331-15.
33. Tekes G., Thiel H.J. Feline coronaviruses: pathogenesis of feline infectious peritonitis. *Adv. Virus Res.* 2016; 96: 193–218. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.002.
34. Van Nguyen D., Terada Y., Minami S. et al. Characterization of canine coronavirus spread among domestic dogs in Vietnam. *J. Vet. Med. Sci.* 2017; 79 (2): 343–349. DOI: 10.1292/jvms.16-0538.
35. Mihindukulasuriya K.A., Wu G., St. Leger J. et al. Identification of a novel coronavirus from a beluga whale by using a panviral microarray. *J. Virol.* 2008; 82 (10): 5084–5088. DOI: 10.1128/JVI.02722-07.
36. Woo P.C., Lau S.K., Huang Y. et al. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2009; 234 (10): 1117–1127. DOI: 10.3181/0903-MR-94.
37. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17 (3): 181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
38. Song Z., Xu Y., Bao L. et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019; 11 (1): 59. DOI: 10.3390/v11010059.
39. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
40. Wassenaar T.M., Zou Y. 2019_nCoV/SARS-CoV-2: Rapid classification of betacoronaviruses and identification of traditional Chinese medicine as potential origin of zoonotic coronaviruses. *Lett. Appl. Microbiol.* 2020; 70 (5): 342–348. DOI: 10.1111/lam.13285.
41. Hung L.S. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? *J. R. Soc. Med.* 2003; 96 (8): 374–378. DOI: 10.1177/014107680309600803.
42. Wang X.W., Li J., Guo T. et al. Concentration and detection of SARS coronavirus in sewage from Xiao Tang Shan hospital and the 309th hospital of the Chinese people's liberation army. *Water Sci. Technol.* 2005; 52 (8): 213–221. DOI: 10.2166/wst.2005.0266.
43. Zhang W., Du R.H., Li B. et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020; 9 (1): 386–389. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071.
44. Loon S.-C., Teoh S.C.B., Oon L.L.E. et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (7): 861–863. DOI: 10.1136/bjo.2003.035931.
45. Chan J.F.-W., Kok K.-H., Zhu Z. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020; 9 (1): 221–236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.
46. Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020; 395: e39. DOI: 10.1136/bjo.2003.035931.
47. Dai X. Peking University Hospital Wang Guangfa disclosed treatment status on Weibo and suspected infection without wearing goggles. *Beijing News*. 2020 Jan 24. <http://www.bjnews.com.cn/news/2020/01/23/678189.html> (access date: 22.02.2020).
48. Xia J., Tong J., Liu M. et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 589–594. DOI: 10.1002/jmv.25725.
49. Liang Liang, Ping Wu. There may be virus in conjunctival secretion of patients with COVID-19. *Acta. Ophthalmol.* 2020; 98 (3): 223. DOI: 10.1111/aos.14413.
50. Ping Wu, Fang Duan, Chunhua Luo et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Mar. 31. [Epub ahead of print.] DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
51. Wei Deng, Linlin Bao, Hong Gao et al. Rhesus macaques can be effectively infected with SARS-CoV-2 via ocular conjunctival route. *BioRxiv*. 2020; 2020.03.13.990036. [Preprint.] DOI: 10.1101/2020.03.13.990036.
52. Tong Z.D., Tang A., Li K.F. et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (5): 1052–1054. DOI: 10.3201/eid2605.200198.
53. Прилуцкий А.С. Коронавирусная болезнь 2019. Часть 1: характеристика коронавируса, эпидемиологические особенности. *Вестн. гигиены и эпидемиол.* 2020; 24 (1): 77–86. [Prilutskii A.S. Coronavirus disease 2019. Part 1: coronavirus characteristic, epidemiological features. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2020; 24 (1): 77–86. (In Russ.)]
54. Hohdatsu T., Okada S., Ishizuka Y. et al. The prevalence of types I and II feline coronavirus infections in cats. *J. Vet. Med. Sci.* 1992; 54 (3): 557–562. DOI: 10.1292/jvms.54.557.
55. Pedersen N.C., Boyle J.F., Floyd K. et al. An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am. J. Vet. Res.* 1981; 42: 368–377. PMID: 6267960.

56. Chang H.W., Egberink H.F., Rottier P.J. Sequence analysis of feline coronaviruses and the circulating virulent/avirulent theory. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (4): 744–746. DOI: 10.3201/eid1704.102027.
57. Pedersen N.C., Liu H., Scarlett J. et al. Feline infectious peritonitis: role of the feline coronavirus 3c gene in intestinal tropism and pathogenicity based upon isolates from resident and adopted shelter cats. *Virus Res.* 2012; 165 (1): 17–28. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.12.020.
58. Kipar A., May H., Menger S. et al. Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Vet. Pathol.* 2005; 42 (3): 321–330. DOI: 10.1354/vp.42-3-321.
59. Hok K. Morbidity, mortality and coronavirus antigen in previously coronavirus free kittens placed in two catteries with feline infectious peritonitis. *Acta. Vet. Scand.* 1993; 34: 203–210. PMID: 8266899.
60. Doherty M.J. Ocular manifestations of feline infectious peritonitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1971; 159: 417–424. PMID: 5107089.
61. Bailey O.T., Pappenheimer A.M., Cheever F.S. et al. A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin. II. Pathology. *J. Exp. Med.* 1949; 90 (3): 195–212. DOI: 10.1084/jem.90.3.195.
62. Dick G.W., Niven J.S., Gledhill A.W. A virus related to that causing hepatitis in mice (MHV). *Br. J. Exp. Pathol.* 1956; 37: 90–98. PMID: 13304245.
63. De Albuquerque N., Baig E., Ma X. et al. Murine hepatitis virus strain 1 produces a clinically relevant model of severe acute respiratory syndrome in A/J mice. *J. Virol.* 2006; 80 (21): 10 382–10 394. DOI: 10.1128/JVI.00747-06.
64. Manaker R.A., Piczak C.V., Miller A.A., Stanton M.F. A hepatitis virus complicating studies with mouse leukemia. *J. Natl. Cancer Inst.* 1961; 27: 29–51. PMID: 13766009.
65. Robbins S.G., Detrick B., Hooks J.J. Retinopathy following intravitreal injection of mice with MHV strain JHM. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1990; 276: 519–524. DOI: 10.1007/978-1-4684-5823-7_72.
66. Hooks J.J., Percopo C., Wang Y., Detrick B. Retina and retinal pigment epithelial cell autoantibodies are produced during murine coronavirus retinopathy. *J. Immunol.* 1993; 151: 3381–3389. PMID: 8397257.
67. Shindler K.S., Kenyon L.C., Dutt M. et al. Experimental optic neuritis induced by a demyelinating strain of mouse hepatitis virus. *J. Virol.* 2008; 82 (17): 8882–8886. DOI: 10.1128/JVI.00920-08.
68. Corman V.M., Muth D., Niemeyer D. et al. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 2018; 100: 163–188. DOI: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001.
69. Vassilara F., Spyridaki A., Pothitos G. et al. A rare case of human coronavirus 229E associated with acute respiratory distress syndrome in a healthy adult. *Case Rep. Infect. Dis.* 2018; 2018: 6796839. DOI: 10.1155/2018/6796839.
70. Yang Y., Lu Q., Liu M. et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *MedRxiv.* 2020; 2020.02.10.20021675. [Preprint.] DOI: 10.1101/2020.02.10.20021675.
71. Zhonghua Liu, Xing Bing, Xue Za Zhi. An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association. 2020; 41 (2): 139–144. DOI: 10.3760/cma.j.is.sn.0254-6450.2020.02.002.
72. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
73. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
74. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv.* 2020; 2020.02.06.20020974. [Preprint.] DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974.
75. Shen M., Peng Z., Xiao Y. et al. Modelling the epidemic trend of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *BioRxiv.* 2020; 2020.01.23.916726. [Preprint.] DOI: 10.1101/2020.01.23.916726.
76. Kui L., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020 Feb 7. [Epub ahead of print.] DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
77. Holshue M.L., De Bolt C., Lindquist S. et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 382 (10): 929–936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
78. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *Med. Virol.* 2020 Feb 27. [Epub ahead of print.] DOI: 10.1002/jmv.25728.
79. Gane S.B., Kelly C., Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020 Apr 2. [Epub ahead of print.] DOI: 10.4193/Rhin20.114.
80. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G. et al. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020 Apr 1. [Epub ahead of print.] DOI: 10.1002/lary.28692.
81. Lüers J.C., Klußmann J.P., Guntinas-Lichius O. The COVID-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to? *Laryngorhinootologie.* 2020 Mar 26. [Epub ahead of print.] DOI: 10.1055/a-1095-2344.
82. Seah I., Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocular immunology and inflammation.* 2020; 28 (3): 391–395. DOI: 10.1080/09273948.2020.1738501.
83. Li J.-P.O., Lam D.S.C., Chen Y. et al. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br. J. Ophthalmol.* 2020; 104: 297–298. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-315994.
84. Van der Hoek L., Pyrc K., Jebbink M.F. et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat. Med.* 2004; 10 (4): 368–373. DOI: 10.1038/nm1024.
85. Vabret A., Mourez T., Dina J. et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (8): 1225–1229. DOI: 10.3201/eid1108.050110.
86. Chan W.M., Yuen K.S., Fan D.S. et al. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (7): 968–969. DOI: 10.1136/bjo.2003.039461.
87. Tong T., Lai T.S. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89 (3): 392. DOI: 10.1136/bjo.2004.054130.
88. World Health Organization (WHO). *Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.* [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control)

during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125 (access date: 08.02.2020).

89. National Health Commission of the People's Republic of China. The guideline on diagnosis and treatment of the novel coronavirus pneumonia (NCP). Revised version of the 5th edition. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/d4b895337e19445f8d728fcaf1e3e13a.shtml> (access date: 08.02.2020).

90. Preenie de S. Senanayake, Drazba J., Shadrach K. et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 2007; 48: 3301–3311. DOI: 10.1167/iovs.06-1024.

91. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system — focus on eye. *Open Ophthalmol. J.* 2017; 11 (1): 122–142. DOI: 10.2174/1874364101711010122.

Ожирение у детей и подростков — проблема здравоохранения XXI века

Ольга Владимировна Бочарова^{1*}, Елена Дмитриевна Теплякова^{2,3}

¹Детская городская поликлиника №4, г. Ростов-на-Дону, Россия;

²Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия;

³Управление здравоохранения, г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

В статье представлен обзор литературных источников, посвящённых одной из важных проблем современного здравоохранения — ожирению у детей и подростков. Подробно описаны последствия ожирения в детском возрасте, методы определения и патофизиология ожирения. Рассмотрены влияние генетических факторов формирования ожирения и влияние микробиоты кишечника в патогенезе данной патологии. Поиск литературы проведён по базам данных NCBI, PubMed, PubMed Central, Elibrary и др. Ожирение среди детей и подростков в современном мире представляет собой одну из важнейших проблем для жителей большинства стран мира. Во всём мире распространённость данной патологии возросла за последние три десятилетия. Ожирение у детей и подростков — сложное многофакторное состояние, в котором можно выделить генетические и негенетические факторы. Хотя в подавляющем большинстве случаев детское ожирение бывает экзогенным, небольшая доля может иметь эндогенные причины. В настоящее время особое значение придается исследованию наследственных предикторов ожирения и его основных осложнений. Будучи сложным и наследуемым признаком (заболеванием), ожирение является следствием взаимодействия генетической восприимчивости, эпигенетики, метагеномики и окружающей среды. Также последние экспериментальные и клинические данные показывают важную роль кишечной микробиоты, которая может стать причиной развития избыточного веса и ожирения у некоторых пациентов. Молекулярно-генетическими исследованиями подтверждено изменение кишечного биоценоза с развитием ожирения у детей и подростков. Ожирение, начавшееся в детском возрасте, влечёт за собой краткосрочные и долгосрочные неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья и во многом становится фактором риска развития различных метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. Понимание мультифакториальных механизмов, участвующих в формировании ожирения у детей и подростков, предоставляет перспективы для ранней профилактики ожирения и его осложнений.

Ключевые слова: обзор, ожирение у детей и подростков, метаболический синдром, генетика, микробиота.

Для цитирования: Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков — проблема здравоохранения XXI века. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2020-381.

Children and adolescents' obesity is the 21st century health problem

O.V. Bocharova¹, E.D. Teplyakova^{2,3}

¹City Children's Outpatient Clinic №4, Rostov-on-Don, Russia;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

³Department of Health, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The article presents a literature review which devotes to one of the major issues of healthcare today — obesity in children and adolescents. The consequences of childhood obesity, methods of determination and pathophysiology of obesity are described in detail. It was considered the influence of genetic factors in the formation of obesity, the effect of intestinal microbiota in the pathogenesis of obesity. The literature search was carried out in the databases of NCBI, PubMed, PubMed Central, eLIBRARY.ru, etc. Obesity in children and adolescents is one of the most important issues for people from most countries in today's world. Worldwide, the prevalence of this pathology has

increased over the past three decades. Obesity in children and adolescents is a complex, multifactorial disease in which genetic and non-genetic factors can be identified. Although the vast majority of childhood obesity incidents are exogenous, a small proportion may have endogenous causes. Currently, particular importance is attached to the study of hereditary predictors of obesity and its main complications. Being a complex and inherited trait (disease), obesity is a consequence of the interaction of genetic predisposition, epigenetics, metagenomics, and the environment. Also, recent experimental and clinical data show the importance of intestinal microbiota, which can cause overweight and obesity in some patients. Molecular genetic studies have confirmed changes in intestinal biocenosis with developing obesity in children and adolescents. Obesity, which began in childhood, causes short-term and long-term adverse effects on physical and psychosocial health and largely becomes a risk factor for the development of various metabolic disorders and cardiovascular pathology. Understanding the multifactorial mechanisms involved in the formation of obesity in children and adolescents provides opportunities for the early prevention of obesity and its complications.

Keywords: review, obesity in children and adolescents, metabolic syndrome, genetics, microbiota.

For citation: Bocharova O.V., Teplyakova E.D. Children and adolescents' obesity is the 21st century health problem. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2020-381.

Ожирение, определяемое Всемирной организацией здравоохранения как аномальное или чрезмерное накопление жира, представляющее опасность для здоровья, — глобальное заболевание с потенциально разрушительными последствиями [1].

За последние несколько десятилетий отмечают тенденцию к стремительному росту количества детей и подростков с ожирением во всём мире [2]. Количество страдающих ожирением детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет увеличилось с 11 млн в 1975 г. до 124 млн в 2016 г., и 213 млн имели избыточный вес в 2016 г. [3].

Быстрое увеличение показателей ожирения было вызвано сочетанием менее активного образа жизни и неспособностью сократить потребление энергии в соответствии со снижением общих энергетических затрат в результате снижения физической активности. С 1980 г. распространённость ожирения удвоилась более чем в 70 странах, причём темпы роста были более быстрыми среди детей. Распространённость детского ожирения увеличилась в 8 раз с 1975 г. [4], и совокупная распространённость избыточного веса и ожирения уже достигает 23% во всём мире, причём частота ожирения значительно возрастает после подросткового возраста. Кроме того, большинство детей с ожирением продолжают страдать этим заболеванием во взрослом возрасте, а риск ожирения во взрослой жизни увеличивается в 5 раз по сравнению с детьми с нормальным весом [5].

В нашей стране также резко выросло количество детей с данной патологией. Так, для детских групп населения северо-запада Европейской части и Приуралья распространённость избыточной массы тела и ожирения в 1994–2005 гг. составляла 4–9%, тогда как в 2008–2018 гг. данный показатель возрос до

12,9–26,1% [6]. Распространённость заболевания в различных регионах Российской Федерации зависела от пола и возраста детей и не зависела от регионов их проживания. В среднем частота избыточной массы тела и ожирения составила 19,9 и 5,6% соответственно [7].

Избыточный вес и ожирение — факторы риска развития метаболического синдрома, и в последние годы они стали основной проблемой здравоохранения во всём мире, затрагивающей как детей [8], так и взрослых практически во всех странах.

В 50–60% случаев избыточный вес и ожирение у детей сохраняются и в последующем, что в свою очередь повышает риск развития сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, в зрелом возрасте [9]. Сопутствующие заболевания могут быть множественными, а преждевременная смертность и заболеваемость, в первую очередь связанные с кардиометаболическими синдромами, представляют собой наиболее значительную экономическую и социальную опасность общественного здравоохранения в условиях «эпидемии» ожирения [10].

Ожирение у детей и подростков связано с неблагоприятными физическими и психологическими последствиями, которые могут проявиться в детском возрасте и в дальнейшем проследиваться у взрослых [11, 12]. К краткосрочным последствиям относятся метаболические нарушения, такие как повышенное артериальное давление, дислипидемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа (СД2), стеатогепатит (неалкогольная жировая болезнь печени) и метаболический синдром [11–13], эндокринные нарушения (например, прогрессирующее пубертатное развитие, поликистоз яичников), респираторные симптомы, включая

одышку и обструктивное ночное апноэ, ортопедические осложнения, такие как смещение основного эпифиза бедренной кости, болезнь Блаунта, вальгусное колено, плоскостопие [14], злокачественные новообразования [12, 13].

Метаболический синдром представляет собой кластер кардиометаболических нарушений, которые в совокупности представляют собой дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД2. Синдром чаще встречается у людей с избыточной массой тела, поражая относительно небольшую долю (3–4%) молодых людей с нормальной массой тела и 26–50% детей и подростков с ожирением. Важно признать, что не у всех тучных молодых людей развивается метаболический синдром, хотя до 90% детей и подростков с ожирением будут иметь хотя бы один компонент. Тем не менее, значительное меньшинство останется метаболически здоровым [15].

В долгосрочной перспективе ожирение у детей увеличивает риск развития таких видов патологии, как сердечно-сосудистые заболевания, СД2 и некоторые виды рака [9, 12]. Психологически дети с ожирением обычно страдают от негативного восприятия тела и низкой самооценки [11], которые часто переходят в тревогу и депрессию во взрослом возрасте [12]. Следовательно, раннюю профилактику избыточной массы тела и ожирения всё чаще признают в качестве жизненно важной стратегии снижения риска осложнений, связанных с этим заболеванием.

Методы определения ожирения. Для выявления детей из группы риска необходимы соответствующие методы определения ожирения в детском возрасте. Существует много доступных инструментов оценки состава тела, ни один из которых не является прямым. Каждая техника имеет свои ограничения, и может быть использована комбинация приёмов.

Основными клиническими показателями служат масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ) и окружности разных частей тела, которые обеспечивают достаточную информацию, позволяющую классифицировать избыточный вес или ожирение, когда используют центильные диаграммы роста и соотношения его с массой тела. Толщина кожных складок экономически эффективна, но требует технической подготовки и позволяет оценить только подкожный жир [16].

ИМТ рассчитывают как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста человека, выраженному в метрах. Достоверно подтверждено, что ИМТ имеет прямую корреляцию с количеством жировой ткани в орга-

низме как у взрослых, так и у детей [17]. Степень выраженности избыточной массы тела рассматривают согласно данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ. В них учитывают рост и массу тела в зависимости от пола и возраста ребёнка. Это связано с тем, что значение ИМТ в детском возрасте меняется с развитием ребёнка: от высокого в первые 12 мес жизни к снижению в промежуток раннего детства (2–5 лет) с постепенным увеличением в пубертатном возрасте, что в целом отображает динамику изменения количества жировой ткани.

На основании определения массы тела, роста, вычисления ИМТ, перцентиль и Z-score ИМТ определяют нормальную массу тела при показателях Z-score ИМТ от $-1,00$ до $+1,00$, недостаточность питания — при ИМТ $<-2,0$ SD; избыточную массу тела — от $+1,00$ до $+2,00$, ожирение — при Z-score ИМТ $>2,00$.

В настоящее время в клинической практике также широко находит применение анализ биоэлектрического импеданса (биоимпедансометрия). Этот способ основан на различиях электропроводности тканей организма вследствие различного содержания в них жидкости и электролитов, что позволяет по измеренному электрическому сопротивлению (импедансу) оценить количественно различные компоненты состава тела. По результатам биоимпедансометрии в комплексе с методами математического моделирования, которые заложены в программном обеспечении анализатора, возможно определение клинически значимых при идиопатическом ожирении показателей: общего содержания воды в организме, количества активной клеточной массы, количества жировой ткани и скорости основного обмена.

Среди других методов, доступных для оценки ожирения, есть такие, как двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия, воздушно-вытеснительная плетизмография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование [16]. Двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия и воздушно-вытеснительная плетизмография способны точно определить ожирение, но не дают возможности различить жировые отложения. Магнитно-резонансная и компьютерная томография позволяет отличать внутрибрюшное ожирение от подкожного, их считают «золотыми стандартами», но компьютерная томография не подходит для определения ожирения у детей из-за высокого уровня радиационного воздействия. Ультразвуковое исследование — перспективный метод, позво-

ляющий оценивать внутрибрюшное ожирение у детей, но склонный к вариабельности, зависящей от оператора. Использование этого метода у пациентов с ожирением остаётся предметом дебатов. В дополнение к высокой стоимости некоторых из этих способов многие из них не могут быть применены в детстве из-за особенностей техники, которая требует от ребёнка оставаться неподвижным в течение длительных периодов времени, возможных вторичных эффектов, необходимости совместной работы субъекта и отсутствия действительных эталонных стандартов для детей и подростков [16].

В клинических условиях чаще используют методы, которые, хотя и косвенные, но простые, быстрые, неинвазивные, легко осуществимые, экономически эффективные и не несут риска для пациентов. Эти методы включают антропометрию и биоимпедансометрию [18].

Патофизиология ожирения. Масса тела регулируется различными физиологическими механизмами, которые поддерживают баланс между потреблением и расходом энергии. Эти регулирующие системы в нормальных условиях, например положительный энергетический баланс всего лишь 500 кДж (120 ккал) в день (приблизительно одна порция подслащённого сахаром безалкогольного напитка), привели бы к увеличению массы тела на 50 кг в течение 10 лет. Таким образом, факторы, которые могут увеличить потребление энергии или уменьшить её расход, вызывают ожирение в долгосрочной перспективе [19].

Ожирение бывает результатом длительно-го энергетического дисбаланса между потреблением питательных веществ и активностью, причём на последнюю влияют физическая активность и сидячий образ жизни [20]. Поведенческие факторы включают чрезмерное потребление продуктов питания и употребление высококалорийных подслащённых сахаром напитков с низкой пищевой ценностью, которые легко доступны для детей. Недостаток физической активности также способствует ожирению. Дети проводят большое количество времени, используя такие технологии, как мобильные телефоны, телевизор, компьютеры или видеоигры, не имеют физических нагрузок и не участвуют в активных играх. Эти поведенческие факторы могут стать одними из главных факторов профилактики и лечения детского ожирения [21].

Однако ожирение возникает в результате сложного взаимодействия между генетическими, эпигенетическими, экологическими и поведенческими факторами.

Ожирение связано с повышением резистентности к инсулину, что вызывает увеличение образования глюкозы в печени и снижение поглощения глюкозы в мышцах и жировой ткани. В то же время возникает развивающаяся дисфункция β -клеток поджелудочной железы, которая предотвращает компенсаторное увеличение секреции инсулина. Сочетание инсулинорезистентности и потери компенсаторного ответа на инсулин приводит к развитию СД2. Заболеваемость СД2 изменилась параллельно с заболеваемостью ожирением, и в некоторых клиниках в настоящее время сообщают о 45% всех новых случаев СД2 у детей и подростков. Есть доказательства того, что существует генетическая предрасположенность к развитию инсулинорезистентности с высоким риском, наблюдаемым в группах населения Ближнего Востока и Азии (особенно в Китае и Индии), у которых развивается СД2 при более низком ИМТ и в более молодом возрасте, чем в популяциях Запада. Более подробные генетические исследования в настоящее время показали, что варианты минимум 13 генов связаны со значительными вариациями инсулинорезистентности [22].

В ходе иранских исследований у взрослых доказано, что полиморфные варианты генов APOC3, APOA1, MC4R и циклин D2 могут играть определённую роль [23, 24]. В некоторых случаях избыточный вес и ожирение могут быть обусловлены врождёнными дефектами, такими как генетические аномалии. Многочисленные генетические мутации были связаны с развитием тяжёлого моногенного ожирения (с участием таких факторов, как нейротрофический фактор головного мозга, лептин, рецептор лептина, рецептор меланокортина 4, проопиомеланокортин) [25]. Кроме того, ожирение связано с несколькими генетическими синдромами, включая синдромы Прадера–Вилли, Альстрёма и Барде–Бидля.

Для некоторых из этих редких форм ожирения, на долю которых приходится менее 5% всех случаев, было обнаружено 16 целевых методов лечения (например, лептин при его врождённом дефиците, аналог α -меланоцитарного стимулирующего гормона 17 при дефиците проопиомеланокортина и синдроме Барде–Бидля) [26]. Однако истинное моногенное ожирение с возможностью применения целевой терапии встречается редко. В большинстве случаев ожирение имеет полигенное происхождение, поэтому целевая терапия в настоящее время невозможна. Кроме того, механизмы, с помощью которых генетические варианты

способствуют развитию ожирения, в значительной степени неизвестны.

В большинстве случаев ИМТ бывает наследственным. В результате метаанализа генетического исследования консорциума Anthropometric Traits (GIANT) выявлено 97 локусов, связанных с ИМТ, у взрослых европейского происхождения, что составляет 2,7% вариабельности ИМТ [27]. В общей сложности было обнаружено более 250 ассоциированных с ИМТ локусов у взрослых людей африканского, восточноазиатского и европейского происхождения [28], причём многие из этих же локусов также идентифицированы у детей [29]. Консорциум GIANT дополнительно обнаружил 941 почти независимый однонуклеотидный полиморфизм (SNP), ассоциированный с ИМТ среди взрослых людей с европейским происхождением, на которые приходится 6% дисперсии ИМТ [30].

Эти выводы предполагают, что, хотя множество локусов и независимых однонуклеотидных полиморфизмов играет определённую роль в наследуемости ИМТ, большинство генетических источников для вариабельности в ИМТ остаются неизвестными. Безусловно, этнические и популяционные различия лежат в основе генетической предрасположенности к развитию ожирения [31]. Исследования близнецов показывают, что ИМТ наследуем и сильно подвержен генетическим факторам. Геномная ассоциация (GWAS) успешно выявила ассоциированные локусы, многие из которых участвуют в контроле массы тела и аппетита через центральную нервную систему [27]. Тем не менее, локусы, идентифицированные с помощью GWAS, составляют менее 10% наследуемости. В последние годы редкие вариации числа копий влияют на этиологию многочисленных состояний, включая расстройства аутистического спектра, сахарный диабет 1-го типа, врождённые пороки сердца и нарушения роста у детей [32]. Вариации числа копий также были описаны в патогенезе ожирения, что подчёркивает потенциальную роль другого типа генетического вклада [33].

Эпидемиологические исследования механизмов, участвующих в генетической наследственности, показали, что полиморфизм гена FTO может быть связан с ожирением, и данные свидетельствуют о том, что дети и подростки с полиморфизмом гена FTO rs9939609, особенно с АА- и АТ-аллелями риска, могут быть более склонны к ожирению [34]. Биологические факторы, такие как семейный анамнез ожирения, включая отцовское и материнское жи-

рение, избыточную массу тела при рождении, а также наличие жировой массы и ассоциированного с ожирением полиморфизма rs9939609, были связаны с наличием избыточного веса/ожирения у детей и подростков [35].

Хотя генетические нарушения, действующие изолированно, вряд ли могут объяснить быстрый рост распространённости ожирения в последние десятилетия, вполне возможно, что генетическая предрасположенность в сочетании с экологическими и поведенческими факторами может способствовать развитию ожирения [36]. Кроме того, другие биологические факторы, такие как гормональные, эндокринные и микробиологические нарушения, также могут оказывать независимое и/или синергическое влияние на развитие ожирения [37].

Важно отметить, что перечисленные выше потенциальные причины ожирения нельзя считать исчерпывающими, и с его развитием связаны и другие условия. К ним относятся пренатальное увеличение массы тела и наличие гестационного сахарного диабета в анамнезе у матери, гестационный вес, лекарства, связанные с увеличением массы тела, токсины окружающей среды, а также микробиом, транскриптом и протеом человека [38, 39], психосоциальные детерминанты, например воздействие рекламы «здорового» быстрого питания, после которого детская любовь к фаст-фуду увеличилась [40].

Социально-экономическое положение оказывает непосредственное влияние на качество питания и условия жизни, включая доступ к средствам физической активности и образованию. Sameroff и соавт. сообщили, что дети с более низким уровнем социально-экономического положения имели более сильную траекторию прибавки массы тела, которая начиналась при рождении и приводила к большей распространённости ожирения у детей и взрослых.

ИМТ матери до беременности, сахарный диабет, диета перед беременностью, курение во время беременности, низкая масса тела при рождении, начало и продолжительность грудного вскармливания, раннее введение твёрдых веществ в пищу, качество рациона матери и ребёнка, а также некоторые аспекты домашней пищевой среды являются предикторами ожирения, связанного с социально-экономическим положением. Кроме того, отсутствие физической активности — дополнительный фактор риска развития ожирения [41]. Доступ к ресурсам физической активности напрямую связан с более высокой физической активностью в свободное время у детей и подростков и снижает риск развития ожирения.

Один из потенциальных показателей, который может способствовать развитию ожирения, — желудочно-кишечный микробиом, оказывающий значительное влияние на метаболизм всего организма и развитие ожирения. Повышенное содержание *Firmicutes* и пониженное содержание *Bacteroidetes* коррелируют с избыточной массой тела и ожирением у детей [42]. *Bacteroidetes* оказались лучшим предиктором ИМТ, чем *Firmicutes*, возможно, из-за более высокой изменчивости *Firmicutes*. Это явление может объяснить результаты исследования профилирования микробиома у 8 детей с ожирением, которое показало, что у бактерий типа *Bacteroidetes* была отмечена вышеупомянутая тенденция, тогда как у *Firmicutes* зарегистрированы незначительные изменения по сравнению с контрольной группой [43].

Использование метагеномных анализов для установления связи между ожирением и микробиотой кишечника позволяет идентифицировать специфические бактериальные штаммы в качестве потенциальных биомаркёров ожирения и развития или прогрессирования ожирения.

Доминирующие бактериальные типы, которые последовательно идентифицируют в кишечнике здоровых людей, включают *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, причём *Verrucomicrobia* и *Proteobacteria* присутствуют в более низком количестве [44]. Недавно было описано, что маркёры микробиоты у подростков и взрослых пациентов с ожирением проявляют различные возраст-зависимые черты [45]. Особенно к микробиоте тучных подростков отнесены *Faecalibacterium prausnitzii* и *Actinomyces*, а к микробиоте подростков с нормальной массой тела — *Bacteroides caccae*, *Barnesiellaceae*, *Parabacteroides*, *Rikenellaceae* и *Oscillospira*. *F. prausnitzii* участвует в ферментации неусвоенных углеводов, и обилие этого микроорганизма в кишечнике тучных подростков может способствовать повышению энергетического восстановления, приводя к более высокому потреблению диетической энергии, что в свою очередь может способствовать более низкому успеху диет для потери веса, предлагаемых людям с более высоким содержанием *F. prausnitzii* [46].

Воздействие антибиотиков оказывает подавляющее влияние на микробиоту кишечника. Эпидемиологические исследования показали, что приём антибиотиков у детей связан с риском развития ожирения. Кроме того, в нескольких исследованиях сообщают о корреляции между ИМТ в детском возрасте и риском развития ожирения в более позднем возрасте при употреблении антибиотиков [47].

Было показано, что содержание короткоцепочечных жирных кислот, конечных продуктов ферментации пищевых волокон анаэробной кишечной микробиотой, выше у детей с ожирением [48], что свидетельствует о дисбактериозе кишечника и его усилении, поэтому кишечную ферментацию следует рассматривать в качестве одного из факторов, влияющих на этиологию ожирения у детей. В исследовании Nicolucci и соавт. было показано использование пребиотиков, чтобы изменить кишечную микробиоту и уменьшить жировые отложения у детей с ожирением или избыточной массой тела [49].

Персонализированное питание, применение пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков и синбиотиков [50], трансплантация фекальной микробиоты [51], диетическое образование и физическая активность [52] представляют собой основные подходы, направленные на использование кишечной микробиоты в качестве терапевтической мишени при ожирении у детей. Проспективное исследование 70 детей с ожирением показало, что дисбиоз кишечника и диетические привычки коррелировали с избыточной прибавкой массы тела [53].

Этиология ожирения была связана с различными факторами, такими как диетические, экологические, образовательные и генетические. Однако эти факторы не в полной мере объясняют глобальный постепенный рост частоты ожирения, и недавно было показано, что особенности микробиоты играют причинную роль в ожирении [54], демонстрируя потенциал микробиоты в терапевтической мишени при ожирении.

Заключение. Избыточный вес и ожирение у детей и подростков — одна из самых больших проблем здравоохранения XXI века. Ожирение представляет собой сложное заболевание, с множеством способствующих экологических, биопсихосоциальных, генетических и эпигенетических факторов. Оно вызывает значительные медицинские, психосоциальные и нейрокогнитивные нарушения в детском возрасте. Сохранение ожирения во взрослом возрасте делает понимание причин ожирения в детском возрасте чрезвычайно важным — для предотвращения его влияния на долгосрочное здоровье и качество жизни [55].

Ожирение у детей ассоциируется с высоким риском кардиометаболических синдромов, а также свидетельствует о субклиническом атеросклерозе, СД2 и инсулинорезистентности, которая начинается в детском возрасте. Кумулятивная тяжесть и тяжесть ожирения признаны первичными медиаторами ухудшения сердечно-сосудистых и метаболических исходов.

Уменьшение выраженности ожирения положительно влияет на маркёры сердечно-сосудистого риска и задерживает или предотвращает наступление в будущем кардиометаболических заболеваний [56].

Существуют данные, которые свидетельствуют о том, что изменения в микробиоте кишечника могут способствовать патогенезу ожирения и развитию метаболических нарушений, связанных с ожирением, включая СД2, неалкогольную жировую болезнь печени, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Изменение состава микробиоты кишечника потенциально может обеспечить дополнительный механизм для достижения стабильного снижения массы тела [57].

Лечение ожирения на ранних стадиях до появления сопутствующих заболеваний может предотвратить его перерастание в серьёзные клинические и психосоциальные проблемы [58].

Участие авторов. О.В.Б. проводила поиск и анализ литературных источников, писала статью; Е.Д.Т. — научный руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gregg E.W., Shaw J.E. Global health effects of overweight and obesity. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (1): 80–81. DOI: 10.1056/NEJMe1706095.
2. Ogden C.L., Carroll M.D., Lawman H.G. et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 through 2013–2014. *JAMA.* 2016; 315: 2292–2299. DOI: 10.1001/jama.2016.6361.
3. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A. et al. World-wide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390: 2627–2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
4. Weihrach-Blüher S., Wiegand S. Risk factors and implications of childhood obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2018; 7: 254–259. DOI: 10.1007/s13679-018-0320-0.
5. Simmonds M., Burch J., Llewellyn A. 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: 1–336. DOI: 10.3310/hta19430.
6. Лир Д.Н., Козлов А.И., Вершубская Г.Г. и др. Избыточная масса тела и ожирение у детей 7–17 лет северо-запада РФ и Приуралья. *Вестн. Московского ун-та. Серия XXIII. Антропология.* 2018; (3): 55–60. [Lir D.N., Kozlov A.I., Vershubsky G.G. et al. Overweight and obesity in children 7–17 years old in Northwestern Russia and the Cis-Urals. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seria XXIII. Antropologia.* 2018; (3): 55–60. (In Russ.)] DOI: 10.32521/2074-8132.2018.3.055-060.
7. Тутельян В.Л., Батуринов А.К., Конь И.Я. и др. Распространённость ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. *Педиатрия.* 2014; (5): 28–31. [Tutelyan V.L., Baturin A.K., Kon I.Ya. et al. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatrics.* 2014; (5): 28–31. (In Russ.)]
8. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoal614362.
9. Ward Z.J., Long M.W., Resch S.C. et al. Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (22): 2145–2153. DOI: 10.1056/NEJMoal703860.
10. Llewellyn A., Simmonds M., Owen C.G. et al. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2016; 17 (1): 56–67. DOI: 10.1111/obr.12316.
11. Mirza N.M., Yanovski J.A. Prevalence and Consequences of Pediatric Obesity. In: *Handbook of obesity: Epidemiology, etiology, and physiopathology.* Taylor & Francis Ltd.; Boca Raton, FL, USA. 2014; 55–74.
12. Kelsey M.M., Zaepfel A., Bjornstad P. et al. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology.* 2014; 60: 222–228. DOI: 10.1159/000356023.
13. Güngör N. Overweight and obesity in children and adolescents. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2014; 6 (3): 129–143. DOI: 10.4274/Jcrpe.1471.
14. Bout-Tabaku S., Shults J., Zemel B.S. et al. Obesity is associated with greater valgus knee alignment in pubertal children, and higher body mass index is associated with greater variability in knee alignment in girls. *J. Rheumatol.* 2015; 42: 126–133. DOI: 10.3899/jrheum.131349.
15. Gregory J.W. Prevention of obesity and metabolic syndrome in children. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019; 10: 669. DOI: 10.3389/fendo.2019.00669.
16. Horan M., Gibney E., Molloy E. et al. Methodologies to assess paediatric adiposity. *Ir. J. Med. Sci.* 2015; 184: 53–68. DOI: 10.1007/s11845-014-1124-1.
17. Сорокман Т.В. Антропометрические стандарты и клинические особенности ожирения у детей. *Международ. эндокринолог. ж.* 2014; (8): 25–28. [Sorokman T.V. Anthropometric standards and clinical features of obesity in children. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal.* 2014; (8): 25–28. (In Russ.)]
18. Cornier M.A., Després J.P., Davis N. et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1996–2019. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.
19. Shumei X.U., Ying Xue. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment. *Exp. Ther. Med.* 2016; 11 (1): 15–20. DOI: 10.3892/etm.2015.2853.
20. Campbell M.K. Biological, environmental and social influences on childhood obesity. *Pediatr. Res.* 2016; 79 (1–2): 205–211. DOI: 10.1038/pr.2015.208.
21. Seburg E.M., Olson-Bullis B.A., Bredeson D.M. et al. A review of primary care-based childhood obesity prevention and treatment interventions. *Curr. Obes. Rep.* 2015; 4 (2): 157–173. DOI: 10.1007/s13679-015-0160-0.
22. Tagi V.M., Giannini C., Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 342. DOI: 10.3389/fendo.2019.00342.
23. Hosseini-Esfahani F., Mirmiran P., Daneshpour M.S. et al. Western dietary pattern interaction with APOC3 polymorphism in the risk of metabolic syndrome: tehran Lipid and Glucose Study. *J. Nutrigenet. Nutrigenom.* 2014; 7: 105–117. DOI: 10.1159/000365445.
24. Hosseini-Esfahani F., Hosseinpour-Niazi S., Asghari G. et al. Nutrition and cardio-metabolic risk factors: findings from

- 20 years of the tehran lipid and glucose study. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2018; 16: e84772. DOI: 10.5812/ijem.84791.
25. Fairbrother U., Kidd E., Malagawuma T. et al. Genetics of severe obesity. *Curr. Diab. Rep.* 2018; 18: 1–9. DOI: 10.1007/s11892-018-1053-x.
26. Haws R.M., Fletty K.L., McIntee T.J. Obesity and hyperphagia therapy in Bardet Biedl syndrome with a melanocortin-4 receptor agonist. *Obesity Week 2017*. <https://2017.obesityweek.com/abstract/obesity-and-hyperphagia-therapy-in-bardet-biedl-syndrome-with-a-melanocortin-4-receptor-agonist/index.html> (access date: 15.02.2020).
27. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015; 518: 197–206. DOI: 10.1038/nature14177.
28. Yengo L., Sidorenko J., Kemper K.E. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700,000 individuals of European ancestry. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27: 3641–3649. DOI: 10.1093/hmg/ddy271.
29. Goodarzi M.O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 223–236. DOI: 10.1016/S2213-8587(17) 30200-0.
30. Turcot V., Lu Y., Highland H.M. et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure underpinning obesity. *Nat. Genet.* 2018; 50: 26–41. DOI: 10.1038/s41588-017-0011-x.
31. Stryecki C., Alyssa A., Meyre D. Ethnic and population differences in the genetic predisposition to human obesity. *Obesity Rev.* 2018; 19: 62–80. DOI: 10.1111/obr.12604.
32. Baskin B., Choufani S., Chen Y.A. et al. High frequency of copy number variations (CNVs) in the chromosome 11p15 region in patients with Beckwith–Wiedemann syndrome. *Hum. Genet.* 2014; 133: 321–330. DOI: 10.1007/s00439-013-1379-z.
33. Selvanayagam T., Walker S., Gazzellone M.J. et al. Genome-wide copy number variation analysis identifies novel candidate loci associated with pediatric obesity. *Eur. J. Hum. Genet.* 2018; 26: 1588–1596. DOI: 10.1038/s41431-018-0189-0.
34. Quan L.L., Wang H., Tian Y. et al. Association of fat-mass and obesity-associated gene FTO rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19 (4): 614–623. PMID: 25753879.
35. Reuter C.P., de Mello E.D., da Silva P.T. et al. Overweight and obesity in schoolchildren: Hierarchical analysis of associated demographic, behavioral, and biological factors. *J. Obes.* 2018; 2018: 6128034. DOI: 10.1155/2018/6128034.
36. Schwartz M.W., Seeley R.J., Zeltser L.M. et al. Obesity pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr. Rev.* 2017; 38 (4): 267–296. DOI: 10.1210/er.2017-00111.
37. Varnaccia G., Zeiher J. Factors influencing childhood obesity — the establishment of a population-wide monitoring system in Germany. *J. Heal. Monit.* 2017; 2 (2): 85–97.
38. Demerath E.W., Guan W., Grove M.L. et al. Epigenome-wide association study (EWAS) of BMI, BMI change, and waist circumference in African American adults identifies multiple replicated loci. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24: 4464–4479. DOI: 10.1093/hmg/ddv161.
39. Stols-Gonçalves D., Schiliro Tristao L., Henneman P. et al. Epigenetic markers and microbiota/metabolite-induced epigenetic modifications in the pathogenesis of obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease. *Curr. Diab. Rep.* 2019; 19: 1–9. DOI: 10.1007/s11892-019-1151-4.
40. Boyland E.J., Kavanagh-Safran M., Halford J.C.G. Exposure to ‘healthy’ fast food meal bundles in television promotes liking for fast food but not healthier choices in children. *Br. J. Nut.* 2015; 113: 1012–1018. DOI: 10.1017/S0007114515000082.
41. Cameron A.J., Spence A.C., Laws R. et al. A review of the relationship between socioeconomic position and the early-life predictors of obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2015; 4 (3): 350–362. DOI: 10.1007/s13679-015-0168-5.
42. Riva A., Borgo F., Lassandro C. et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ. Microbiol.* 2017; 19: 95–105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463.
43. Del Chierico F., Nobili V., Vernocchi P. et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology*. 2017; 65: 451–464. DOI: 10.1002/hep.28572.
44. Hollister E.B., Riehle K., Luna R.A. et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*. 2015; 3: 36. DOI: 10.1186/s40168-015-0101-x.
45. Del Chierico F., Abbati F., Russo A. et al. Gut microbiota markers in obese adolescent and adult patients: Age-dependent differential patterns. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1210. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01210.
46. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500: 541–546. DOI: 10.1038/nature12506.
47. Ignacio A., Fernandes M., Rodrigues V. et al. Correlation between body mass index and fecal microbiota from children. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22: 258. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.031.
48. Murugesan S., Nirmalkar K., Hoyo-Vadillo C. et al. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 37: 621–625. DOI: 10.1007/s10096-017-3143-0.
49. Nicolucci A.C., Hume M.P., Martinez I. et al. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*. 2017; 153: 711–722. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.055.
50. Barendolts E. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: Review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* 2016; 22: 1224–1234. DOI: 10.4158/EP151157.RA.
51. Marotz C.A., Zarrinpar A. Treating obesity and metabolic syndrome with fecal microbiota transplantation. *Yale J. Biol. Med.* 2016; 89: 383–388. PMID: 27698622.
52. Bai J., Hu Y., Bruner D.W. Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7–18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr. Obes.* 2019; 14 (4): e12480. DOI: 10.1111/ijpo.12480.
53. Rampelli S., Guenther K., Turroni S. et al. Pre-obese children’s dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity. *Commun. Biol.* 2018; 1: 222. DOI: 10.1038/s42003-018-0221-5.
54. Gerard P. Gut microbiota and obesity. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73: 147–162. DOI: 10.1007/s00018-015-2061-5.
55. Yanovski J.A. Pediatric obesity. An introduction. *Appetite*. 2015; 93: 3–12. DOI: 10.1016/j.appet.2015.03.028.
56. Chung S.T., Onuzuruike A.U., Magge S.N. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann. NY Acad. Sci.* 2018; 1411 (1): 166–183. DOI: 10.1111/nyas.13602.
57. Muscogiuri G., Cantone E., Cassarano S. et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int. J. Obes. Suppl.* 2019; 9 (1): 10–19. DOI: 10.1038/s41367-019-0011-7.
58. Farpour-Lambert N.J., Baker J.L., Hassapidou M. et al. Childhood obesity is a chronic disease demanding specific health care — a position statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes. Facts.* 2015; 8 (5): 342–349. DOI: 10.1159/000441483.

Хронический бактериальный простатит, ассоциированный с андрогенным дефицитом

Алексей Юрьевич Зубков*, Николай Анатольевич Антонов

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Воспалительные заболевания предстательной железы имеют значительный удельный вес среди воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы. Простатит выявляют у 5–10% мужчин в популяции. На сегодняшний день одна из главных проблем, связанных с простатитом, — узконаправленное, зачастую необоснованное лечение его антибактериальными препаратами без учёта многофакторности патогенеза и андрогенозависимости предстательной железы. В результате это приводит к низкоэффективному лечению простатита на фоне растущей антибиотикорезистентности. В свою очередь современные исследования демонстрируют ключевые аспекты взаимосвязи тестостерона с предстательной железой, свидетельствуя о зависимости метаболизма простаты от его уровня, влиянии на течение хронического воспаления в её тканях, а также на количество бактериальных агентов, провоцирующих патологические процессы в паренхиме предстательной железы, что имеет прямую зависимость от степени снижения уровня тестостерона. Эту точку зрения подтверждают и другие исследования, в процессе которых установлено, что у большинства пациентов с воспалительными заболеваниями предстательной железы присутствовал андрогенный дефицит, а коррекция уровня тестостерона имела высокую эффективность в терапии хронического простатита у таких пациентов. Таким образом, андрогенозависимость предстательной железы и влияние гипогонадизма на возникновение воспалительных изменений в её паренхиме позволяют в корне пересмотреть подход к диагностике и лечению хронического бактериального простатита. Разработка и внедрение новых алгоритмов, в которых одна из главных опций отведена диагностике и последующей коррекции сопутствующего андрогенного дефицита, становится перспективным направлением для данной группы пациентов. **Ключевые слова:** хронический простатит, андрогенный дефицит, тестостерон, антибиотикорезистентность, эффективность лечения простатита.

Для цитирования: Зубков А.Ю., Антонов Н.А. Хронический бактериальный простатит, ассоциированный с андрогенным дефицитом. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 389–393. DOI: 10.17816/KMJ2020-389.

Chronic bacterial prostatitis associated with androgen deficiency

A.Yu. Zubkov, N.A. Antonov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Inflammation of the prostate gland occupies a significant proportion of inflammatory diseases of the genitourinary system. According to J. Potts et al. (2007), prostatitis is detected in 5–10% of the general male population. Today, one of the main problems associated with prostatitis is the narrowly targeted, often unwarranted treatment with its antibacterial drugs without taking into account the multifactorial nature of the pathogenesis and androgen dependence of the prostate gland. As a result, this leads to ineffective treatment of prostatitis amid growing antibiotic resistance. In turn, recent studies demonstrate key issues of testosterone and prostate gland relationship. These researches show that prostate metabolism is dependent on testosterone levels. The level of the hormone affects the course of chronic inflammation in the prostatic tissues. And also, that the number of bacterial agents that provoke pathological processes in the prostatic parenchyma directly depends on the degree of decrease in testosterone levels. This point of view is also supported by other studies. It was found that most patients with

inflammation of the prostate gland had androgen deficiency, and correction of testosterone levels of these patients was highly effective in the treatment of chronic prostatitis. Thus, the androgen dependence of the prostate gland and the effect of hypogonadism on the incidence of prostatic parenchymal inflammatory changes allow us to radically revise the approach to the diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis. The development and implementation of new algorithms in which the diagnosis and subsequent correction of concomitant androgenic are becoming a promising direction for this group of patients.

Keywords: chronic prostatitis, androgen deficiency, testosterone, antibiotic resistance, the effectiveness of the treatment of prostatitis.

For citation: Zubkov A.Yu., Antonov N.A. Chronic bacterial prostatitis associated with androgen deficiency. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 389–393. DOI: 10.17816/KMJ2020-389.

Хронический бактериальный простатит (ХБП) (тип II по классификации Национального института здоровья США 1995 г.) — протекающее более 3 мес воспаление предстательной железы (ПЖ), вызванное бактериями и сопровождаемое периодической болью в нижних отделах живота, области промежности, наружных половых органов, пояснично-крестцовой области и/или нарушениями мочеиспускания [1]. Это самое частое урологическое заболевание у мужчин моложе 50 лет [2].

Ещё в прошлом веке (1980) профессор урологии университета Стэнфорда Т. Stamey называл хронический простатит (ХП): «мусорной корзиной клинического невежества». К сожалению, данное высказывание остаётся актуальным и на сегодняшний день. В России около 35% обращений мужчин к урологу связано с ХП [2]. Действительно, ХП имеет значительную распространённость в структуре амбулаторной урологии как в нашей стране, так и за рубежом, однако результаты его стандартной фармакотерапии остаются неудовлетворительными, что сопровождается высоким риском клинического рецидивирования и прогрессированием анатомо-функциональных нарушений в ПЖ [3].

Проблема ХП носит полиэтиологический характер, что в свою очередь подразумевает необходимость мультидисциплинарного подхода для успешного решения проблемы терапии данной патологии. На данный момент к одной из главных причин некачественного обследования пациентов с ХП и, как следствие, назначения неэффективной терапии относят неоптимальный объём стандартных диагностических тестов, который направлен лишь на выявление инфекционного агента в секрете ПЖ, при этом большинство возбудителей ХБП не высевается на стандартных питательных средах [3]. Также многие специалисты не учитывают степень нарушения простатического гомеостаза, ключевой момент которого — андрогенозависимость ПЖ [4–7]. В результате подход к лечению

ХП основан во многом на антибактериальной терапии, что впоследствии приводит к отсутствию эффекта от назначенного лечения и дальнейшему росту антибиотикорезистентности [3].

В вопросах эпидемиологии обращает на себя внимание то обстоятельство, что доказанную бактериальную природу заболевания имеет не более 10% всех случаев ХП, в отношении которых и рекомендовано использовать термин «простатит» (острый или хронический) [8]. Остальные 90% заболевания при наличии болевого синдрома в области ПЖ должны быть классифицированы как «простатический болевой синдром» — постоянный или рецидивирующий болевой синдром в области ПЖ длительностью не менее 3 мес в течение последних 6 мес, который в отличие от инфекционного простатита имеет неинфекционную природу [8].

Если болевой синдром не локализуется чётко в ПЖ, но ощущается в области малого таза, данное состояние следует классифицировать как синдром хронической тазовой боли, который требует проведения диагностических мероприятий по уточнению его этиологии, так как его причинами могут быть патологические состояния, не имеющие прямого отношения к мочеполовой системе [8]. Такую низкую частоту доказанного бактериального простатита современные исследователи объясняют несколькими положениями. Первый момент — большинство методов стандартной микробиологической диагностики инфекции в ПЖ не позволяет идентифицировать анаэробную инфекцию [3, 9]. Также зачастую причиной воспаления в тканях ПЖ бывают специфические возбудители (хламидии, микоплазмы), относящиеся к внутриклеточным бактериям, обнаружение которых возможно только с помощью полимеразной цепной реакции либо специальных питательных сред [10]. Избыточная масса тела с преобладанием висцерального компонента ожирения, что особенно характерно для пациентов с гипогонадизмом, способствует реализации цитокиновых механизмов, результатом которых

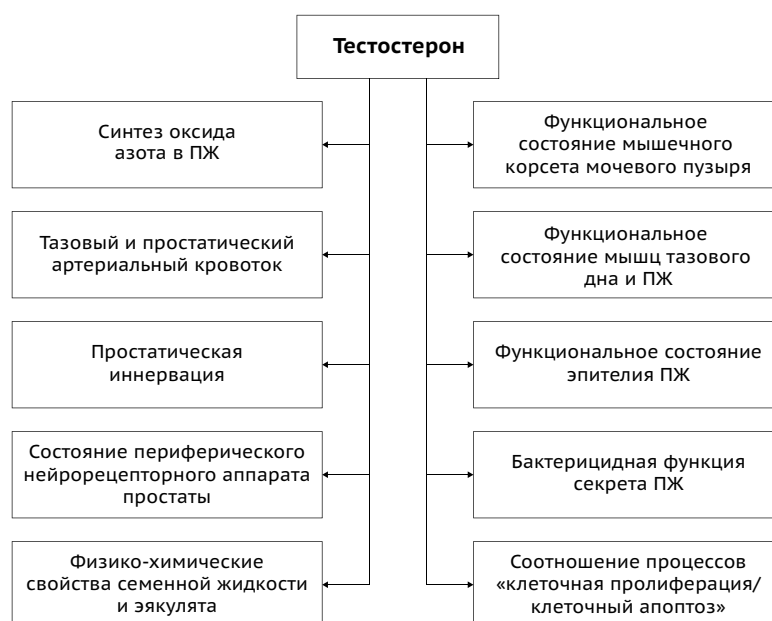


Рис. 1. Роль тестостерона в физиологии предстательной железы (ПЖ).
Адаптировано из [3]

становится асептическое системное воспаление, в том числе и в тканях ПЖ [11–13]. Перечисленные причины вполне логично объясняют повышенное количество лейкоцитов в секрете ПЖ на фоне стерильных бактериологических посевов [11–13].

ПЖ представляет собой иммунокомпетентный орган, в метаболизме которого решающую роль играет «король гормонов» — тестостерон (Т). Это основной и наиболее важный циркулирующий андроген — стероидный гормон, который контролирует развитие и сохранение мужских половых признаков. За биосинтез и секрецию Т отвечает непосредственно центральная нервная система, по принципу отрицательной обратной связи происходит синтез гипоталамусом гонадотропин-рилизинг гормона, который в свою очередь влияет на переднюю долю гипофиза, секретирующую в ответ на это гонадолиберины — лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, воздействующие на клетки Лейдига и Сертоли яичек [14]. Под действием лютеинизирующего гормона в клетках Лейдига происходит более 95% синтеза Т (остальное продуцируется надпочечниками), а под действием фолликулостимулирующего гормона в клетках Сертоли происходит сперматогенез [14].

Т может оказывать на клетки-мишени прямой эффект, опосредованный воздействием на андрогенные рецепторы, либо может метабо-

лизироваться до 17β -эстрадиола под действием ароматазы или до 5α -дигидротестостерона под действием 5α -редуктазы [15]. 5α -редуктаза — фермент, в значительном количестве образующийся в тканях ПЖ, который трансформирует Т в 5α -дигидротестостерон, по своей биологической активности превосходящий Т в 3–6 раз, что служит одним из главных примеров взаимодействия Т и ПЖ [16]. Также необходимо упомянуть, что ароматаза, экспрессирующаяся в основном жировой тканью, преобразует Т в эстрадиол, повышенный уровень которого отмечают при гипогонадизме [17]. Данный факт вполне логично объясняет висцеральное ожирение как один из основных факторов риска гипогонадизма.

Важно знать и понимать многогранные физиологические функции ПЖ и роль Т в их регуляции [3] (рис. 1).

Как Т служит регулятором физиологических функций ПЖ, так и ПЖ относится к числу важных звеньев системы регуляции синтеза Т [18]. Одной из ключевых ролей Т в метаболизме ПЖ считают обеспечение её бактерицидной функции [3]. В норме адекватно функционирующая ПЖ способна самостоятельно осуществлять защиту от любой инфекционной агрессии, в основе которой лежат механизмы местного и общего характера: синтез простатическим эпителием ионов цинка и лимонной кислоты, иммуноглобулинов классов А и G,

спермина, лизоцима, нейтрофильных лейкоцитов, которые в незначительном количестве в норме практически всегда находятся в составе простатического секрета. Это служит важнейшим регулятором бактерицидной функции ПЖ, так как выделяется ряд биологически активных веществ, обладающих выраженными иммуномодулирующими эффектами, среди которых прежде всего следует выделить индуцибельную NO-синтазу, представляющую собой суперактивный радикал-окислитель, действующий бактерицидно в отношении многих микроорганизмов [19–22].

Бактерицидная функция, как и все другие физиологические функции ПЖ, обеспечивается в процессе естественного метаболизма и энергетического обмена, которые существенно зависят от уровня андрогенной насыщенности мужского организма, что позволяет использовать некоторые параметры секрета ПЖ (в частности, уровень в нём цинка и лимонной кислоты, феномен кристаллизации секрета в виде листа папоротника) в качестве дополнительных лабораторных критериев адекватного уровня мужских половых гормонов [23].

М.И. Коган и соавт. (2013) в одной из своих работ выявили дефицит Т (общий Т <12 нмоль/л) у 37% пациентов с ХБП. В данном исследовании пациенты с ХБП были разделены на три группы, в результате чего была продемонстрирована весьма интересная взаимосвязь количества бактериальных ассоциаций в секрете ПЖ с уровнем общего Т в крови. У пациентов первой группы (Т <8 нмоль/л) преобладали 4- и 5-компонентные микробные ассоциации (67,4%), реже (32,6%) регистрировали 3-компонентные сочетания патогенов. Во второй группе (Т=8–12 нмоль/л) преобладали также 4-компонентные и более ассоциативные взаимоотношения (66%), а в 34% случаев регистрировали 3-компонентные сочетания микроорганизмов. В третьей группе (Т >12 нмоль/л) 3-компонентные ассоциации обнаруживали у 56,8% пациентов, в 27,5% случаев выявили 2-компонентные ассоциации патогенов, а 4-компонентные варианты определяли лишь у 15,7% пациентов, в результате чего можно сделать вывод о том, что, чем ниже уровень Т у пациентов с ХБП, тем разнообразнее ассоциация бактериальных агентов, спровоцировавшая воспаление в ПЖ [9].

Таким образом, обзор современной литературы свидетельствует о новом аспекте, который демонстрирует ПЖ в качестве андрогенозависимого органа, в результате которого любые нарушения синтеза и эффектов Т, в частности при гипогонадизме, могут быть как причиной, так

и следствием воспалительных изменений в её тканях. В связи этим разработку и внедрение алгоритмов диагностики, а также методов лечения ХБП, ассоциированного с андрогенным дефицитом, становится перспективным направлением у данной группы пациентов.

Участие авторов. А.Ю.З. — руководитель работы, Н.А.А. проводил обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г. *Болезни предстательной железы*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 107 с. [Alyayev Yu.G. *Bolezni predstatel'noy zhelezy*. (Prostate diseases.) Ed. By Alyayev Yu.G. M.: GEOTAR-Media. 2009; 107 p. (In Russ.)]
2. Лопаткин Н.А. *Национальное руководство по урологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 538 с. [Lopatkin N.A. *Natsional'noe rukovodstvo po urologii*. (Urology national guideline.) Ed. by Lopatkin N.A. M.: GEOTAR-Media. 2009; 538 p. (In Russ.)]
3. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности. *Андрол. и генитал. хир.* 2013; (1): 55–63. [Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Y., Vorslov V.O., Grekov Y.A. Correction of androgen deficiency in chronic infectious prostatitis as pathogenetic method of overcoming inefficiencies standard antibiotics against the growing antibiotic resistance. *Andrology and genital surgery*. 2013; (1): 55–63. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2070-9781-2013-1-55-63.
4. Тюзиков И.А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией. *Андрол. и генитал. хир.* 2011; (4): 34–39. [Tyuzikov I.A. The new pathogenic approaches to diagnostics of prostata diseases at men with obesity, androgen deficiency and diabetic neuropathy. *Andrology and genital surgery*. 2011; (4): 34–39. (In Russ.)]
5. Тюзиков И.А. Клинико-экспериментальные параллели в патогенезе заболеваний предстательной железы. *Совр. пробл. науки и образования*. 2012; (1): 57. [Tyuzikov I.A. Clinical and experimental parallels in pathogenesis of prostata diseases. *Sovr. probl. nauki obrazov.* 2012; (1): 57. (In Russ.)]
6. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю. Влияние ожирения и андрогенного дефицита на кровообращение предстательной железы. *Бюлл. сибирской мед.* 2012; (2): 80–83. [Tyuzikov I.A., Martov A.G., Kalinchenko Y.S. Influence of obesity and androgen deficiency on prostatic blood circulation. *Bulletin of siberian medicine*. 2012; (2): 80–83. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2012-2-80-83.
7. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю. Новые системные механизмы патогенеза симптомов нижних мочевых путей у мужчин (литературный обзор). *Бюлл. сибирской мед.* 2012; (2): 93–100. [Tyuzikov I.A.,

Martov A.G., Kalinchenko S.Y. New system mechanisms of pathogenesis of low urinary tract symptoms at men (literary review). *Bulletin of siberian medicine*. 2012; (2): 93–100. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2012-2-93-100.

8. Engeler D., Baranowsky A.P., Elneil S. et al. *Guideline on chronic pelvic pain syndrome*. European Association of Urology. 2012; 132 p.

9. Коган М.И., Ибишев Х.С., Чёрный А.А., Ферзали А.Х. Клиническая характеристика хронического бактериального простатита на фоне дефицита тестостерона. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2013; 8 (2): 91–94. [Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Chernyy A.A., Ferzauli A.Kh. Clinical characteristics of chronic bacterial prostatitis associated with testosterone deficiency. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2013; 8 (2): 91–94. (In Russ.)]

10. Коган М.И., Ибишев Х.С., Чёрный А.А. Дефицит тестостерона у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. М. 2012; 32. [Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Chernyy A.A. *Defitsit testosterona u patsientov s khronicheskim bakterial'nym prostatitom*. (Testosterone deficiency in patients with chronic bacterial prostatitis.) М. 2012; 32. (In Russ.)]

11. Weinberg J.M. Lipotoxicity. *Kidney Int*. 2006; 70: 1560–1566. DOI: 10.1038/sj.ki.5001834.

12. Rohrmann S., De Marzo A.M., Smith E. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract-symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate*. 2005; 62: 27–33. DOI: 10.1002/pros.20110.

13. Lee M.J., Fried S.K. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2009; 296: 1230–1238. DOI: 10.1152/ajpendo.90927.2008.

14. Vierhapper H., Nowotny P., Waldhäusl W. Determination of testosterone production rates in men and women using stable isotope/dilution and mass spectrometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997; 82 (5): 1492–1496. DOI: 10.1210/jc.82.5.1492.

15. Molina P.E. Male reproductive system. In: H. Raff, M. Levitzky eds. *Medical physiology: A systems approach*. The McGraw-Hill Companies. 2011; 683–694.

16. Griffin J.E., Wilson J.D. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: P.R. Larson, H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky eds. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders. 2003; 709–769.

17. Weinbauer G., Luetjens C., Simoni M. et al. *Andrology*. Springer Berlin Heidelberg. 2010; 11–59. DOI: 10.1007/978-3-540-78355-8_2.

18. Арнольди Э.К. *Хронический простатит: проблемы, опыт, перспективы*. Ростов-на-Дону: Феникс. 1999; 14 с. [Arnol'di E.K. *Khronicheskiy prostatit: problemy, opyt, perspektivy*. (Chronic prostatitis: problems, experience, prospects.) Rostov n/D: Feniks. 1999; 14 с. (In Russ.)]

19. Лопаткин Н.А. *Урология*. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 1024 с. [Lopatkin N.A. *Urologiya*. Natsional'noe rukovodstvo. (Urology. National Guideline.) Ed. by Lopatkin N.A. М.: GEOTAR-Media. 2009; 1024 p. (In Russ.)]

20. Щеплев П.А., Страчунский Л.С., Рафальский В.В. и др. *Простатит*. Под ред. П.А. Щеплева. М.: МЕДПресс-Информ. 2011; 224 с. [Shcheplev P.A., Strachunskiy L.S., Rafal'skiy V.V. et al. *Prostatit*. (Prostatitis.) Ed. by Shcheplev P.A. М.: MEDPress-Inform. 2011; 224 p. (In Russ.)]

21. Weidner W., Madsen P.O., Schiefer H.G. *Prostatitis: etiopathology, diagnosis and therapy*. NY: Springer. 1994; 276 p. DOI: 10.1007/978-3-642-78181-0.

22. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. Fifth edition. WHO. 2010; 287 p.

23. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. *Практическая андрология*. М.: Практическая медицина. 2009; 400 с. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. *Prakticheskaya andrologiya*. (Practical andrology.) М.: Prakticheskaya meditsina. 2009; 400 p. (In Russ.)]

Организационно-технологический алгоритм первичной специализированной медико-санитарной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях

Алексей Юрьевич Абрамов¹, Роман Сергеевич Голощапов-Аксёнов^{1,2},
Дмитрий Иванович Кича¹, Олег Владимирович Рукодадный¹

¹Медицинский институт Российского университета дружбы
народов, г. Москва, Россия;

²Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»,
г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Разработать алгоритм первичной специализированной сердечно-сосудистой помощи с приоритетной стратегией применения рентгенэндоваскулярной технологии.

Методы. Исследование проводили в 2018–2019 гг. на базе Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» и 14 поликлиник в регионах РФ. Субъект исследования — сердечно-сосудистые хирурги (n=2), владеющие навыками рентгенэндоваскулярной помощи. Объект исследования — пациенты (n=1018), обратившиеся за медицинской помощью в поликлиники субъектов РФ. Группа А — больные (n=673) с клинически значимым атеросклерозом венечных, брахиоцефальных и периферических артерий и аневризмой брюшной аорты. Группа Б — больные (n=345) с хронической ишемией нижних конечностей, не требующей хирургического лечения. Средний возраст больных в группе А составил 69±6,1 года, в группе Б — 63±7,2 года. Мужчин в группе А было 467 (69,4%), в группе Б — 339 (98,3%). Для совершенствования первичной специализированной сердечно-сосудистой помощи был разработан организационно-технологический алгоритм. Результаты оценивали по наличию конечных исходов (инфаркт, инсульт, кровотечение, смерть), показателю доступности рентгенэндоваскулярной помощи и выживаемости больных через 12 и 24 мес. Выполнен контент-анализ научных публикаций по исследуемой проблеме.

Результаты. Разработан организационно-технологический алгоритм первичной специализированной сердечно-сосудистой помощи, включающий процессы деятельности врача — сердечно-сосудистого хирурга, владеющего навыками рентгенэндоваскулярной помощи, и медсестры кабинета поликлинического приёма. Внедрение алгоритма обеспечило непрерывность, 100% доступность, безопасность и качество сердечно-сосудистой помощи с применением рентгенэндоваскулярной технологии. Конечные точки не зарегистрированы в обеих группах. Одно- и двухлетняя выживаемость в группах больных составила 100%.

Вывод. Разработка и внедрение алгоритма первичной специализированной сердечно-сосудистой помощи способствовали высокому качеству здравоохранения.

Ключевые слова: первичная специализированная сердечно-сосудистая помощь, рентгенэндоваскулярная технология, сердечно-сосудистые заболевания, алгоритм.

Для цитирования: Абрамов А.Ю., Голощапов-Аксёнов Р.С., Кича Д.И., Рукодадный О.В. Организационно-технологический алгоритм первичной специализированной медико-санитарной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 394–402. DOI: 10.17816/KMJ2020-394.

Organizational and technological algorithm of primary specialized health care at cardiovascular diseases

A.Yu. Abramov¹, R.S. Goloshchapov-Aksenov^{1,2}, D.I. Kicha¹, O.V. Rukodayny¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital of OJSC "Russian Railways", Moscow, Russia

Abstract

Aim. To develop an algorithm for primary specialized cardiovascular care with a priority of endovascular strategy.

Methods. The study was conducted in 2018–2019 based on the Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine” and 14 polyclinics in the regions of the Russian Federation. The subject of the study is cardiovascular surgeons ($n=2$), possessing the skills of endovascular care. The object of the study was patients ($n=1018$) attended regional polyclinics of the Russian Federation. Patients were divided into two groups: group A consisting of 673 patients with clinically significant atherosclerosis of the coronary, brachiocephalic and peripheral arteries and abdominal aortic aneurysm; group B consisting of 345 patients with chronic lower limb ischemia that does not require surgical treatment. The average age of patients in group A was 69 ± 6.1 years, in group B — 63 ± 7.2 years. There were 467 men in group A (69.4%), and 339 in group B (98.3%). An organizational and technological algorithm was developed to improve the primary specialized cardiovascular care. The results were assessed by the presence of outcomes (heart attack, stroke, bleeding, death), the availability of endovascular care and patient survival follow up 12 and 24 months. A content analysis of scientific publications on the issue under study has been performed.

Results. An organizational and technological algorithm of primary specialized cardiovascular care has been developed, including the activities of the cardiovascular surgeon, who has the skills of endovascular care and a nurse in an outpatient clinic. The implementation of the algorithm ensured continuity, 100% availability, safety and quality of cardiovascular care using endovascular technology. Outcomes are not registered in both groups. Both patient groups showed 100% one and two-year survival.

Conclusion. The developed algorithm of primary specialized cardiovascular care has provided high quality healthcare.

Keywords: primary specialized cardiovascular care, endovascular technology, cardiovascular diseases, algorithm.

For citation: Abramov A.Yu., Goloshchapov-Aksenov R.S., Kicha D.I., Rukodayny O.V. Organizational and technological algorithm of primary specialized health care at cardiovascular diseases. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 394–402. DOI: 10.17816/KMJ2020-394.

Актуальность. Первичная медико-санитарная помощь служит основой системы здравоохранения и включает мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, наблюдению за течением беременности, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения.

Организация первичной медико-санитарной помощи гражданам в целях приближения к её месту жительства, месту работы или обучения осуществляется по территориально-участковому принципу, предусматривающему формирование групп обслуживаемого населения по месту жительства, месту работы или учёбы в определённых организациях. Первичную специализированную медико-санитарную помощь оказывают врачи-специалисты, в том числе работающие в медицинских организациях, реализующих задачи Программы госгарантий предоставления бесплатной специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи [1].

В 1978 г. в Алма-Ате на международной конференции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была принята декларация по первичной медико-санитарной помощи, доступность и качество которой определены как ключевой элемент цели «достижения здоровья для всех к 2000 г.». В 2008 г. ВОЗ заявила, что

цели «достижения здоровья для всех к 2000 г.» не были достигнуты полностью, и была сформирована новая стратегия ВОЗ XXI века — «Здоровье 2020». В Российской Федерации эта стратегия нашла отражение в реализации Приоритетного национального проекта «Здоровье» (2006), в Федеральном законе РФ от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г. (2012). Основная цель новой стратегии — значительно улучшить здоровье и повысить уровень благополучия населения, сократить неравенство в отношении здоровья, а также создать устойчивую систему здравоохранения, ориентированную на человека [1,2].

Критерии результативности первичной медико-санитарной помощи — снижение уровня смертности населения, в том числе от конкретных причин, уменьшение прямых и косвенных затрат здравоохранения и высокое качество жизни пациентов [3–5].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) характеризуются высокими показателями заболеваемости и смертности и приводят к значительным экономическим потерям. Хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в РФ страдают около 3 млн человек (2–3% взрослого населения). 10–50% больных перемежающейся хромо-

той никогда не обращаются к врачу по поводу этих симптомов до развития симптомов критической ишемии, угрожающей ампутацией конечности. Этому способствуют дефицит сердечно-сосудистых хирургов в первичном звене здравоохранения и низкая доступность первичной специализированной сердечно-сосудистой помощи (ПСССП) на региональном уровне.

У 40–60% пациентов с хронической ишемией нижних конечностей диагностируют ишемическую болезнь сердца и атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий. У 140–150 тыс. больных в нашей стране ежегодно развивается критическая ишемия, которая приводит к высокой ампутации и потере конечности у 30–40 тыс. человек ежегодно, что соответствует 13,7–32,3 на 100 тыс. населения, или 12% взрослого населения.

В РФ до 90% всех ампутаций выполняют выше колена. Риск смерти в течение 30 дней после высоких ампутаций достигает 30%, риск развития инфаркт миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения или инфекционных осложнений — 37%. Инфаркту миокарда, который становится причиной около 39% смертей в РФ, часто предшествует стенокардия. Острые нарушения мозгового кровообращения, причиной которых бывает стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, у 70% больных развиваются без предшествующих симптомов. Через 1 год после установления диагноза «критическая ишемия нижних конечностей» 25% людей умирают, 30% переносят ампутацию и только 45% остаются живы с обеими конечностями. Через 5 лет более 60% больных умирают, преимущественно от прогрессирования ССЗ и развития осложнений атеросклероза кровеносных сосудов. Больным сахарным диабетом в 15–40 раз чаще выполняют высокие ампутации по сравнению с пациентами без сахарного диабета.

Значительную часть ампутаций конечностей осуществляют в хирургических отделениях районных и городских региональных медицинских организаций с территорией обслуживания 50–100 тыс. жителей. Решение о необходимости ампутации в 80–90% случаев принимают хирурги без специализированной консультации сердечно-сосудистого хирурга [6–8].

Экономические расходы в странах Евросоюза, связанные с ССЗ, в 2003 г. составляли 169 млрд евро, что соответствовало 62% всех расходов на здравоохранение [9, 10]. В РФ прямые затраты системы здравоохранения на пациентов с острым коронарным синдромом в 2009 г. составляли около 21 млрд рублей, не-

прямые — 53,5 млрд рублей, а суммарный экономический ущерб от острого коронарного синдрома в стране за период 2008–2009 гг. превысил 70 млрд рублей в год [11].

Старение населения и высокий уровень полиморбидности на фоне прогрессирующего атеросклероза артерий приводят к прогрессирующему росту количества больных с распространёнными ССЗ, что увеличивает нагрузку на здравоохранение, в большей степени на первичное звено, повышая частоту консультаций и потребность в первичной специализированной медико-санитарной помощи. В условиях кадрового дефицита рост потребности в такой помощи будет приводить к снижению качества здравоохранения. Ограничения финансирования здравоохранения, высокая стоимость услуг стационарной высокотехнологичной помощи и низкая доступность рентгенэндоваскулярной помощи (РЭП) при ССЗ на региональном уровне повышают актуальность совершенствования первичной специализированной медико-санитарной помощи на основе разработки безопасных, эффективных и «бережливых» технологий [12–17].

В РФ первичную медико-санитарную помощь больным с ССЗ оказывают сердечно-сосудистые хирурги, хирурги, кардиологи, терапевты и врачи общей практики [6, 7, 13, 18]. В нашей стране большинство врачей первичного звена здравоохранения и сердечно-сосудистых хирургов не владеют навыками РЭП, которая наиболее результативна при лечении ССЗ, что снижает доступность стационарной РЭП и качество здравоохранения [7, 12, 14].

Большинство специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению не имеют профессиональной подготовки по кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии и не оказывают ПСССП [19].

Организаторами здравоохранения разработаны и внедрены различные стратегии и алгоритмы повышения эффективности помощи пациентам с ССЗ на основе модернизации первичного звена здравоохранения, направленные на снижение ресурсозатрат на стационарную помощь:

- оказание первичной медико-санитарной помощи врачами общей практики [20–22], специалистами узкого профиля — кардиологами [23–26] или мультидисциплинарными командами [27, 28];
- организация свободного или контролируемого обращения к врачу [29];
- внедрение трёхуровневой системы первичной специализированной медико-санитарной помощи, как стационар-замещающей технологии [30].

Каждая стратегия имеет плюсы и минусы, как экономические, так и клинические.

Обзор 29 рандомизированных исследований эффективности мультидисциплинарной стратегии первичной специализированной медико-санитарной помощи показал её эффективность в снижении экономических затрат на оказание стационарной помощи, смертности пациентов с ССЗ на 25%, частоты повторных госпитализаций по всем причинам на 47% и улучшении качества жизни больных [31].

М. Weinberger и соавт. представили данные, что планирование повторных амбулаторных контактов пациентов с медицинской командой по предварительно сформированному графику способствует снижению частоты повторных госпитализаций [32].

Заболеваемость, распространённость и смертность, связанные с ССЗ, в нашей стране остаются высокими. Учитывая географические особенности РФ, негативные тренды ССЗ и сохраняющийся кадровый дефицит узких специалистов, для совершенствования здравоохранения разработан алгоритм первичной специализированной РЭП, представленный в статье, и оценена его результативность.

Цель исследования — разработать алгоритм первичной специализированной сердечно-сосудистой помощи с приоритетной стратегией применения рентгенэндоваскулярной технологии.

Материал и методы исследования. Исследование проводили в 2018–2019 гг. Базой для исследования служили Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», г. Москва (сейчас ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”»), где врачи отделения сосудистой хирургии оказывали стационарную РЭП, и поликлиники 14 субъектов РФ.

Субъектом исследования были практикующие сердечно-сосудистые хирурги ($n=2$), владеющие навыками РЭП, которые оказывали специализированную РЭП и ПСССП.

Объект исследования — 1018 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники субъектов РФ. Группа А — 673 больных с клинически значимым атеросклерозом венечных (код МКБ-10¹ I20.8), брахиоцефальных (код МКБ-10 I70.8) и периферических (код МКБ-10 I70.2) артерий и аневризмой интра-ренального отдела аорты (код МКБ-10 I71.4). Группа Б — 345 пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей 2А–2Б степени (по классификации

Фонтейна–Покровского), не нуждающихся в хирургическом лечении. Средний возраст больных в группе А составил $69\pm 6,1$ года, в группе Б — $63\pm 7,2$ года. В табл. 1 представлена медико-демографическая характеристика больных, вошедших в исследование.

Мужчин в группе А было 467 (69,4%), в группе Б — 339 (98,3%). Группы были сопоставимы по большинству медико-демографических показателей и не сопоставимы по количеству пациентов женского пола.

Использовали методику свободного и контролируемого консультирования больных на этапе оказания ПСССП. Методику свободного консультирования применяли для первичного контакта с пациентом, оценки состояния больных в случае развития осложнения оперативного лечения и при симптоматическом прогрессировании или рецидиве заболевания. Методику контролируемого консультирования использовали для планового этапного непрерывного управления здоровьем больных с обязательными визитами пациентов группы А после оказания РЭП в 1–6-й месяцы с последующим очным консультированием не реже 1 раза каждые 3 мес; пациентов группы Б — 1 раз каждые 3 мес.

При разработке задач были дифференцированы следующие структурные этапы организационно-технологического алгоритма ПСССП.

1. Сбор жалоб и данных анамнеза болезни.

2. Анамнез жизни, установление сопутствующих заболеваний и факторов сердечно-сосудистых рисков.

3. Исследования состояния сердечно-сосудистой системы.

3.1. Измерение артериального давления; ритма, частоты, напряжения и наполнения пульса билатерально.

3.2. Исследование пульсации магистральных артерий шеи, брюшного отдела аорты и артерий нижних конечностей в типичных точках (ритм, напряжённость, наполнение, наличие систолического шума).

3.3. Оценка признаков сердечной недостаточности (отёки голеней и стоп, их симметричность, изменение выраженности одышки при одевании/раздевании и изменении положения тела).

3.4. Оценка локального статуса нижних конечностей — наличие трофических изменений и их степень, исследование тургора, температуры, влажности и цвета кожных покровов, выраженности волосяного покрова, активные и пассивные движения в суставах, трофика мышц бедра и голени.

¹МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Таблица 1. Медико-демографическая характеристика больных

Медико-демографические показатели	Группа А (n=673)	Группа Б (n=345)
Пол, мужчины/женщины	467/206	339/6
Средний возраст, годы	69±6,1	63±7,2
Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения. Код МКБ-10 I20.8	71	—
Атеросклероз артерий нижних конечностей (критическая ишемия нижних конечностей 3–4-й степени по Фонтейну–Покровскому)	482	—
Атеросклероз артерий нижних конечностей (хроническая ишемия нижних конечностей 2А–2Б степени по Фонтейну–Покровскому)	—	345
Аневризма интраартериального отдела аорты более 5,5 см в диаметре	3	—
Гемодинамически значимый стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий	117	—
Негемодинамически значимый стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий	338 (50,2%)	171 (49,5%)
Сопутствующие заболевания и факторы риска		
Сахарный диабет 2-го типа	188 (27,9%)	96 (27,8%)
Избыточная масса тела	44 (6,5%)	52 (15%)
Гипертоническая болезнь	673 (100%)	339 (100%)
Гиперхолестеринемия	644 (95,7%)	341 (98,8%)
Курение	421 (62,5%)	201 (58,2%)
Гиподинамия	66 (9,8%)	12 (3,4%)
Перенесённый инфаркт миокарда в анамнезе	159 (23,6%)	71 (20,6%)
Перенесённые инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	17 (2,5%)	5 (1,4%)

4. Клинико-лабораторное обследование.

4.1. Определение наличия показаний к хирургическому лечению.

4.2. Приверженность к оказанию РЭП.

4.3. Оценка необходимости проведения лабораторного и объективного исследования, консультаций эндокринолога, невролога и других специалистов и предоставление пациенту рекомендаций для их выполнения.

5. Терапия и рекомендации.

5.1. Экстренная медикаментозная гипотензивная терапия при регистрации во время оказания ПСССП высокого артериального давления у пациента и контроль.

5.2. Назначение оптимальной медикаментозной терапии.

5.3. Рекомендации по коррекции факторов риска и самоконтролю лабораторных и гемодинамических показателей (ведение дневника показателей 2-кратного измерения утром и вечером артериального давления и пульса, при необходимости — уровня гликемии, массы тела, диуреза).

Расчёт доступности стационарной РЭП осуществляли по формуле:

$$D_{\text{срп}} = \Sigma / O \times 100,$$

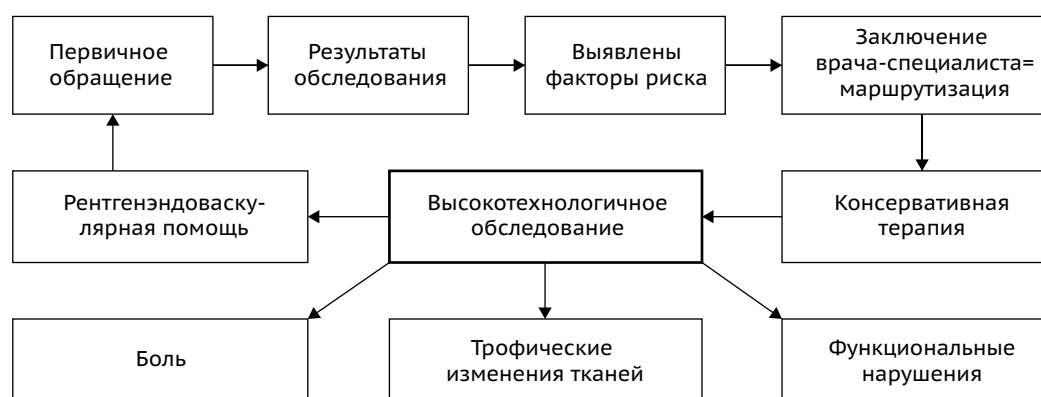
где $D_{\text{срп}}$ (%) — доступность стационарной РЭП в процентах; Σ — количество больных с установленными на этапе ПСССП показаниями для хирургического лечения ССЗ; O — количество больных, которым оказана стационарная РЭП.

При оказании ПСССП постоянно участвовала медсестра, которая выполняла измерение артериального давления и пульса и запись рекомендаций сердечно-сосудистого хирурга по оптимальной медикаментозной терапии, самоконтролю пациентом гемодинамических показателей, уровня гликемии при сопутствующем сахарном диабете, диуреза при сопутствующей сердечной и почечной недостаточности и массы тела при избыточном весе, кратности повторных амбулаторных контактов с врачом.

Результаты оценивали по показателю доступности РЭП (%), времени предоставления РЭП с момента контакта пациента с врачом на

Таблица 2. Результаты модификации факторов риска через 1 и 2 года наблюдения и частота достижения конечных точек эффективности

Модифицируемые факторы риска	Группа А		Группа Б	
	Через 1 год	Через 2 года	Через 1 год	Через 2 года
Коррекция гликемии при сахарном диабете 2-го типа, %	100	98	100	100
Снижение массы тела, %	76	89	87	96
Стабилизация артериального давления, %	100	100	100	100
Нормохолестеринемия, %	100	100	100	100
Отказ от курения, %	81	86	84	97
Гиподинамия, %	100	100	100	100
Достижение конечных точек эффективности (инфаркт, инсульт, кровотечения, смерть), %	0	0	0	0

**Рис. 1.** Организационно-технологический алгоритм первичной специализированной сердечно-сосудистой помощи с приоритетной стратегией применения рентгенэндоваскулярной технологии

этапе ПСССП (сутки) и выживаемости больных через 12 и 24 мес. В группе А однолетние результаты изучены у 481 больных, двухлетние — у 342 пациентов; в группе Б — у 298 и 156 пациентов соответственно.

Проводили сравнительную оценку эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий по достижении конечных точек — развитие острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, геморрагических осложнений, смерть. Сравнивали группы между собой и с литературными данными. Для сравнения результатов с литературными данными выполнен контент-анализ научных публикаций. Достоверность и доказательность полученных результатов принята при условии $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе научных разработок был представлен усовершенствованный организационно-технологический алгоритм ПСССП с приоритетным вектором применения рентгенэндоваскулярной техно-

логии (рис. 1). В основе организационно-технологического алгоритма ПСССП лежит ключевой субъект — сердечно-сосудистый хирург, владеющий хирургической и рентгенэндоваскулярной технологиями лечения и диагностики, и специально подготовленные медицинские сестры. Боль, трофические изменения тканей и нарушение функций определены как признаки выбора для решения о стационарной РЭП на базе сосудистого центра. Выявлена высокая приверженность врачей и пациентов к РЭП.

В исследовании установлено, что средняя продолжительность амбулаторного приёма как при свободном, так и при контролируемом консультировании больных достоверно не различалась и составляла $14 \pm 3,5$ и 13 ± 7 мин соответственно ($p > 0,95$).

При установлении на этапе ПСССП показаний к оказанию стационарной РЭП полное предоперационное исследование на амбулаторном этапе прошли 82% больных ($n=552$): по месту жительства — 224 пациента, в клиничко-диагно-

стическом центре Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» — 328 больных. Стационарное обследование перед хирургическим лечением в стационаре проходил 121 пациент вследствие низкой доступности диагностической помощи по месту жительства и проживания.

Доступность стационарной РЭП составила 100%. Среднее время предоставления стационарной РЭП с момента контакта с врачом на этапе ПСССП составило $3 \pm 1,75$ сут. Результативность применения рентгенэндоваскулярной технологии при лечении больных с критической ишемией нижних конечностей, ишемической болезнью сердца, стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий и аневризмой аорты составила 100%.

Сформированная у пациентов высокая приверженность к сохранению здоровья и жизни способствовала эффективной коррекции факторов риска ССЗ у большинства больных в обеих группах наблюдения и профилактике развития конечных величин эффективности (инсульта, инфаркта, кровотечения и смерти) в течение первых 2 лет наблюдения. В табл. 2 представлены результаты модификации факторов риска у пациентов в группах через 1 и 2 года наблюдения.

Непрерывное управление здоровьем пациентов с ССЗ, осложнения которых предотвратимы, способствовало высокой частоте выживаемости больных, которая составляла 100% в 1-й и 2-й годы наблюдения в обеих группах больных. У пациентов из группы Б в течение 2 лет не было прогрессирования атеросклероза артерий, оперативное лечение не проводили. Регламент периодических осмотров соблюдали 100% пациентов группы А и 73,5% пациентов группы Б без потери контакта с врачом. Качество взаимосвязи с врачом повышали с помощью телекоммуникационных технологий — телефона, электронной почты, мессенджеров, телемедицины.

Ограничительные рекомендации сердечно-сосудистых хирургов несколько снижали качество жизни наблюдаемых пациентов [33], однако у пациентов сформированы убеждения, что здоровье и жизнь — это регулярный самоконтроль, работа над собой. Приоритетное применение малоинвазивной рентгенэндоваскулярной технологии лечения и доверие пациентов врачам и медсестрам позволили создать профессиональное сообщество с приоритетами сохранения здоровья своего и окружающих и достичь положительных трендов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Практика показала, что через 12 мес квалификация медсестры кабинета ПСССП значительно выросла, что имело большое значение для динамического контроля состояния больных на уровне регионов. Медсестра региональной поликлиники самостоятельно могла собирать необходимую информацию без потери данных, согласно разработанному алгоритму, и проводить дистанционную консультацию с сердечно-сосудистым хирургом для принятия стратегического решения — продолжения консервативного лечения по месту жительства, коррекции факторов риска ССЗ и оптимальной медикаментозной терапии или направления больного на госпитализацию для оказания вторичной стационарной РЭП. В течение 2-го года наблюдения для оказания стационарной помощи в связи с прогрессированием атеросклеротического процесса и рецидива заболевания были направлены 16 (4,7%) больных. Результативность работы медсестры кабинета ПСССП составила 99%.

Разработка и внедрение организационно-технологического алгоритма ПСССП с приоритетной стратегией применения рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения обеспечивают непрерывный процесс оказания РЭП и повышают эффективность и безопасность помощи для больных. Совершенствование сердечно-сосудистой хирургии на основе развития и внедрения алгоритма ПСССП с приоритетом применения РЭП направлено на предупреждение необоснованных госпитализаций больных с ССЗ в стационар для проведения консервативного лечения, повышения хирургической активности отделений сосудистой хирургии и непрерывного управления здоровьем больных.

Оказание первичной специализированной РЭП повышает нагрузку на врачей — сердечно-сосудистых хирургов стационаров. Однако в условиях оказания преимущественно плановой стационарной сердечно-сосудистой помощи в Центральной клинической больнице «РЖД-Медицина» (выполнение 98% плановых операций в год), при высокой частоте применения ресурсосберегающей рентгенэндоваскулярной технологии при лечении больных с ССЗ (100%) оказание первичной специализированной РЭП сердечно-сосудистыми хирургами стационаров в рамках внутреннего или внешнего совместительства способствует формированию потоков пациентов, развитию векторов маршрутизации больных для повышения хирургической активности отделения сосудистой хирургии и совершенствования профессионализма специалистов.

Результатом становится повышение доступности РЭП для жителей регионов, в большинстве которых функционирует не более одного отделения сосудистой хирургии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Алгоритм совмещения стационарной и амбулаторной работы сердечно-сосудистыми хирургами может варьировать в зависимости от региональных условий, приверженности специалистов к оказанию первичной специализированной медико-санитарной помощи, владения навыками рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения и количества штатных единиц сердечно-сосудистых хирургов, индивидуального плана работы специалистов, до ротации врачей «стационар-поликлиника-стационар» и составления руководителем отделения сосудистой хирургии графика госпитальной и поликлинической работы.

ВЫВОД

Разработка и внедрение алгоритма первичной специализированной сердечно-сосудистой помощи с приоритетной стратегией применения рентгенэндоваскулярной технологии способствовали высокому качеству здравоохранения.

Участие авторов. А.Ю.А. — общее руководство и координация процесса исследования; Р.С.Г.-А. — разработка концепции исследования, систематизация и оценка результатов анализа; Д.И.К. — редакция и обобщение результатов; О.В.Р. — сбор и первичный анализ материала и библиографии.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 02.04.2020). [Federal Law No. 323-FZ of 21 November 2011 on *Basics of Health Protection of the Citizens in the Russian Federation* (amended to 29 December 2015). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (access date: 02.04.2020). (In Russ.)]
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. №2580-р «О Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70192396/> (дата обращения: 02.04.2020). [Order of the Government of the Russian Federation of December 28, 2012 No. 2580-r “On approval of the Strategy for the development of medical science in the Russian

Federation for the period until 2025”. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70192396/> (access date: 02.04.2020). (In Russ.)]

3. Macinko J., Starfield B., Shi L. The contribution of primary care systems to health outcomes within organization for economic cooperation and development (OECD) countries, 1970–1998. *Health Serv. Res.* 2003; 38 (3): 831–865. DOI: 10.1111/1475-6773.00149.

4. Atun R., WHO. *What are advantages and disadvantages of restructuring health care system to be more focused on primary care services?* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe's Health Evidence Network (HEN). 2004. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/74704/E82997.pdf (access date: 03.04.2020).

5. Starfield B. Is primary care essential? *Lancet.* 1994; 344 (8930): 1129–1133. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90634-3.

6. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. *Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. 2016 год.* М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2017; 179 с. [Bokeria L.A., Alekseyan B.G. *Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lechenie zabolevaniy serdtsa i sosudov v Rossiyskoy Federatsii. 2016 god.* (Endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation. 2016 year.) М.: NTSSSH im. A.N. Bakuleva RAMS. 2017; 179 p. (In Russ.)]

7. Покровский А.В., Головнюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году. *Ангиол. и сосудист. хир.* 2019; 25 (приложение 2): 1–48. [Pokrovsky A.V., Golovnyuk A.L. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018. *Angiologiya i sotsudistaya khirurgiya.* 2019; 25 (suppl. 2): 1–48. (In Russ.)]

8. Widimsky P., Fajadet J., Danchin N. “Stent for life” targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, EuroPCI, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eurointervention.* 2009; 4: 555–557. DOI: 10.4244/EIJV4I5A94.

9. Grace S., Tan Y., Marcus L. et al. Perceptions of cardiac rehabilitation patients, specialists and rehabilitation programs regarding cardiac rehabilitation wait times. *BMC Health Serv. Res.* 2012; 12: 259. DOI: 10.1186/1472-6963-12-259.

10. Leal J., Luengo-Fernández R., Gray A. et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (13): 1610–1619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi733.

11. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2011; 7 (2): 158–166. [Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2011; 7 (2): 158–166. (In Russ.)]

12. Белоусова О.Б., Окишев Д.Г. О проблеме своевременной госпитализации больных с артериальными аневризмами в специализированное нейрохирургическое отделение (опыт НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН). *Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко.* 2009; (1): 29–32. [Belousova O.B., Okishev D.G. About the problem of opportune delivery of patients with cerebral aneurysms to specialized neurosurgical department of N.N. Burdenko Neurosurgical Institute. *Voprosy neyrokhirurgii.* 2009; (1): 29–32. (In Russ.)]

13. Винокуров А.В., Семёнов В.Ю., Ступаков И.Н. Трудовые функции врача сердечно-сосудистого хирурга в рамках амбулаторно-поликлинической помощи

при патологии сердечно-сосудистой системы. *Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2017; 18 (S6): 239. [Vinokurov A.V., Semenov V.Yu., Stupakov I.N. Labor functions of a cardiovascular surgeon as part of outpatient care for pathology of the cardiovascular system. *Bulletin NTsSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2017; 18 (S6): 239. (In Russ.)]

14. Погосян В.А., Михайлова Д.О. Анализ удовлетворённости доступностью и качеством первичной медико-санитарной помощи пациентов с патологией артерий нижних конечностей. *Казанский мед. ж.* 2020; (1): 73–79. [Pogosyan V.A., Mikhaylova D.O. Analysis of satisfaction with the accessibility and quality of primary health care for patients with pathology of lower limb arteries. *Kazan medical journal*. 2020; (1): 73–79. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-73.

15. Fuat A., Hungin A., Murphy J. Barriers to accurate diagnosis and effective management of heart failure in primary care: qualitative study. *BMJ*. 2003; 326: 196. DOI: 10.1136/bmj.326.7382.196.

16. Ettelt S., Nolte E., Mays N. et al. International Healthcare Comparisons Network. *Основы политики. Медицинская помощь вне стационара. Получение общеврачебной и специализированной медицинской помощи в восьми странах*. М.: Реал Тайм. 2009; 96 с. [Ettelt S., Nolte E., Mays N. et al. *Capacity planning in health care: a review of the international experience*. Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies. 2008; 62 p.]

17. World Health Federation. *Cardiovascular disease risk factors*. world-health-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease (access date: 04.04.2020).

18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 №918 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami> (дата обращения: 04.04.2020). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 918 of 15 November 2012 “On approval of the Procedure for the provision of medical care to patients with cardiovascular diseases”. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami> (access date: 04.04.2020). (In Russ.)]

19. Голощапов-Аксёнов Р.С., Пиголкин Ю.И., Кича Д.И. и др. Судебно-медицинские критерии оценки неблагоприятных исходов рентгенэндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей. *Суд.-мед. экспертиза*. 2018; 61 (3): 4–7. [Goloshchapov-Aksenov R.S., Pigolkin Yu.I., Kicha D.I. et al. Forensic medical criteria for the evaluation of the unfavourable outcomes of the roentgenoendovascular operations on the arteries of the lower extremities. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2018; 61 (3): 4–7. (In Russ.)] DOI: 10.17116/sudmed20186134-7.

20. Aaraas I., Forde O., Kristiansen I., Melbye H. Do general practitioner hospitals reduce the utilisation of general hospital beds? Evidence from Finnmark country in north Norway. *J. Epidemiol. Commun. Health*. 1998; 52 (4): 243–246. DOI: 10.1136/jech.52.4.243.

21. Dale J., Lang H., Roberts J., Green J. Cost effectiveness of treating primary care patients in accident and emer-

gency: a comparison between general practitioners, senior house officers, and registrars. *BMJ*. 1996; 312 (7042): 1340–1344. DOI: 10.1136/bmj.312.7042.1340.

22. Ward P., Huddy J., Hargreaves S. et al. Primary care in London: an evaluation of general practitioners working in an inner city accident and emergency department. *Accid. Emerg. Med.* 1996; 13: 11–15. DOI: 10.1136/emj.13.1.11.

23. Cleland J., Cohen-Solal A., Aguilar J. et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet*. 2002; 360 (9346): 1631–1639. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11601-1.

24. Hobbs F.D.R., Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassuring European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam. Pract.* 2002; 19: 596–604. DOI: 10.1093/fampra/19.6.596.

25. Carlsen B., Bringedal D. Attitudes to clinical guidelines — do GPs differ from other medical doctors? *BMJ Q. Safe*. 2011; 20: 158–162. DOI: 10.1136/bmjqs.2009.034249.

26. Vlassov V., Reze A. Russian perspective: a note from the motherland of polyclinics. *London J. Primary Care*. 2008; 1: 33–34. DOI: 10.1080/17571472.2008.11493195.

27. Iosseliani D. Organization of medical care to cardiac patients in Moscow. *Am. Heart Hospital. J.* 2007; 5 (1): 38–41. DOI: 10.1111/j.1541-9215.2007.06486.x.

28. Wagner E. The role of patient care teams in chronic disease management. *BMJ*. 2000; 320 (7234): 569–572. DOI: 10.1136/bmj.320.7234.569.

29. Дьячкова А.С. История становления и развития первичной специализированной медико-санитарной помощи в России и за рубежом. *История науки и техники*. 2014; (6): 54–63. [Dyachkova A.S. The history of formation and development of primary specialized medical care in Russia and abroad. *Istoriya nauki i tekhniki*. 2014; (6): 54–63. (In Russ.)]

30. Дьячкова А.С. Трёхуровневая система оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи в Москве как стационар-замещающая технология. *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия Медицина*. 2014; (3): 88–92. [Dyachkova A.S. Three-level system of rendering primary specialized medical care in Moscow as in-patient replacing technology. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2014; (3): 88–92. (In Russ.)]

31. McAlister F.A., Stewart S., Ferua S., McMurray J.J. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk of admission: a systematic review of randomised trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (4): 810–819. DOI: 10.1016/S0735-1097(04)01123-4.

32. Weinberger M., Oddone E., Henderson W. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? veterans affairs cooperative study group on primary care and hospital readmission. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1441–1447. DOI: 10.1056/NEJM199605303342206.

33. Голощапов-Аксёнов Р.С., Фролов С.К., Гурин А.В. Изучение качества жизни больных трудоспособного возраста, перенёсших острый инфаркт миокарда. *Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2018; 19 (S6): 256. [Goloshchapov-Aksenov R.S., Frolov S.K., Gurin A.V. Study of the quality of life of patients of working age who had acute myocardial infarction. *Bulletin NTsSSH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2018; 19 (S6): 256. (In Russ.)]

Программа мониторинга и обучения использованию лекарств в многопрофильном учреждении здравоохранения: влияние на использование антибиотиков

Эльвира Григорьевна Александрова^{1*}, Татьяна Рудольфовна Абакумова¹,
Сергей Валентинович Евстигнеев², Альбина Фаритовна Титаренко¹,
Вероника Николаевна Хазиахметова¹, Лилия Евгеньевна Зиганшина³

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, г. Пенза, Россия;

³Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Разработать программу мониторинга использования антибактериальных средств и обучения их рациональному использованию с применением сведений о потреблении и расходах в многопрофильном учреждении здравоохранения.

Методы. С 2011 по 2014 гг. группа клинических фармакологов разработала и внедрила программу мониторинга использования антибактериальных средств с использованием методологии ATC/DDD и ABC/VEN в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». Проведено обучение врачей больницы принципам рационального использования лекарств и антибиотиков в рамках повышения квалификации по клинической фармакологии с применением результатов мониторинга — анализа затрат и потребления антибактериальных средств.

Результаты. За 4 года мониторинга и 3 года образовательных мероприятий наиболее выраженные изменения произошли в использовании фторхинолонов, аминогликозидов, макролидов и карбапенемов. Потребление фторхинолонов снижено в 2 раза, а расходы на закупку фторхинолонов — в 6 раз (от общих затрат на все антибиотики). Потребление аминогликозидов возросло в 3 раза, в основном за счёт амикацина, его потребление возросло в 5 раз. Снижено потребление макролидов в 3 раза, в основном за счёт снижения потребления кларитромицина. При этом антибактериальные средства группы цефалоспоринов были лидирующими по потреблению с уменьшением расходов на них в 2 раза. Однако потребление карбапенемов возросло в 3 раза с увеличением затрат на них в 7 раз.

Вывод. За трёхлетний период программы снижены расходы и потребление антибактериальных средств группы фторхинолонов и макролидов с увеличением потребления аминогликозидов и карбапенемов без изменений в потреблении цефалоспоринов, затраты на цефалоспорины и карбапенемы обусловили увеличение общих расходов на антибиотики; необходимы дальнейшие усилия и исследования по изучению использования антибактериальных средств.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, использование лекарств, антибиотики.

Для цитирования: Александрова Э.Г., Абакумова Т.Р., Евстигнеев С.В. и др. Программа мониторинга и обучения использованию лекарств в многопрофильном учреждении здравоохранения: влияние на использование антибиотиков. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 403–411. DOI: 10.17816/KMJ2020-403.

Multidisciplinary health care monitoring and training program: impact on antibiotic use

E.G. Aleksandrova¹, T.R. Abakumova¹, S.V. Evstigneev², A.F. Titarenko¹, V.N. Khaziakhmetova¹, L.E. Ziganshina³

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To develop a program for monitoring the use of antibacterial agents and training in their rational use using the information on consumption and expenses in a multidisciplinary healthcare institution.

Methods. From 2011 to 2014, a group of clinical pharmacologists developed and implemented a monitoring program for the use of antibacterial agents using the ATC/DDD and ABC/VEN methodology in SBIH "Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko". Hospital doctors were trained in the principles of rational use of drugs and antibiotics as part of continuing education in clinical pharmacology using monitoring results — analysis of the costs and consumption of antibacterial agents.

Results. Over the four years of monitoring and three years of educational activities, the most pronounced changes have occurred in the use of fluoroquinolones, aminoglycosides, macrolides and carbapenems. Fluoroquinolones consumption reduced 2 times, and its cost of purchase reduced 6 times (of total). Aminoglycosides consumption increased 3 times, primarily due to amikacin 5 times consumption increase. Macrolides consumption reduced 3 times, primarily due to clarithromycin decrease in consumption. At the same time, the antibacterial agents of the cephalosporin group leading in consumption, with their cost had decreased 2-fold. However, carbapenems consumption increased 3 times, with their costs increase 7 times.

Conclusion. Over the three years of the program, expenses and consumption of antibacterial agents of the fluoroquinolone and macrolide group were reduced, with an increase in the consumption of aminoglycosides and carbapenems without changes in the consumption of cephalosporins; costs of cephalosporins and carbapenems led to an increase in overall antibiotic costs; further efforts and studies are needed to study the use of antibacterial agents.

Keywords: pharmacoepidemiology, drug use, antibiotics.

For citation: Aleksandrova E.G., Abakumova T.R., Evstigneev S.V. et al. Multidisciplinary health care monitoring and training program: impact on antibiotic use. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 403–411. DOI: 10.17816/KMJ2020-403.

Актуальность. Увеличение расходов на антибактериальные средства и их потребления характерно для учреждений здравоохранения в разных регионах [1,2]. Это в свою очередь способствует нарастанию проблемы распространения устойчивых штаммов микроорганизмов и внутрибольничных инфекций. В большинстве регионов мира, в том числе и в России, получили широкое распространение нозокомиальные, или госпитальные, штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству антимикробных препаратов [3–5]. Эти инфекции осложняют течение основного заболевания во время госпитализации пациента в стационаре, что приводит к удлинению сроков и удорожанию лечения. Нозокомиальные инфекции также могут увеличивать риск неблагоприятного исхода [6–8]. Бактериальная резистентность часто возникает, потому что антибиотики используют не должным образом. Исследования показали, что приблизительно в половине случаев врачи в больницах не назначают антибиотики надлежащим (должным) образом [7,9,10].

При адекватном и комплексном подходе к этому вопросу можно достичь снижения частоты нозокомиальных инфекций [9]. Внедрение специальных мероприятий на различных уровнях, например программы по надзору за использованием антимикробных средств, служит основным способом сдерживания резистентности возбудителей, а также и средством

экономии финансовых затрат на лекарственное обеспечение и здравоохранение в целом [11]. Многогранные вмешательства, когда образовательные мероприятия происходят на многих уровнях, показали успешные эффекты по улучшению практики назначения антибиотиков на амбулаторном этапе [12].

Кокрейновский систематический обзор об улучшении назначения антибиотиков врачами в условиях стационара показал эффективность двух широких категорий вмешательств: ограничительных методов с применением правил для назначения антибиотиков и методов облегчения назначений с использованием образовательных мероприятий.

Использование политики назначения антибиотиков (ограничительных мероприятий с применением определённых правил назначения) привело к сокращению продолжительности лечения антибиотиками на 1,95 дня [95% доверительный интервал (ДИ) от 2,22 до 1,67; 14 рандомизированных контролируемых исследований; 3318 участников; доказательства с высокой степенью достоверности] без увеличения риска смерти между группами вмешательства и контроля (11% в обеих группах). Это указывает на то обстоятельство, что использование антибиотиков может быть уменьшено без отрицательного влияния на смертность (ДИ от –1% до 0%; 28 рандомизированных контролируемых исследований; 15 827 участников; доказательства умеренной уверенности).

Мероприятия, направленные на политику использования антибиотиков, сокращают продолжительность пребывания в стационаре на 1,12 дня (95% ДИ от 0,7 до 1,54 дня; 15 рандомизированных контролируемых исследований; 3834 участника; доказательства умеренной достоверности). Как ограничительные, так и образовательные методы были успешными для снижения необоснованного применения антибиотиков в стационарах. Доказательства, полученные в этом систематическом Кокрейновском обзоре, обосновывают необходимость принятия решений об использовании мероприятий такого рода для улучшения использования антибактериальных средств в больницах [13].

Образовательные мероприятия, корректировка больничного формуляра антибактериальных препаратов, правила назначения антибиотиков, внутренний аудит и оценка эффективности программы (с анализом затрат и потребления антибиотиков и контроля качества антибактериальной терапии) — важные этапы реализации стратегии контроля антимикробной терапии (программы СКАТ) при оказании стационарной медицинской помощи [10, 14].

Во многих медицинских учреждениях РФ врачи не владеют информацией об использовании антибактериальных препаратов в их учреждениях здравоохранения и даже в их отделениях. По этой причине важно не только получить показатели использования антибиотиков, но и вовремя и адекватно донести эту информацию до специалистов здравоохранения в качестве важного шага для улучшения стратегии использования антибиотиков [15].

Цель. Разработать программу мониторинга использования антибактериальных средств и обучения их рациональному использованию с применением сведений о потреблении и расходах в многопрофильном учреждении здравоохранения.

Материал и методы исследования. Группа клинических фармакологов при поддержке администрации проводила комплексную работу в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» с 2011 по 2014 гг. Мы на регулярной основе проводили анализ потребления лекарств и расходования денежных средств на закупку антибиотиков в течение 4 лет с использованием методологии ATC/DDD и ABC/VEN.

В 2011 г. мы оценили исходный уровень потребления антибиотиков и затрат на них в учреждении здравоохранения. На основе полученных данных мы разработали программу обучения врачей рациональному

использованию лекарств и антибиотиков и проводили обучение врачей больницы, начиная с 2012 г., в рамках повышения квалификации по клинической фармакологии с использованием результатов мониторинга — анализа затрат и потребления антибактериальных средств как в целом по больнице, так и по каждому отделению в отдельности.

Образовательный модуль применяли по 2 раза в год в 2012–2014 гг. с лекционным курсом и практическим блоком с анализом лекарственных назначений в ряде отделений больницы. В 2014 г. проведён выездной цикл повышения квалификации в больнице. В рамках программы мониторинга мы осуществляли анализ рациональности использования антибактериальных препаратов в отделениях больницы как одного из ключевых факторов уменьшения распространения резистентных штаммов микроорганизмов.

При проведении анализа ABC/VEN вычисляли доли затрат лекарственного бюджета на закупку антибактериальных лекарственных средств. Использовали доли затрат, так как изучали большую совокупность сведений по затратам всех отделений больницы за 4 года, в связи с чем методы выборочной статистики здесь неприемлемы.

Для оценки потребления антибактериальных средств использовали методологию ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical classification/Defined Daily Dose), или ATX/УСД (анатомическая терапевтическая химическая классификация/установленная суточная доза).

О потреблении лекарственного средства на госпитальном этапе судили по показателю УСД/100 койко-дней, который рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для изучения использования лекарств в стационарах и позволяет сравнивать потребление лекарств в учреждениях разной мощности и в разные временные интервалы [16]. Для этого использовали сведения, представленные аптекой учреждения.

Для выражения потребления использованного в стационаре препарата в единицах УСД общее количество лекарства в миллиграммах/граммах, использованное за год, делили на установленную суточную дозу этого антибиотика, принятую ВОЗ на данный год [17].

При расчёте показателя УСД/100 койко-дней проводили коррекцию числа койко-дней в соответствии с показателем занятости койки, что позволяет сравнивать потребление лекарств в лечебных учреждениях разной мощности — в разных больницах, в разные годы. Использо-

Таблица 1. Потребление основных групп антибактериальных средств ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» за 2011–2014 гг., установленная суточная доза/100 койко-дней

Наименование группы (АТХ-группа)	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Цефалоспорины (J01D A)	14,42	18,4	18,07	15,55
Фторхинолоны (J01M A)	11,43	9,23	7,22	5,62
Аминогликозиды (J01G)	4,18	3,89	17,33	14,09
Пенициллины (J01C)	4,09	3,99	3,7	2,9
Макролиды (J01F)	3,5	3,01	2,19	1,2
Карбапенемы (J01D H)	0,12	0,42	1,03	0,38
Другие	2,28	2,12	2,17	2,91
Потребление антибиотиков в целом	40,02	39,06	51,71	42,65

Таблица 2. Потребление антибактериальных средств системного действия группы фторхинолонов (J01M A), установленная суточная доза/100 койко-дней, 2011–2014 гг.

Наименование лекарственного средства (международное непатентованное наименование)	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Ципрофлоксацин	8,42	7	3,04	2,81
Левифлоксацин	1,19	0,44	1,66	1,39
Норфлоксацин	1,05	1,11	0,92	0,7
Пефлоксацин	0,77	0,68	0,32	0,2
Офлоксацин	—	—	1,09	0,5
Моксифлоксацин	—	—	0,19	0,02
Итого	11,43	9,23	7,22	5,62

ванный показатель потребления отражает долю (%) пациентов больницы, которые ежедневно получают терапию указанным препаратом, при условии, что назначенная суточная доза была равна одной УСД.

В этой работе мы изучили сведения об использовании антибактериальных средств системного действия (АТХ-группа J01).

Частично результаты потребления антибактериальных средств были опубликованы в 2017 г. [18]. Настоящая публикация представляет собой комплексное исследование потребления антибиотиков и затрат на их закупку с детальным анализом использования отдельных антибиотиков, а также с изучением влияния образовательных мероприятий на их использование.

Результаты. С 2011 по 2014 г. потребление всех антибактериальных средств составило 40,02 УСД/100 койко-дней и 42,65 УСД/100 койко-дней соответственно [18]. Затраты на антибактериальные средства возросли с 13,92 до 22,14% всех расходов на лекарственные средства [19]. В структуре потребления преобладали антибактериальные препараты группы цефалоспоринов (табл. 1).

Наша программа мониторинга и обучения позволила достичь определённых успехов в ис-

пользовании фторхинолонов, аминогликозидов и макролидов. За 4 года мониторинга и 3 года образовательных мероприятий наиболее выраженные изменения произошли в использовании фторхинолонов, аминогликозидов, макролидов и карбапенемов.

Произошло снижение потребления фторхинолонов в 2 раза — с 11,4 до 5,6 УСД/100 койко-дней. Расходы на закупку фторхинолонов снизились в 6 раз — с 22% всех затрат на антибактериальные средства в 2011 г. до 3,5% в 2014 г. Особенно существенно уменьшился объём потребления ципрофлоксацина — с 8,4 до в 2011 г. до 2,8 УСД/100 койко-дней в 2014 г. Также заметно снизились затраты на него при расчёте его доли потребления и расходов от общих расходов на все антибактериальные средства (с 9,1% в 2011 г. до 1,3% в 2014 г.). Изучение использования других представителей группы фторхинолонов показало, что потребление левофлоксацина и норфлоксацина практически не менялось — 1,2 УСД/100 койко-дней и 1,04 УСД/100 койко-дней соответственно в 2011 г. и 1,4 УСД/100 койко-дней и 0,92 УСД/100 койко-дней соответственно в 2014 г. Снизилось потребление пефлоксацина более чем в 3 раза — с 0,77 до

Таблица 3. Потребление антибактериальных средств системного действия группы макролидов (J01F), установленная суточная доза/100 койко-дней, 2011–2014 гг.

Наименование лекарственного средства (международное непатентованное наименование)	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Кларитромицин	3,23	2,58	1,24	0,75
Азитромицин	0,26	0,43	0,94	0,44
Эритромицин	0,01	0,002	0,007	0,01
Рокситромицин	0,002	—	0,0003	—
Итого	3,5	3,01	2,19	1,21

**Рис. 1.** Потребление антибактериальных средств системного действия группы аминогликозидов (J01G), установленная суточная доза/100 койко-дней, 2011–2014 гг.

0,2 УСД/100 койко-дней. Моксифлоксацин был использован только в 2013–2014 гг. с показателем потребления 0,19 и 0,02 УСД/100 койко-дней соответственно (табл. 2).

Из группы аминогликозидов были использованы два препарата — амикацин и гентамицин. Потребление аминогликозидов возросло в 3 раза — с 4,18 до 14,09 УСД/100 койко-дней. Это произошло в основном за счёт амикацина: его потребление возросло в 5 раз — с 2,4 до 13 УСД/100 койко-дней, а потребление гентамицина уменьшилось с 1,8 до 1,0 УСД/100 койко-дней (рис. 1). Эти изменения потребления произошли, несмотря на тот факт, что затраты на их закупку снизились с 4,5 до 2,7% всех затрат на антибиотики.

Выявлено снижение потребления макролидов в 3 раза (с 3,5 в 2011 г. до 1,2 УСД/100 койко-дней в 2014 г.). Самым используемым антибиотиком этой группы был кларитромицин. Его потребление снизилось в 4,5 раза — с 3,2 до 0,7 УСД/100 койко-дней. Потребление азитромицина и эритромицина практически не изменилось. Рокситромицин использовали только в 2011 и 2013 гг. (табл. 3). Уменьшение потребления макролидов служит также

положительным моментом, так как они имеют ограниченные показания к применению на госпитальном этапе.

При этом антибактериальные средства группы цефалоспоринов сохранили лидирующие позиции по их потреблению: 14,4 и 15,6 УСД/100 койко-дней в 2011 и 2014 гг. соответственно. Однако при этом произошло уменьшение расходов на них в 2 раза — с 51 до 22% всех расходов на антибиотики. Не всегда потребление лекарств коррелирует с расходами на их закупку. Уменьшение расходов на закупку при повышении потребления свидетельствует о предпочтительных закупках дженериков. Из цефалоспоринов чаще использовали препараты III поколения — цефтриаксон и цефотаксим. За годы внедрения программы произошло изменение соотношения потребления этих двух препаратов: потребление цефтриаксона составило 5,6 УСД/100 койко-дней в 2011 г. и 8,8 УСД/100 койко-дней в 2014 г., а потребление цефотаксима составило 4 УСД/100 койко-дней в 2011 г. и 2,7 УСД/100 койко-дней в 2014 г. при снижении затрат на закупку обоих препаратов. Мы показали сокращение затрат на цефепим (цефалоспориновый антибиотик IV поколения) с 16,8 до 4,32% общих затрат на антибиотики, а также уменьшение и его потребления с 1,1 до 0,3 УСД/100 койко-дней.

Несмотря на положительные моменты нашей программы мониторинга и обучения, появились новые проблемы в использовании антибиотиков, которые требуют внимания: повышение потребления карбапенемов в 3 раза — с 0,12 до 0,38 УСД/100 койко-дней. В 2013 г. был предельно высокий показатель потребления карбапенемов — 1,03 УСД/100 койко-дней, в первую очередь за счёт эртапенема (0,48 УСД/100 койко-дней). В 7 раз возросли затраты на закупку карбапенемов — с 6,75 до 47,42% общих затрат на все антибиотики. Потребление дорипенема возросло с 0,01 до 0,19 УСД/100 койко-дней, расходы на его закупку возросли с 1,18 до 31,57% затрат на все антибиотики! Потребле-

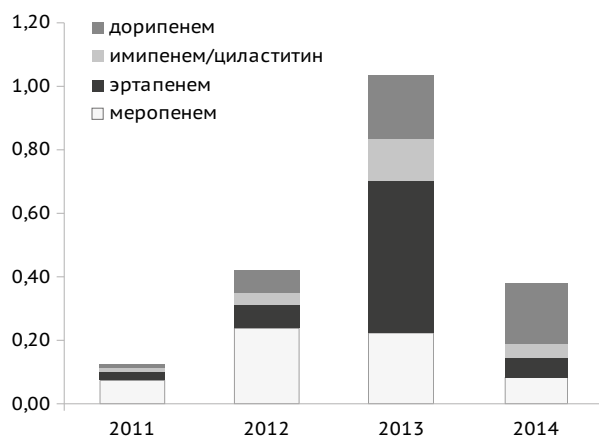


Рис. 2. Потребление антибактериальных средств системного действия группы карбапенемов (J01D H), установленная суточная доза/100 койко-дней, 2011–2014 гг.



Рис. 3. Потребление ванкомицина (J01XA01) и линезолида (J01XX08), установленная суточная доза/100 койко-дней, 2011–2014 гг.

ние эртапенема возросло в 2 раза — с 0,03 до 0,06 УСД/100 койко-дней, расходы на его закупку возросли с 1,2 до 6,69% всех затрат на антибиотики. Потребление имипенема/циластатина возросло с 0,01 до 0,04 УСД/100 койко-дней, расходы на его закупку возросли с 0,87 до 5,4% всех затрат на антибиотики. Использование меропенема существенно не изменилось — потребление его в 2011 г. составило 0,07 УСД/100 койко-дней, в 2014 г. — 0,08 УСД/100 койко-дней, а затраты на его закупку составили 2,5 и 3,76% в 2011 и 2014 гг. соответственно (рис. 2).

Произошло увеличение потребления антибактериального средства группы гликопептидов ванкомицина с 0,05 до 0,08 УСД/100 койко-дней, с высоким уровнем потребления в 2013 г. — 0,8 УСД/100 койко-дней (рис. 3). Расходы на его закупку также возросли — с 0,52 до 2,18% всех расходов на антибиотики. Потребление линезолида возросло в 6 раз — с 0,009 УСД/100 койко-дней в 2011 г. до 0,056 УСД/100 койко-дней в 2014 г. (см. рис. 3). Затраты на его закупку возросли в 3 раза — с 1,38 до 4,1% всех расходов на антибиотики.

Обсуждение. Показатели потребления антибиотиков в больнице сопоставимы с их потреблением в многопрофильных стационарах РФ и Белоруссии [1, 20, 21]. Лидерами по назначениям так же, как и в подавляющем большинстве стационаров РФ, остаются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим). Доля их назначений в отдельных стационарах достигала от 28 до 60% всех назначений антибактериальных средств [7, 15, 20]. Злоупотребление цефалоспорином опасно из-за возможного развития так называемого «параллельного ущерба», приводящего к селекции полирезистентных

микроорганизмов [15]. В исследованиях типа случай-контроль использование цефалоспоринов было определено как единственный независимый фактор риска (отношение шансов 13,8; 95% ДИ 2,5–76,3; $p=0,01$) колонизации устойчивых к ванкомицину энтерококков [22].

Мы считаем определённым достижением уменьшение использования фторхинолонов в больнице. Потребление фторхинолонов в 2011 г. в больнице было выше, чем в ряде других стационаров РФ, например в хирургическом стационаре г. Хабаровска в 2011 г. потребление фторхинолонов составило 7,66 УСД/100 койко-дней [20]. Снижение потребления фторхинолонов в 2 раза с 11,4 до 5,6 УСД/100 койко-дней заслуживает внимания, так как фторхинолоны следует рассматривать как средства для лечения нозокомиальных инфекций различных локализаций, вызванных устойчивыми микроорганизмами и внебольничных осложнённых инфекций [14]. Фторхинолоны используют с высокой частотой в российских стационарах, в частности в исследовании ЭРГИНИ выявлена частота их назначений 21%. Чаще всего используют ципрофлоксацин (12% всех назначений при нозокомиальных инфекциях) [7].

Новые исследования показали, что использование фторхинолонов способно привести к риску (отношение шансов 3,5) последующего возникновения инфекций, вызванных металло- β -лактамаза-продуцирующими штаммами *P. aeruginosa*, и, соответственно, к устойчивости к карбапенемам [14, 23]. Исследование, проведённое в Индии, показало возможную роль предшествующей терапии ципрофлоксацином в качестве одного из фактора риска инфекции, вызванной метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA-инфекции —

от англ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) [14, 24].

Потребление макролидов в стационарах РФ составило в 2010 г. в среднем 1,9 УСД/100 койко-дней, это меньше, чем в нашей больнице в 2011 г. (3,5 УСД/100 койко-дней) [1]. В многопрофильном хирургическом стационаре г. Хабаровска в 2011 г. также потребление макролидов было меньше — 0,96 УСД/100 койко-дней [20]. К 2014 г. мы снизили потребление макролидов, в основном за счёт кларитромицина, и в 2014 г. потребление макролидов составило 1,2 УСД/100 койко-дней, а кларитромицина — 0,7 УСД/100 койко-дней. В условиях стационара макролиды рекомендованы для комбинированной терапии тяжёлой внебольничной пневмонии и инфекций малого таза и лечения хламидийных и микоплазменных инфекций. Существенных различий в природной антимикробной активности макролидов нет, поэтому в стационаре достаточно наличия одного парентерального и двух энтеральных макролидов [14].

Повышение потребления аминогликозидов в 3 раза с 4,18 до 14,09 УСД/100 койко-дней обосновывает дополнительное изучение практики их использования. Потребление аминогликозидов в стационарах РФ в 2010 г. составило в среднем 2,5 УСД/100 койко-дней, в отделениях реанимации в среднем — 13,2 УСД/100 койко-дней, с наиболее высоким уровнем потребления в медицинском центре г. Ярославля (5 и 36,6 УСД/100 койко-дней соответственно), также с преимущественным использованием амикацина [1, 25]. Повышение потребления амикацина могло быть связано с изменением тактики лечения ряда инфекций или спектра устойчивости ряда возбудителей. Амикацин рекомендован при нозокомиальных инфекциях для комбинированной терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa* [14]. При использовании аминогликозидов нельзя упускать возможные нежелательные реакции: необходим контроль диуреза, креатинина и остроты слуха, а длительность терапии должна быть не более 7 дней.

Увеличение использования карбапенемов характерно для многих медицинских учреждений РФ [1, 20, 21, 25]. В нашем учреждении их потребление возросло в 3 раза — с 0,12 до 0,38 УСД/100 койко-дней. Увеличению потребности в карбапенемах могло способствовать длительное широкое применение цефалоспоринов III поколения в стационаре. Показано, что терапия цефалоспорином в предшествующие 30 дней — независимый фактор риска (отношение шансов 10,8) инфицирования стабильно

дерепрессированными продуцентами β -лактамаз класса AmpC (*K. pneumoniae* и *E. coli*), что было подтверждено в исследовании типа случай-контроль, проведённом в многопрофильном стационаре [26]. Специалисты отмечают резкое увеличение доли резистентных к карбапенемам изолятов нозокомиальных штаммов микроорганизмов, в том числе штаммов, продуцирующих карбапенемазы. В этой ситуации как никогда актуальным становится ограничение их неоправданного использования [3].

Уровень потребления ванкомицина в 2011 и 2014 гг. сопоставим с его потреблением в других стационарах РФ [20, 21]. Повышение использования ванкомицина и линезолида в стационаре, возможно, связано с изменением спектра резистентности *S. aureus*. Специалисты выявили увеличение устойчивости этого возбудителя к антимикробным препаратам с течением времени [4]. И это изменение резистентности может коррелировать с увеличением потребления препаратов. Показано, что предшествующее использование антибиотиков (95% ДИ=1,7–1,9; $p < 0,001$) повышает риск развития MRSA-инфекции в 1,8 раза у пациентов, принимавших ранее антибиотики [27]. Ванкомицин рекомендован как препарат для лечения инфекций, вызванных MRSA различной локализации, и антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *C. difficile*. Линезолид рекомендуют для лечения инфекций, вызванных MRSA различной локализации (кроме ангиогенных и мочевых), в том числе в случае штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину, а также в комбинированной терапии пневмонии, ассоциированной с искусственной вентиляцией лёгких [14].

ВЫВОДЫ

1. С 2011 по 2014 гг. группа клинических фармакологов при поддержке администрации больницы разработала и внедрила программу мониторинга использования антибактериальных лекарственных средств и обучения рациональному использованию лекарств врачей в многопрофильном учреждении здравоохранения.

2. За время действия программы мы добились заметного сокращения потребления и расхода антибактериальных средств группы фторхинолонов и макролидов с увеличением потребления аминогликозидов и карбапенемов без изменений в потреблении цефалоспоринов.

3. Затраты на цефалоспорины и карбапенемы обусловили увеличение общих расходов на антибиотики.

4. Необходимы дальнейшие усилия и исследования по изучению использования антибактериальных средств. При выборе программы по улучшению стратегии использования лекарств и антибиотиков, в том числе, важна обратная связь со специалистами здравоохранения, а также мультидисциплинарный подход с учётом потребностей и особенностей конкретного учреждения здравоохранения.

Участие авторов. Э.Г.А. — сбор и анализ результатов, написание текста статьи; Т.Р.А. — сбор и анализ результатов; С.В.Е. — сбор и анализ результатов; А.Ф.Т. — сбор и анализ результатов; В.Н.Х. — сбор и анализ результатов; Л.Е.З. — руководитель работы, проверка и глобальный анализ результатов.

Источник финансирования. Договор с ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» по приглашению администрации больницы (авторы получали заработную плату). Другого финансирования не было.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и др. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап.* 2012; 14 (4): 322–341. [Belkova Y.A., Rachina S.A., Kozlov R.S. et al. Systemic antimicrobials consumption and expenditures in multi-profile hospitals in Russian Federation and Republic of Belarus: the results of multicenter pharmacoepidemiological trial. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; 14 (4): 322–341. (In Russ.)]
2. Friedrich M.J. Antibiotic consumption increasing globally. *JAMA*. 2018; 319 (19): 1973. DOI: 10.1001/jama.2018.5711.
3. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап.* 2014; 16 (4): 254–265. [Sukhorukova M.V., Edelshtein M.V., Skleenova E.Yu. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study MARATHON 2011–2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2014; 16 (4): 254–265. (In Russ.)]
4. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап.* 2014; 16 (4): 280–286. [Sukhorukova M.V., Edelshtein M.V., Skleenova E.Yu. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study MARATHON 2011–2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2014; 16 (4): 280–286. (In Russ.)]
5. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Acinetobacter spp.* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап.* 2014; 16 (4): 266–272. [Sukhorukova M.V., Edelshtein M.V., Skleenova E.Yu. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter spp.* isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study MARATHON 2011–2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2014; 16 (4): 266–272. (In Russ.)]
6. Gastmeier P., Behnke M., Breier A.C. et al. Healthcare-associated infection rates: measuring and comparing. Experiences from the German National Nosocomial Infection Surveillance System (NISS) and from other surveillance systems. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012; 55 (11–12): 1363–1369. DOI: 10.1007/s00103-012-1551-y.
7. Яковлев С.В., Суворова Н.П., Белобородов В.В. и др. Распространённость и клиническое значение нозокомальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61 (5–6): 32–42. [Yakovlev S.V., Suvorova N.P., Beloborodov V.V. et al. Multicentre study of the prevalence and clinical value of hospital-acquired infections in emergency hospitals of Russia: ERGINI study team. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2016; 61 (5–6): 32–42. (In Russ.)]
8. Kraker M.E., Davey P.G., Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Medicine*. 2011; 8 (10): 1001–1104. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001104.
9. Carlet J., Fabry J., Amalberti R., Degos L. The “Zero Risk” Concept for hospital-acquired infections: A risky business! *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49 (5): 747–749. DOI: 10.1086/604720.
10. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и др. Управление антимикробной терапией: зарубежный опыт и перспективы внедрения в российских стационарах. *Клин. фармакол. терап.* 2019; 28 (4): 4–9. [Belkova Y.A., Rachina S.A., Kozlov R.S. et al. Antimicrobial stewardship: international practices and implementation prospects in the Russian hospitals. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2019; 28 (4): 4–9. (In Russ.)] DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-4-9.
11. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 159–177. DOI: 10.1086/510393.
12. Arnold S., Straus S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; 2005 (4): CD003539. DOI: 10.1002/14651858.CD003539.pub2.
13. Davey P., Marwick C.A., Scott C.L. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 2 (2): CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub4.

14. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М. 2017; 132 с. [*Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoj pomoshchi. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii.* (SCAT (Antimicrobial Therapy Control Strategy) program for inpatient care. Russian clinical guidelines.) М. 2017; 132 p. (In Russ.)]
15. Рачина С.А., Захаренков И.А., Белькова Ю.А. и др. Одномоментное исследование использования антимикробных препаратов в многопрофильных стационарах Российской Федерации. *Клин. фармакол. тер.* 2017; 26 (2): 62–69. [Rachina S.A., Zakharenkov I.A., Belkova Yu.A. et al. Point prevalence survey of antimicrobial utilization in Russian multi-field hospitals. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2017; 26 (2): 62–69. (In Russ.)]
16. Зиганшина Л.Е., Магсумова Д.Р., Кучаева А.В. и др. АТС/ДДД — классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. *Качественная клин. практика.* 2004; (1): 28–33. [Ziganshina L.E., Magsumova D.R., Kuchaeva A.V. et al. ATS/DDD — klasifikatsionnaya sistema v farmakoepidemiologicheskikh issledovaniyakh. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2004; (1): 28–33. (In Russ.)]
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (access date: 10.02.2015).
18. Евстигнеев С.В., Александрова Э.Г., Абакумова Т.Р. и др. Оценка потребления антибактериальных лекарственных средств в многопрофильном стационаре, проведенная по методологии АТС/ДДД анализа. *Ж. научных статей здоровье и образование в XXI веке.* 2017; 19 (7): 131–137. [Yevstigneev S.V., Alexandrova E.G., Abakumova T.R. et al. Consumption of antimicrobials at a multi-disciplinary hospital: ATC/DDD methodology. *Zhurnal nauchnykh statey zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2017; 19 (7): 131–137. (In Russ.)]
19. Yevstigneev S.V., Titarenko A.F., Abakumova T.R. et al. Towards the rational use of medicines. *Int. J. Risk Saf. Med.* 2015; 27 (1): 59–60. DOI: 10.3233/JRS-150690.
20. Красножон Т.В., Дьяченко С.В., Адаев А.М., Бондаренко О.А. Фармакоэпидемиологический анализ использования антимикробных препаратов в многопрофильном хирургическом стационаре. *Дальневосточный мед. ж.* 2013; (3): 118–121. [Krasnozhon T.V., Dyachenko S.V., Adaev A.M., Bondarenko O.A. Pharmacoepidemiological analysis of antimicrobial drugs in a multi-disciplinary surgical hospital. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2013; (3): 118–121. (In Russ.)]
21. Барканова О.Н., Реброва Е.В., Ильченко О.В. и др. Анализ потребления антибактериальных препаратов в хирургических отделениях стационаров г. Волгограда в 2014 г. *Вестн. ВолГМУ.* 2015; (3): 93–96. [Barkanova O.N., Rebrova E.V., Ilchenko O.V. et al. Analysis of antibiotic consumption in surgical departments of Volgograd hospitals in 2014. *Vestnik VolGMU.* 2015; (3): 93–96. (In Russ.)]
22. Loebe M., Salama S., Armstrong-Evans M. et al. A case-control study to detect modifiable risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999; 20: 760–763. DOI: 10.1086/501580.
23. Messadi A.A., Lamia T., Kamel B., Capretta G. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *P. aeruginosa* in an intensive care unit: a 5-year study, 2000–2004. *Burns.* 2008; 34: 1098–1102. DOI: 10.1016/j.burns.2008.03.014.
24. Sarma J.B., Ahmed G.U. Characterisation of methicillin resistant *S. aureus* strains and risk factors for acquisition in a teaching hospital in northeast India. *Indian J. Med. Microbiol.* 2010; 28: 127–129. DOI: 10.4103/0255-0857.62489.
25. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и др. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в отделениях реанимации и интенсивной терапии многопрофильных стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2014; 16 (4): 294–311. [Belkova Y.A., Rachina S.A., Kozlov R.S. et al. Systemic antimicrobials consumption and expenditures in intensive care units of hospitals in Russian Federation and Republic of Belarus: results of multicenter pharmacoepidemiological study. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014; 16 (4): 294–311. (In Russ.)]
26. Park Y.S., Yoo S., Seo M.R. et al. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Int. J. Antimicrob.* 2009; 34: 38–43. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.01.009.
27. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A. et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61: 26–38. DOI: 10.1093/jac/dkm416.

Результаты субъективной оценки родителями новорождённых и врачами-неонатологами организации стационарной неонатологической помощи

Карина Евгеньевна Моисеева*, Елена Николаевна Берёзкина,
Вадим Владимирович Кириленко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Изучить мнение матерей новорождённых и врачей-неонатологов об организации стационарной помощи новорождённым в г. Санкт-Петербурге.

Методы. Проведено анонимное анкетирование 2123 матерей новорождённых и 172 врачей-неонатологов г. Санкт-Петербурга. Репрезентативность выборки проверена по методике профессора А.М. Меркова, ошибки не превышают 4 и 3% соответственно. Математическая обработка и анализ данных проведены с использованием пакета статистических программ PASW STATISTICS.

Результаты. Частично или полностью не были удовлетворены организацией стационарной помощи новорождённым 28,9% матерей, в большинстве случаев по причине недоброжелательного и невнимательного отношения со стороны медперсонала (22,4%), неудовлетворительного обеспечения средствами ухода за ребёнком (12,8%) и неудовлетворительного материально-технического оснащения медицинской организации (12,5%). В среднем человеческие качества врачей-неонатологов матери оценили достаточно высоко — на $4,63 \pm 0,09$ балла (из максимальных 5 баллов), а среднего медицинского персонала существенно ниже — на $3,91 \pm 0,08$ балла ($p < 0,05$). В целом пребывание новорождённого в медицинской организации потребовало финансовых затрат у 37,3% женщин, а 13,9% респондентов, получавших помощь в рамках обязательного медицинского страхования, самостоятельно оплачивали отдельные лабораторные и иные исследования. Матери оценили организацию стационарной помощи новорождённым в среднем на $4,01 \pm 0,09$ балла. В сравнении с матерями врачи-неонатологи оценили её выше в медицинской организации, в которой они работают, и ниже в целом в г. Санкт-Петербурге ($4,11 \pm 0,10$ и $3,78 \pm 0,12$ балла соответственно; $p < 0,05$). По мнению врачей, основные недостатки организации стационарной помощи новорождённым — неудовлетворительная материально-техническая оснащённость и проблемы, связанные с укомплектованностью и квалификацией медицинских кадров.

Вывод. Существует необходимость в совершенствовании процесса оказания стационарной помощи новорождённым.

Ключевые слова: матери новорождённых, врачи-неонатологи, стационарная помощь, организация медицинской помощи новорождённым, причины неудовлетворённости.

Для цитирования: Моисеева К.Е., Берёзкина Е.Н., Кириленко В.В. Результаты субъективной оценки родителями новорождённых и врачами-неонатологами организации стационарной неонатологической помощи. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 412–417. DOI: 10.17816/KMJ2020-412.

The results of a subjective assessment of the organization of inpatient care for newborn parents and neonatologists

K.E. Moiseeva, E.N. Berezkina, V.V. Kirilenko
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study the opinion of mothers of newborns and neonatologists about the organization of inpatient care for newborns in St. Petersburg.

Methods. An anonymous survey of 2123 mothers of newborns and 172 neonatologists of St. Petersburg was conducted. The representativeness of the sample was checked by using the method of Professor A.M. Merkov, with the errors do not exceed 4 and 3%, respectively. Mathematical processing and data analysis were carried out by using the statistical software package PASW STATISTICS.

Results. 28.9% of mothers were partially or completely unsatisfied with the organization of inpatient care for newborns, in most cases due to the unfriendly and inattentive attitude by the medical staff (22.4%), the unsatisfactory provision by child care products (12.8%) and poor material and technical equipment of a medical organization (12.5%). On average, the human qualities of neonatologists were rated quite high by mothers at 4.63 ± 0.09 (out of 5) points, and in mid-level practitioners were significantly lower — 3.91 ± 0.08 points ($p < 0.05$). In general, staying a newborn in a medical organization required financial costs for 37.3% of women, and 13.9% of respondents who received help through compulsory medical insurance paid for individual laboratory and other tests on their own. Mothers rated the organization of inpatient care for newborns on average 4.01 ± 0.09 points. Compared to mothers, neonatologists rated it higher in the medical organization they work for and lower overall in St. Petersburg ($M = 4.11 \pm 0.10$ points and $M = 3.78 \pm 0.12$ points; $p < 0.05$). According to the doctors, the main disadvantages of organizing inpatient care for newborns are poor material and technical equipment and problems associated with the staffing and qualifications of medical personnel.

Conclusion. There is a need to improve the process of providing inpatient care to newborns.

Keywords: mothers of newborns, neonatologists, inpatient care, organization of medical care for newborns, causes of dissatisfaction.

For citation: Moiseeva K.E., Berezkina E.N., Kirilenko V.V. The results of a subjective assessment of the organization of inpatient care for newborn parents and neonatologists. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 412–417. DOI: 10.17816/KMJ2020-412.

Актуальность. В современных условиях, когда сокращение рождаемости становится проблемой национальной безопасности российского государства, улучшение качества и доступности медицинской помощи детскому населению приобретает особое значение [1–3]. Согласно 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны граждан в Российской Федерации», приоритет охраны здоровья детей — один из основополагающих принципов деятельности системы здравоохранения. В 2017 г. в целях совершенствования государственной политики в сфере защиты детства указом Президента России 2018–2027 гг. в Российской Федерации объявлены Десятилетием детства [4]. В связи с этим как на государственном, так и на региональном уровнях разрабатывают и внедряют в деятельность медицинских организаций значительное количество программ и проектов, направленных на укрепление и сохранение здоровья детей, начиная с самого рождения [5].

В период новорожденности ребёнок адаптируется к изменившимся условиям среды и наиболее уязвим к действию внешних факторов, поэтому уход и медицинская помощь в первый месяц во многом определяют состояние здоровья ребёнка не только в младенчестве, но и в последующие годы его жизни. [6, 7]. В Российской Федерации новорожденные получают стационарную медицинскую помощь в организациях родовспоможения и детских многопрофильных больницах, от уровня организации медицинской помощи в которых во

многом зависят жизнь и здоровье маленьких пациентов [8].

Принимая во внимание, что родители и врачи по-разному видят сильные и слабые стороны в оказании медицинской помощи, оценку её организации новорожденным целесообразно проводить с двух позиций. Это позволит не только установить факторы, негативно влияющие на оказание медицинской помощи детям в условиях стационара, но и выявить позитивные и негативные тенденции, возникающие в работе учреждений здравоохранения в целом [9, 10]. Таким образом, изучение мнения матерей и врачей-неонатологов может служить ориентиром для дальнейшего совершенствования организации медицинской помощи новорожденным.

Цель исследования — изучить мнение матерей новорожденных и врачей-неонатологов об организации стационарной помощи новорожденным в г. Санкт-Петербурге.

Материал и методы исследования. Настоящее исследование проведено в городе федерального значения Санкт-Петербурге, который представляет собой отдельный субъект Российской Федерации. Для оценки организации стационарной помощи новорожденным были взяты отдельные данные, полученные в ходе комплексного исследования организации медицинской помощи новорожденным в г. Санкт-Петербурге, в рамках которого проводили анонимное анкетирование матерей новорожденных в медицинских организациях и врачей-неонатологов г. Санкт-Петербурга.

Специально для этого исследования были разработаны две анкетные формы: «Анкета матери новорождённого» и «Анкета врача-неонатолога». Для оценки организации стационарной помощи новорождённым методом случайной выборки проведено анонимное анкетирование 2123 матерей новорождённых и 172 врачей-неонатологов, осуществлявших свою профессиональную деятельность в государственных медицинских организациях в стационарных условиях. Согласием служило заполнение анкеты.

Анкетирование матерей осуществляли в отделениях новорождённых двух детских многопрофильных стационаров — СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги» и СПб ГБУЗ «ДГБ №17 Св. Николая Чудотворца» (47,2% матерей), а также двух организаций родовспоможения — СПб ГБУЗ «Родильный дом №9» и СПб ГБУЗ «Родильный дом №16» (25,3% матерей) и в перинатальном центре ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (27,5% матерей). В качестве генеральной совокупности было взято число выбывших новорождённых из этих стационаров и число родов в данных организациях родовспоможения в 2019 г.

Объём выборки соответствовал исследованиям средней точности с доверительным коэффициентом 2 и вероятностью 0,954. Репрезентативность выборок проверена по методике профессора А.М. Меркова, и ошибка в исследовании не превышает 4% в детских стационарах и 3,5% в организациях родовспоможения, что вполне допустимо. Матери самостоятельно заполняли анкету перед выпиской из медицинской организации.

При анкетировании врачей-неонатологов генеральная совокупность составила 239 врачей, работавших по данным официальной статистики в 2018 г. на территории г. Санкт-Петербурга [11]. Объём выборки соответствовал исследованиям средней точности с доверительным коэффициентом 2 и вероятностью 0,954. Репрезентативность данной выборки была проверена по методике профессора А.М. Меркова, и ошибка в исследовании не превышает 3%, что вполне допустимо.

Врачи-неонатологи самостоятельно заполняли анкету после прохождения цикла повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов на кафедре неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России и во время заседаний «Школы неонатолога» г. Санкт-Петербурга в 2018–2019 гг.

Математическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ PASW STATISTICS. Рассчитывали относительные величины распределения качественных показателей, средние арифметические значения количественных показателей и их стандартные ошибки. Связь между показателями оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение. Среди матерей, участвовавших в анкетировании, 56,6% респонденток относились к возрастной группе 25–34 года (средний возраст $30,83 \pm 0,12$ года). Для большинства женщин это первый (51,4%) и второй (23,9%) ребёнок в семье (в среднем в семье $2,01 \pm 0,08$ детей). Большая часть матерей были служащими (32,2%) или рабочими (27,4%), более половины имели высшее образование (53,3%). В большинстве случаев респондентки оценивали своё материальное положение как среднее, и денег им хватало на нормальную жизнь (51,2%), или как ниже среднего, когда денег хватало только на минимальные расходы (22,0%). Оценка семейного положения показала, что в зарегистрированном браке состояли 58,9% женщин, в гражданском браке — 27,2%, незамужних и разведённых было 13,9%.

Одна из ведущих характеристик качества оказания медицинской помощи — удовлетворённость пациентов отношением к ним персонала, которое складывается из нескольких составляющих. Первая — оценка тактичности и доброжелательности медицинского персонала, вторая — оценка достаточности количества времени и внимания, которое персонал им уделяет.

По мнению 79,3% матерей, врач-неонатолог всегда был доброжелателен и тактичен. Считали, что он иногда бывал нетактичен и груб, 19,6% матерей, что всегда нетактичен, откровенно груб — 1,1%. Большинство матерей оценили человеческие качества врачей-неонатологов на «отлично» (68,8%), поставили оценку «хорошо» 25,5%, «удовлетворительно» — 5,7%, в среднем человеческие качества врачей-неонатологов матери оценили на $4,63 \pm 0,09$ балла.

Взаимоотношения между матерями и медицинскими сёстрами складываются хуже, чем с врачами. Так, если доброжелательность и тактичность врачей отметили 79,3% матерей, то среднего медицинского персонала — лишь 53,3% ($p < 0,05$), 46,7% респонденток сталкивались с нетактичным и грубым отношением медицинских сестёр, а с нетактичным и грубым отношением врачей — только 20,7% ($p < 0,05$). Естественно, что и человеческие качества ме-

дицинских сестёр матери оценили ниже, чем врачей ($3,91 \pm 0,08$ балла против $4,63 \pm 0,09$ балла; $p < 0,05$), поставив 32,1% отличных, 33,2% хороших, 32,1% удовлетворительных и 2,6% неудовлетворительных оценок.

Таким образом, несмотря на то обстоятельство, что большинство матерей в полной мере удовлетворены отношением к ним врачей-неонатологов, каждая пятая за время пребывания в стационаре сталкивалась с грубостью и не тактичным отношением врачей и чуть ли не каждая вторая с подобным отношением среднего медицинского персонала.

Большая часть матерей полагали, что врач-неонатолог уделяет их ребёнку достаточно времени и внимания (64,3%). Считали, что иногда уделяет недостаточно времени и внимания, хотелось бы больше, 30,4% женщин, а 5,3% респонденток отметили, что неонатолог всегда спешит, уделяет недостаточно времени и внимания.

Оценка матерями количества времени и внимания, которое медицинские сёстры уделяли их детям, показала, что 52,5% респонденток считали, что его было достаточно. Полагали, что иногда сестринский персонал уделял недостаточно времени и внимания, хотелось бы больше, 26,4% матерей, что медицинские сёстры всегда спешили и уделяли недостаточно времени и внимания — 21,4%.

Таким образом, подавляющее большинство матерей были удовлетворены тем вниманием и временем, которое уделяют врачи-неонатологи их детям, в то же время практически каждая пятая не была удовлетворена вниманием со стороны медицинских сестёр и временем, которое они уделяют ребёнку.

Источником оплаты медицинской помощи у 89,4% матерей были средства обязательного медицинского страхования, у 9,4% — средства добровольного медицинского страхования, у 1,2% — личные средства. В ходе исследования был изучен вопрос оплаты медицинской помощи из личных средств респондентками, дети которых получали медицинскую помощь за счёт средств фонда обязательного медицинского страхования (бесплатно). Согласно действующему законодательству, пациенты должны быть ознакомлены с перечнем бесплатных медицинских услуг, которые они имеют право получить в рамках Программы госгарантий. Установлено, что 61,2% матерей ознакомились с перечнем бесплатных медицинских услуг, при этом 22,6% респонденток отметили, что он висел на видном месте, однако 38,8% женщин не ознакомились с этим перечнем, очевидно, этот вопрос их не интересовал.

В соответствии со статьёй 84 федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и статьёй 39 закона Российской Федерации «О защите прав потребителей» граждане имеют право на получение платных медицинских услуг, предоставляемых по их желанию при оказании медицинской помощи. Порядок и условия предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг пациентам установлены постановлением Правительства. Воспользовались правом на получение платных медицинских и сервисных услуг лишь 14,2% матерей, из них 97,3% составляли матери, дети которых находились в детских многопрофильных стационарах.

Оценка удовлетворённости матерей условиями пребывания новорождённого в медицинской организации выявила, что были полностью удовлетворены 71,1%, не совсем удовлетворены — 21,1%, совсем не удовлетворены — 7,8%. Те, кто были частично или полностью не удовлетворены, основными причинами называли недоброжелательное и невнимательное отношение со стороны медперсонала (22,4%), неудовлетворительное обеспечение средствами ухода за ребёнком (12,8%), неудовлетворительное материально-техническое оснащение медицинской организации (12,5%), неотрегулированный температурный режим (10,1%) и неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия (9,5%).

Анкетирование врачей-неонатологов показало, что 95,3% из них составляли женщины. Неонатологов в возрасте до 30 лет было 20,3%, 30–39 лет — 21,8%, 40–49 лет — 16,7%, 50–59 лет — 22,7%, 60 лет и старше — 18,5% (средний возраст врачей составил $44,10 \pm 0,13$ года). В организациях родовспоможения работали 83,6% врачей, в детских больницах — 16,4%. Преимущественно врачи имели стаж работы по специальности «Неонатология» до 10 лет (32,6%) и 10–19 лет (20,3%). В среднем стаж работы составил $18,06 \pm 0,11$ года.

Режим работы врача — установленный трудовым кодексом порядок труда и отдыха, который фиксируют в трудовом договоре. Рациональный режим работы позволяет обеспечить высокую производительность труда в сочетании с высокой и устойчивой работоспособностью человека без признаков чрезмерного утомления в течение длительного времени. Однако анализ нагрузки в течение рабочего дня врачей-неонатологов показал, что многие работают с перегрузкой — лишь 47,3% респондентов указали, что их рабочий день соответствует графику, в то время как 52,7% часто перераба-

тывают. Больше половины (56,3%) ответили, что не имеют достаточно времени для отдыха. С одной стороны, это связано с высокой ответственностью врачей за здоровье пациентов, но с другой стороны — с нерациональной организацией трудовой деятельности в стационаре и работой по совместительству. Так, лишь 62,2% участвовавших в анкетировании врачей работали на 1 ставку и менее, в то время как 37,8% работали более чем на ставку.

В целом систему организации помощи новорожденным в медицинской организации, в которой они работают, врачи оценили в среднем на $4,11 \pm 0,10$ балла, при этом большинство поставили хорошие (52,1%) и отличные (31,6%) оценки. Только 16,3% врачей-неонатологов поставили удовлетворительные оценки, и никто не оценил систему организации помощи новорожденным как неудовлетворительную.

Из отдельных компонентов материально-технической оснащённости их медицинской организации врачи наиболее высоко оценили обеспеченность лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения (в среднем на $3,94 \pm 0,09$ балла), а наиболее низко — наличие в медицинской организации средств ухода за пациентом (в среднем на $3,59 \pm 0,09$ балла). Оснащённость медицинской организации необходимым оборудованием респонденты в среднем оценили на $3,81 \pm 0,10$ балла.

Организацию помощи новорожденным в целом по Санкт-Петербургу врачи-неонатологи оценили несколько ниже, чем в организации, которой они работают, — в среднем на $3,78 \pm 0,12$ балла ($p < 0,05$). При этом 2,3% посчитали её неудовлетворительной, 35,3% — удовлетворительной. Лишь 17,5% назвали организацию помощи новорожденным в Санкт-Петербурге отличной.

Основные проблемы организации медицинской помощи новорожденным в Санкт-Петербурге, по мнению врачей-неонатологов, связаны с неудовлетворительной материально-технической базой (оснащённостью) медицинских организаций (28,8%), дефицитом врачебных и сестринских кадров (23,5%), низким уровнем знаний персонала (17,4%), несовершенной маршрутизацией пациентов (12,9%) и отсутствием преемственности в работе медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь новорожденным (8,6%).

ВЫВОДЫ

1. Большая часть матерей удовлетворены отношением к ним врачей-неонатологов (79,3%)

и тем вниманием и временем, которое они уделяют их детям (64,3%), однако часть врачей (20,7%) позволяют себе грубое и нетактичное отношение к пациенткам. Взаимоотношения между матерями и медицинскими сёстрами складываются хуже, чем с врачами, — 46,7% респонденток сталкивались с нетактичным и грубым отношением медицинских сестёр, 47,8% матерей полагают, что медицинские сёстры уделяли недостаточно времени и внимания их детям.

2. Для большинства матерей (89,4%) источником оплаты медицинской помощи были средства системы обязательного медицинского страхования, они редко (в 14,2% случаев) пользовались правом на получение платных медицинских и сервисных услуг, многие (38,8%) не интересовались перечнем бесплатных медицинских услуг, предоставляемых в рамках обязательного медицинского страхования.

3. Несмотря на то обстоятельство, что большая часть матерей (71,1%) были удовлетворены условиями пребывания новорожденного в медицинской организации, 28,9% были частично или полностью не удовлетворены, в большинстве случаев по причине недоброжелательного и невнимательного отношения со стороны медперсонала (22,4%), неудовлетворительного обеспечения средствами ухода за ребёнком (12,8%) и неудовлетворительного материально-технического оснащения медицинской организации (12,5%).

4. У многих врачей-неонатологов часто не соблюдается рациональный режим работы — 52,7% часто перерабатывают, 56,3% полагают, что не имеют достаточно времени для отдыха, что частично может быть связано с нерациональной организацией трудовой деятельности и их работой по совместительству.

5. Неонатологи довольно критично оценивают организацию медицинской помощи новорожденным в Санкт-Петербурге — в среднем на $3,78 \pm 0,12$ балла. По мнению врачей, основные проблемы службы — неудовлетворительная материально-техническая база медицинских организаций, дефицит врачебных и сестринских кадров, низкий уровень знаний медицинского персонала, несовершенная маршрутизация пациентов.

Участие авторов. К.Е.М — руководитель работы, проводила исследование, разрабатывала статистический инструментарий для проведения исследования, анализировала результаты исследования; Е.Н.Б. участвовала в сборе материала исследования и отвечала за него, участвовала в разработке ста-

тистического инструментария; В.В.К. участвовал в сборе материала, проводил математическую обработку данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмаков О.А., Алиев А.К., Каримова Д.Ю. Социологические аспекты технологизации управления кадровыми процессами в системе российского здравоохранения в условиях модернизации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018; (4): 10. [Bashmakov O.A., Aliev A.K., Karimova D.Yu. Sociological aspects of workforce management technologization in the russian healthcare system in the context of modernization. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2018; (4): 10. (In Russ.)]
2. Харбедия Ш.Д. *Стандартизация и статистический учёт в здравоохранении*. СПб.: Сотис-Мед. 2018; 228 с. [Kharbediya Sh.D. *Statisticheskii uchet i standartizatsiya v zdravookhraneni*. (Statistical accounting and standardization in health care.) SPb.: Sotis-Med. 2018; 228 p. (In Russ.)]
3. Алексеева А.В. Некоторые аспекты доступности медицинской помощи детскому населению. *Детская медицина Северо-Запада*. 2018; 7 (1): 18. [Alekseeva A.V. Some aspects of access to medical care for children. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2018; 7 (1): 18. (In Russ.)]
4. Указ Президента Российской Федерации от 29.05.2017 №240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства». <https://base.garant.ru/71684480/> (дата обращения: 20.02.2019). [Decree of the President of the Russian Federation No. 240 of 29 May 2017 "On the Announcement of the Decade of Childhood in the Russian Federation". <https://base.garant.ru/71684480/> (access date: 20.02.2019). (In Russ.)]
5. Иванов Д.О. *Руководство по перинатологии*. СПб.: Информнавигатор. 2015; 1216 с. [Ivanov D.O. *Rukovodstvo po perinatologii*. (Guideto perinatology.) SPb.: Informnavigator. 2015; 1216 p. (In Russ.)]
6. Софронова Л.Н., Фёдорова Л.А., Кянксеп А.Н. и др. Поздние недоношенные — группа высокого риска ранних и отдалённых осложнений. *Педиатрия*. Ж. им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97 (1): 131–140. [Sofronova L.N., Fedorova L.A., Kyanksep A.N. et al. Late preterm — a group of high risk of early and distant complications. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97 (1): 131–140. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-131-140.
7. Александрович Ю.С., Паршин Е.В., Пшенисннов К.В. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорождённых. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2012; 9 (4): 36–42. [Alek-sandrovich Yu.S., Parshin E.V., Pshenisnov K.V. Prediction of early outcomes of critical conditions in newborns. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2012; 9 (4): 36–42. (In Russ.)]
8. Моисеева К.Е. Результаты субъективной оценки профессиональной деятельности врачей-неонатологов. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (1): 91–96. [Moiseeva K.E. The results of the subjective professional activities assessment of neonatologists in a metropolis. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (1): 91–96. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-91.
9. Yurev V.K., Moiseeva K.E., Alekseeva A.V., Kharbediya Sh.D. Parent appraisal of accessibility and quality of general medical service rendered to children residing in rural area. *Revista Latinoamericana de Hipertension*. 2018; 13 (6): 592–597.
10. Пузырёв В.Г., Глущенко В.А. Создание эффективной системы контроля качества медицинской помощи в лечебно-профилактическом учреждении. *Медицина и орг. здравоохр.* 2016; 1 (1): 12–20. [Puzyrev V.G., Glushchenko V.A. Creation of the effective medical care quality monitoring system in preventive healthcare institution. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2016; 1 (1): 12–20. (In Russ.)]
11. *Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации в 2018 году*. Электрон. статист. сб. http://mednet.ru/images/stories/files/static/zdorovie_materi_i_rebenka_2018.doc (дата обращения: 20.10.2019). [Osnovnyye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu. (The main indicators of maternal and child health, the activities of the service of the protection of children and obstetric aid in the Russian Federation in 2018.) Elektronnyy statisticheskiy sbornik. http://mednet.ru/images/stories/files/static/zdorovie_materi_i_rebenka_2018.doc (access date: 20.10.2019). (In Russ.)]

Управление болью при кесаревом сечении: использование и стоимость анестетиков и анальгетиков

Чолпон Болотбековна Таштанбекова^{1*}, Елена Александровна Чуенкова²,
Алексей Андреевич Евстратов², Лилия Евгеньевна Зиганшина³

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия;

³Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Изучить использование лекарств для управления болью при кесаревом сечении и их стоимость во время и в 1-е сутки после операции.

Методы. Проведён ретроспективный анализ 117 наркозных карт и историй родов женщин после кесарева сечения. Мы проанализировали лекарственную терапию, направленную на уменьшение боли во время и в 1-е сутки после операции кесарева сечения, и провели сравнительный анализ стоимости лекарств, использованных при спинальной и эпидуральной анестезии.

Результаты. Регионарные методы анестезии, эпидуральную и спинальную, использовали в 95% всех случаев. Спинальная анестезия была выполнена у 77 женщин, эпидуральная — у 34 женщин. Частота назначения опиоидных анальгетиков была выше при спинальной анестезии по сравнению с эпидуральной: тримеперидин (внутримышечно) был использован у 62 (83%) из 77 пациенток при спинальной анестезии и в 1 (3%) случае из 34 при эпидуральной анестезии ($p < 0,05$). Не выявлено различий в использовании кетопрофена в послеоперационном периоде при эпидуральной и спинальной анестезии. Совокупная стоимость лекарственных средств, использованных для контроля боли во время и в 1-е сутки после операции, при эпидуральной анестезии почти в 10 раз превышала таковую при спинальной: 938 и 98 рублей соответственно.

Вывод. Для управления болью при кесаревом сечении дополнительно к местным анестетикам тримеперидин применяли чаще при спинальной, чем при эпидуральной анестезии; в послеоперационном периоде с одинаковой частотой использовали кетопрофен и тримеперидин при большем использовании ропивакаина при эпидуральной анестезии через сохранённый катетер; это стало причиной более высокой стоимости управления болью во время и в 1-е сутки после кесарева сечения при эпидуральной анестезии.

Ключевые слова: кесарево сечение, лекарственные средства, спинальная и эпидуральная анестезия, частота использования, стоимость.

Для цитирования: Таштанбекова Ч.Б., Чуенкова Е.А., Евстратов А.А., Зиганшина Л.Е. Управление болью при кесаревом сечении: использование и стоимость анестетиков и анальгетиков. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 418–425. DOI: 10.17816/KMJ2020-418.

Use and costs of pain management in cesarian section

C.B. Tashtanbekova¹, E.A. Chuenkova², A.A. Evstratov², L.E. Ziganshina³

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To study the use of drugs for pain management for cesarean section and their cost on time and the first day after surgery.

Methods. A retrospective analysis of 117 anesthesia cards and childbirth histories of women after a cesarean section was performed. We analyzed drug therapy aimed at reducing pain during 1 day after cesarean section and performed a comparative analysis of the cost of drugs used in spinal and epidural anesthesia.

Results. Regional methods of anesthesia, epidural and spinal, were used in 95% of all cases. Spinal anesthesia was performed in 77 women, epidural — in 34 women. The frequency of prescribing opioid analgesics was higher with spinal anesthesia compared with epidural: trimeperidine (intramuscular) was used in 62 (83%) of 77 patients for spinal anesthesia and 1 (3%) of 34 for epidural anesthesia ($p < 0.05$). There were no differences in the use of ketoprofen in the postoperative period with epidural and spinal anesthesia. The total cost of medicines used to control pain during and on the 1st day after surgery, with epidural anesthesia, was almost 10 times higher than that of spinal anesthesia: 938 and 98 rubles, respectively.

Conclusion. To control pain during cesarean section, in addition to local anesthetics, trimeperidine was used more often with spinal than epidural anesthesia; in the postoperative period, ketoprofen and trimeperidine were used with the equal frequency with greater use of ropivacaine with epidural anesthesia through a stored catheter; this has caused a higher cost of pain management during and in the first day after cesarean section with epidural anesthesia.

Keywords: cesarean section, drugs, spinal and epidural anesthesia, frequency of use, cost.

For citation: Tashtanbekova C.B., Chuenkova E.A., Evstratov A.A., Ziganshina L.E. Use and costs of pain management in cesarian section. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 418–425. DOI: 10.17816/KMJ2020-418.

Актуальность. В последние два десятилетия частота кесарева сечения значительно увеличилась, в настоящее время оно служит самым частым хирургическим вмешательством в мире [1, 2]. В России частота кесарева сечения за последние десятилетия увеличилась более чем в 3 раза и составляет в среднем 20% всех родов [3]. Кесарево сечение обычно сопровождается умеренной или сильной болью в течение 48 ч [4]. Для достижения максимальной эффективности обезболивания применяют анестетики и анальгетики, но многие пациентки по-прежнему страдают от умеренной и тяжёлой послеоперационной боли после кесарева сечения из-за недостаточного обезболивания [5]. Анестезия и послеоперационное обезболивание должны быть эффективными и безопасными как для матери, так и для ребёнка, а также экономически эффективными.

Фармакоэкономическая эффективность анальгетиков и анестетиков при кесаревом сечении практически не описана, так же как и стоимость лекарств, применяемых у рожениц после операции. Ежегодное увеличение частоты кесарева сечения влечёт за собой серьёзные экономические последствия. Стоимость кесарева сечения и лекарственной терапии, связанной с осложнениями, для системы здравоохранения, как правило, обходится дороже, чем стоимость вагинальных родов, а влияние лекарственных средств на качество жизни женщины, связанное со здоровьем, после хирургического вмешательства остаётся основной нерешённой задачей для систем здравоохранения [2].

Контроль боли считают одной из основных задач при обезболивании, поэтому и во время кесарева сечения, и в послеоперационном

периоде [6] в дополнение к анестетикам назначают дополнительно адъюванты, которые пролонгируют и углубляют анестезию и анальгезию. Принципиально важно понимать, как различаются между собой различные виды регионарной анестезии [2, 7], насколько они затратны и какого требуют объёма дополнительных средств (адъювантов) для достижения полного контроля боли, как по величине лекарственной нагрузки, так и по общей стоимости.

Наше исследование стало первым в этом направлении в Российской Федерации.

Цель исследования — оценить частоту назначения анестетиков и анальгетиков и сравнить стоимость лекарственной терапии при спинальной и эпидуральной анестезии при кесаревом сечении и в 1-е сутки после операции.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на базе Перинатального центра Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Источником информации были наркозные карты и истории родов женщин после планового и экстренного кесарева сечения. Мы провели сплошной набор наркозных карт и историй родов женщин после кесарева сечения, выполненного в июне 2016 г., и провели ретроспективную оценку лекарственной терапии у 117 женщин во время и в течение 1-х суток после оперативного вмешательства.

Для исследования мы создали электронную базу данных. Сведения о фармакотерапии и состоянии женщин во время операции и в течение 1-х суток после кесарева сечения из наркозных карт и историй родов вносили ручным способом. Электронная запись по каждой женщине в базе данных включает: возраст, диагноз,

Таблица 1. Демографические характеристики женщин, родоразрешённых кесаревым сечением с использованием спинальной и эпидуральной анестезии, и всех женщин выборки

Демографические характеристики	Спинальная анестезия (n=77)	Эпидуральная анестезия (n=34)	Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия (n=3)	Спинальная анестезия с переходом на общую анестезию (n=3)
Возраст, Me (min–max), годы	29 (20–42)	29 (22–41)	29 (22–35)	30 (23–36)
Срок гестации, нед	29–42	27–41	36–39	34–39
Первородящие, n (%)	31 (40%)	15 (44%)	1 (25%)	1 (34%)
Повторнородящие, n (%)	46 (60%)	19 (56%)	2 (50%)	2 (67%)
Многоплодная беременность (моно- и дихориальные двойни), абс.	7	0	0	0
Экстракорпоральное оплодотворение, абс.	3	0	0	0

срок гестации при родоразрешении, длительность операции, вид анестезии, длительность анестезии, назначенные лекарственные средства (дозы, пути введения и длительность применения), показатели клинического состояния матери (артериальное давление до и после оперативного вмешательства), индекс ASA (от англ. American Society of Anesthesiologists; по индексу ASA оценивают физический статус пациентов), состояние ребёнка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения.

Статистический анализ включал вычисление средних величин (медиана), диапазона значений (минимальное и максимальное значение), относительных величин [доли (%) от общего числа пациенток]. Для оценки достоверности различий относительных показателей использовали точный критерий Фишера, различия между выборками считали достоверными при значении $p < 0,05$. Точный критерий Фишера в основном применяют для сравнения малых выборок и двух относительных показателей. Статистическую обработку проводили при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel.

Оценку объёма потребления анальгетиков (тримеперидина и кетопрофена) как дополнительных средств для облегчения боли, или адъювантов, использованных во время и после операции, проводили по АТС/DDD-методологии с расчётом числа установленных суточных доз (УСД, или англ. DDD — от defined daily doses) на одну родильницу [8, 9].

Расчёт УСД/родильница проводили по формуле:

$$\text{УСД/родильница} = \frac{\text{суммарная доза анальгетика (мг) / УСД (мг)}}{\text{число родильниц, получивших анальгетик}}$$

Расчёт УСД тримеперидина осуществлён по кетобемидону (УСД=50 мг), родственному представителю химической группы (производные фенилпиперидина), так как сам тримеперидин не входит в АТХ-классификацию. Для расчёта объёма потребления кетопрофена использовали его УСД=150 мг.

Результаты. Возраст пациенток, включённых в исследование, колебался от 20 до 42 лет [Me (min–max) = 29 (20–42) лет], демографические характеристики женщин представлены в табл. 1.

Мы не выявили различий в демографических характеристиках женщин в группах спинальной и эпидуральной анестезии. Роженицы не различались по возрасту, срокам гестации на момент родоразрешения и по числу предшествующих родов. Спинальная анестезия была проведена беременным (моно- и дихориальными) двойнями (n=7) и при индуцированном экстракорпоральном оплодотворении (n=3), чего не было в группе эпидуральной анестезии.

При анализе частоты проведения различных видов анестезии отмечено, что 77 пациенткам выполнена спинальная анестезия, эпидуральная анестезия была проведена 34 женщинам. У 4 пациенток кесарево сечение выполнено под комбинированной спинально-эпидуральной анестезией, в 2 случаях спинальная анестезия была переведена в общую вследствие неудачного спинального блока.

Дальнейший анализ практики назначения лекарственных средств проводили в двух группах — спинальной анестезии и эпидуральной анестезии. Спинальная анестезия во всех случаях была проведена 0,5% раствором (5 мг/мл) бупивакаина в средней дозе 15 (13–17) мг, для эпидуральной анестезии во всех случаях

Таблица 2. Интраоперационное назначение дополнительных средств для облегчения боли при проведении спинальной и эпидуральной анестезии, n (%)

Лекарственное средство	Спинальная анестезия (n=77)	Эпидуральная анестезия (n=34)
Фентанил	46 (60%)	24 (71%)
Тримеперидин	62 (83%)	1 (3%)*
Кетамин	3 (4%)	1 (3%)
Пропофол	1 (1,3%)	1 (3%)
Диазепам	1 (1,3%)	1 (3%)
Без дополнительных средств	0	9 (26%)
С дополнительными средствами	77 (100%)	25 (74%)*
Всего	77 (100%)	34 (100%)

Примечание: статистическая значимость различий *p < 0,05.

Таблица 4. Дозы лекарственных средств, назначенных для облегчения боли после операции (1-е сутки) при спинальной и эпидуральной анестезии, Me (min–max)

Лекарственное средство	Спинальная анестезия (n=77)	Эпидуральная анестезия (n=34)
Кетопрофен, мг	200 (100–400)	200 (100–300)
Тримеперидин, мг	10 (10–20)	10
Ропивакаин, мг	60	80 (40–120)

использовали 0,75% раствор (7,5 мг/мл) ропивакаина в средней дозе 120 (113–128) мг.

Для адекватного контроля боли и увеличения удовлетворённости женщины качеством анестезиологического обеспечения также были назначены опиоидные анальгетики (тримеперидин и фентанил), средства центрального депримирующего действия (кетамин, пропофол и диазепам), которые мы в этом исследовании называем дополнительными средствами для облегчения боли, или адъювантами. Результаты представлены в табл. 2.

Во время кесарева сечения частота назначения опиоидных анальгетиков была выше при спинальной анестезии в сравнении с эпидуральной. Тримеперидин (внутримышечно) при спинальной анестезии был назначен 62 (83%) из 77 пациенток и только 1 (3%) из 34 при эпидуральной анестезии (p < 0,05). Мы не выявили различий в частоте назначения фентанила (внутривенно) и средств, используемых при проведении наркоза (кетамин, пропофол, диазепам).

В послеоперационном периоде обезболивание в основном проводили кетопрофеном

Таблица 3. Послеоперационное (1-е сутки) назначение дополнительных средств для облегчения боли при проведении спинальной и эпидуральной анестезии, n (%)

Лекарственное средство	Спинальная анестезия (n=77)	Эпидуральная анестезия (n=34)
Кетопрофен	63 (81%)	26 (77%)
Тримеперидин	6 (8%)	1 (3%)
Ропивакаин	1 (1%)	22 (59%)*
Диазепам	0	2 (6 %)
Без дополнительных средств	13 (17%)	6 (17%)
С дополнительными средствами	64 (83%)	28 (83%)
Всего	77 (100%)	34 (100%)

Примечание: статистическая значимость различий *p < 0,05.

Таблица 5. Объём потребления анальгетиков во время и после операции в установленных суточных дозах на 1 человека

Лекарственное средство	Спинальная анестезия (n=77)	Эпидуральная анестезия (n=34)
Тримеперидин (по кетобемидону)	0,26	0,006
Кетопрофен	1,15	0,92

(внутримышечно), тримеперидином (внутримышечно) и ропивакаином. При эпидуральной анестезии 59% пациенток (22 из 34) вводили 0,2% раствор ропивакаина через сохранённый эпидуральный катетер, в то время как при спинальной анестезии этот вид обезболивания был использован только у 1 пациентки (p < 0,05). При спинальной и эпидуральной анестезии не было выявлено различий в частоте применения после операции кетопрофена и тримеперидина (промедола).

Дозы кетопрофена, назначенные после кесарева сечения, выполненного при спинальной [200 (100–400) мг] и эпидуральной [200 (100–300) мг] анестезии также не различались (табл. 4).

Мы рассчитали объём потребления в УСД дополнительных лекарственных средств, использованных для контроля боли во время и после операции, с помощью DDD-методологии: тримеперидина (промедола) и кетопрофена (табл. 5). Мы показали, что при использовании спинальной анестезии было необходимо использовать в 43 раза большие дозы тримеперидина и на четверть большие дозы кетопрофена для контроля боли.

Таблица 6. Ценовые характеристики дополнительных лекарственных средств (адьювантов), использованных для контроля боли

Наименование лекарственного средства	Концентрация раствора, %	Объём, мл	Доза, мг/мл	Число ампул в упаковке	Цена одной упаковки, руб.	Цена одной ампулы, руб.
Бупивакаин	0,5	4	5	5	120	24
Ропивакаин	0,75	10	7,5	5	1109	222
	0,2	100	2	5	2970	594
Фентанил	0,005	2	0,05	5	105	21
Тримеперидин	2	1	20	10	460	46
Кетамин	5	2	50	5	187	38
Диазепам	0,5	2	5	50	842	17
Пропофол	1	50	10	1	360	360
Кетопрофен	0,05	2	50	10	60	6

Следующим этапом исследования мы провели сравнительный анализ стоимости лекарственных средств при двух сравниваемых видах анестезии. Анализ включал только стоимость лекарственных средств, мы не включали стоимость медицинских изделий, расходных материалов, которые были использованы в ходе проведения кесарева сечения для анестезии и аналгезии, не учитывали стоимость работ медицинского персонала и специалистов.

В табл. 6 приведены наименование, концентрации, объёмы и число ампул в упаковке лекарственных средств, а также стоимость упаковки и стоимость одной ампулы лекарственного средства на момент проведения кесарева сечения, которые мы использовали в наших расчётах.

Мы провели сравнительный анализ стоимости анестетиков и всех дополнительных средств для облегчения боли при спинальной и эпидуральной анестезии, которые были применены во время (в дополнение к основным анестетикам) и в 1-е сутки после операции. Анализ осуществлён на основе закупочных цен этих лекарств лечебно-профилактического учреждения на момент их использования.

В табл. 7–9 мы приводим стоимость лекарственной терапии во время операции и в 1-е сутки после операции для наиболее затратного и наименее затратного случаев при спинальной и эпидуральной анестезии, а также среднюю стоимость.

Следует отметить, что расчёт стоимости 0,2% раствора ропивакаина в объёме 100 мл мы осуществляли полностью на 1 пациентку. После вскрытия флакона, независимо от введённой дозы, запрещено применять остаток для другой пациентки. Частота введения и объём

0,2% раствора ропивакаина различались в зависимости от интенсивности боли, максимальный введённый объём достигал 60 мл, минимальный объём — 20 мл.

Наиболее затратный случай при спинальной анестезии во время операции.

- Бупивакаин: 1 ампула (0,5% — 3 мл), 24 руб.
- Фентанил: 4 ампулы (0,005% — 2 мл), 84 руб.
- Тримеперидин (промедол): 1 ампула (2% — 1 мл), 46 руб.
- Пропофол: 1 флакон, 360 руб.

Итого: 472 руб.

Наиболее затратный случай при спинальной анестезии в 1-е сутки после операции.

- Кетопрофен: 4 ампулы (0,05% — 2 мл), 24 руб.
- Тримеперидин (промедол) 1 ампула (2% — 1 мл), 46 руб.

Итого: 70 руб.

Суммарно стоимость наиболее затратного случая при спинальной анестезии во время и в 1-е сутки после операции составила **542 руб.**

Наиболее затратный случай при эпидуральной анестезии во время операции.

- Ропивакаин: 2 ампулы (0,75% — 16 мл), 444 руб.
- Фентанил: 3 ампулы (0,005% — 2 мл), 63 руб.

Итого: 507 руб.

Наиболее затратный случай при эпидуральной анестезии в 1-е сутки после операции.

- Ропивакаин: 1 флакон (0,2% — 100 мл), 594 руб.
- Промедол: 1 ампула (2% — 1 мл), 46 руб.

Итого: 634 руб.

Стоимость наиболее затратного случая при эпидуральной анестезии во время и в 1-е сутки после операции составила **1141 руб.**

Наименее затратный случай при спинальной анестезии во время операции.

Таблица 7. Стоимость наиболее затратного случая лекарственной терапии во время и в 1-е сутки после операции при спинальной и эпидуральной анестезии

Виды анестезии	Спинальная анестезия		Эпидуральная анестезия	
	во время операции	в 1-е сутки после операции	во время операции	в 1-е сутки после операции
Стоимость лекарственной терапии наиболее затратного случая, руб.	472	70	507	634
Итого	542		1141	

Таблица 8. Стоимость наименее затратного случая лекарственной терапии во время и в 1-е сутки после операции при спинальной и эпидуральной анестезии

Виды анестезии	Спинальная анестезия		Эпидуральная анестезия	
	во время операции	в 1-е сутки после операции	во время операции	в 1-е сутки после операции
Стоимость лекарственной терапии наименее затратного случая, руб.	45	6	444	6
Итого	51		450	

Таблица 9. Среднее значение стоимости лекарственной терапии во время и в 1-е сутки после операции при спинальной и эпидуральной анестезии

Виды анестезии	Спинальная анестезия		Эпидуральная анестезия	
	во время операции	в 1-е сутки после операции	во время операции	в 1-е сутки после операции
Среднее значение стоимости лекарственной терапии, руб.	82	12	464	475
Итого	98		939	

- Бупивакаин: 1 ампула (0,5% — 3 мл), 24 руб.
 - Фентанил: 1 ампула (0,005% — 2 мл), 21 руб.
- Итого: 45 руб.

Наименее затратный случай при спинальной анестезии в 1-е сутки после операции.

- Кетопрофен: 1 ампула (0,05% — 2 мл), 6 руб.
- Итого: 6 руб.

Стоимость наименее затратного случая лекарственной терапии во время и в 1-е сутки после операции при спинальной анестезии составила **51 руб.**

Наименее затратный случай при эпидуральной анестезии во время операции.

- Ропивакаин: 2 ампулы (0,75% — 16 мл), 444 руб.
- Итого: 444 руб.

Наименее затратный случай при эпидуральной анестезии в 1-е сутки после операции.

- Кетопрофен: 1 ампула (0,05% — 2 мл), 6 руб.
- Итого: 6 руб.

Стоимость наименее затратного случая лекарственной терапии во время и в 1-е сутки после операции при эпидуральной анестезии составила **450 руб.**

Среднее значение стоимости лекарственной терапии при спинальной и эпидуральной ане-

стезии во время и в 1-е сутки после операции существенно различалось: стоимость эпидуральной анестезии была выше в 10 раз.

Обсуждение. Считают, что нет «золотого стандарта» для облегчения послеоперационной боли при кесаревом сечении. Однако существует множество вариантов, выбор которых на практике, по крайней мере частично, определяется наличием лекарств, индивидуальными предпочтениями и экономической доступностью [10].

Несмотря на достижения в контроле послеоперационной боли, качество обезболивания и удовлетворённость женщин не всегда на высоком уровне у некоторых из них из-за индивидуальной непереносимости и побочных эффектов анальгетических средств или методов [6].

Эффективное обезболивание во время и после кесарева сечения имеет большое значение для ускорения послеоперационного восстановления женщины и может повлиять на способность матери заботиться о ребёнке в послеродовом периоде, а также способствовать раннему эффективному грудному вскармливанию [11]. Поскольку полноценный контроль

боли во время и после операции кесарева сечения, как правило, требует использования адъювантов, важен анализ реальной практики их применения с оценкой объёма лекарственной нагрузки и итоговой стоимости анестезии и обезболивания.

Так, авторы из Тайваня (Huangetal С.Н. et al.) не выявили статистической разницы в частоте назначения адъювантов (кетамина, пропофола, фентанила и меперидина) для управления болью во время операции, так же как и не нашли различий между спинальной и эпидуральной анестезией [12]. В нашем исследовании потребность в адъювантах (тримеперидине) была выше при спинальной анестезии по сравнению с эпидуральной анестезией.

В последнюю четверть века считают, что спинальная анестезия при кесаревом сечении служит наиболее эффективным и экономически оправданным методом регионарной анестезии по сравнению с эпидуральной [2, 3, 7].

Однако авторы не отвергают эпидуральную анестезию, поскольку она может быть предпочтительной при определённых состояниях, таких как артериальная гипертензия, вызванная беременностью, или сердечная недостаточность, когда желательнее более медленное развитие анестезии, или в тех случаях, когда может потребоваться длительная анестезия.

Экономическая эффективность средств анестезии и аналгезии при кесаревом сечении в целом изучена недостаточно. Если оценивать средние расходы, то эпидуральная анестезия более затратна, чем спинальная [2, 13]. Это подтвердили и результаты нашего исследования.

В руководствах NICE (от англ. National Institute for Clinical Excellence, Англия) [14], ASA/ SOAP (от англ. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, США) [15] и клинических рекомендациях РФ [16, 17] рекомендуют для планового кесарева сечения регионарные методы анестезии (например, спинальная, эпидуральная, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия), поскольку они более безопасны, приводят к уменьшению заболеваемости матери и новорождённого, а для экстренного кесарева сечения — общую (наркоз) и спинальную анестезию [14–17].

В клинических рекомендациях РФ [16, 17] в качестве метода выбора предлагают спинальную анестезию, при противопоказаниях и отказе женщин — общую анестезию (наркоз). Для послеоперационного обезболивания NICE рекомендует пациент-контролируемую аналгезию с использованием опиоидных анальгетиков, а в качестве дополнения — нестеро-

идные противовоспалительные средства, ASA/ SOAP рекомендует только нейроаксиальное введение опиоидов, а не прерывистое введение парентеральных опиоидов, а в РФ рекомендуют ацетаминофен (парацетамол) в дозе 1000 мг в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами (такими, как лорноксикам, кетопрофен, дексалгин, мелоксикам, нимесулид) [14–17]. Применение кетопрофена на практике соответствует клиническим рекомендациям, но ни в одном из случаев после операции не применяли ацетаминофен как рекомендованное лекарственное средство выбора.

Результаты нашего исследования могут внести вклад в пересмотр и усиление отечественных клинических рекомендаций.

ВЫВОДЫ

1. При операции кесарева сечения с использованием спинальной анестезии дополнительно к местным анестетикам тримеперидин назначали чаще, чем при эпидуральной анестезии.

2. В послеоперационном периоде при спинальной и эпидуральной анестезии применяли с одинаковой частотой кетопрофен (внутримышечно) и тримеперидин, в то время как местные анестетики чаще использовали при эпидуральной анестезии (0,2% раствор ропивакаина) через сохранённый катетер.

3. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения выявленных различий в потребности в опиоидных анальгетиках при разных методах регионарной анестезии.

4. Стоимость лекарственной терапии во время и в 1-е сутки после операции была наиболее высокой при эпидуральной анестезии.

Участие авторов. Ч.Б.Т. проводила исследование, собирала и анализировала данные, писала первоначальную версию рукописи, Е.А.Ч. и А.А.Е. принимали участие в сборе материала и консультировании Ч.Б.Т. по вопросам анестезиологического обеспечения; Л.Е.З. выдвинула концепцию работы, осуществляла администрирование проекта и руководство работой, принимала участие в анализе и валидации данных, редактировании рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Выражаем благодарность за вклад в обсуждение результатов исследования к.м.н. Анне Александровне Кораблёвой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Betrán A.P., Meriáldi M., Lauer J.A. et al. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr. Perinatal. Epidemiol.* 2007; 21 (2): 98–113. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00786.x.
2. Edward T., Cohen S.E., Macario A. et al. Spinal versus epidural anesthesia for Cesarean section: A comparison of time efficiency, costs, charges, and complications risk. *Anesthesia & Analgesia.* 1995; 80 (4): 709–712. DOI: 10.1213/0000539-199504000-00010.
3. Багомедов Р.Г., Омарова Х.М. Различные виды анестезии при операции «кесарево сечение» (обзор литературы). *Вестн. новых мед. технол.* 2015; 22 (1): 87–93. [Bagomedow R.G., Omarowa H.M. Various types of anesthesia for cesarean section (literature review). *Journal of new medical technologies.* 2015; 22 (1): 87–93. (In Russ.)] DOI: 10.12737/9085.
4. Bonnet M.P., Mignon A., Mazoit J.X. et al. Analgesic effect and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: A systemic review. *Eur. J. Pain.* 2010; 14: 894–899. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.03.003.
5. Lim Y., Jha S., Sia A.T., Rawal N. Morphine for post-caesarean section analgesia: intrathecal, epidural or intravenous? *Singapore Med. J.* 2005; 46 (8): 392–396. PMID: 16049608.
6. Kintu A., Abdulla S., Lubikire A. et al. Postoperative pain after cesarean section: assessment and management in a tertiary hospital in a low-income country. *BMC Health Serv. Res.* 2019; 19 (1): 68. DOI: 10.1186/s12913-019-3911-x.
7. Madkour N.M., Ibrahim S.A., Ezz G.F. General versus spinal anesthesia during elective cesarean section in term low-risk pregnancy as regards maternal and neonatal outcomes: a prospective, controlled clinical trial. *Res. Opin. Anesth. Intensive Care.* 2019; 6: 119–122. DOI: 10.4103/roaic.roaic_104_17.
8. Зиганшина Л.Е., Магсумова Д.Р., Кучаева А.В. и др. АТC/DDD; классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. *Качественная клин. практика.* 2004; (1): 28–33. [Ziganshina L.E., Magsumova D.R., Kuchayeva A.V. et al. ATC/DDD; Classification system in pharmacoepidemiological studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2004; (1): 28–33. (In Russ.)]
9. Справочник-путеводитель практикующего врача. *Лекарственные средства.* Под ред. Р.В. Петрова, Л.Е. Зиганшиной. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2003; 800 с. [*Spravochnik-putevoditel' praktikuyushchego vracha. Lekarsvennyye sredstva.* (Handbook-guide of the practitioner. Medicines.) Ed. by R.V. Petrov, L.E. Ziganshina. M.: GEOTAR-MED. 2003; 800 p. (In Russ.)].
10. Kerai S., Saxena K.N., Taneja B. Post-caesarean analgesia: What is new? *Indian J. Anaesth.* 2017; 61 (3): 200–214. DOI: 10.4103/ija.ija_313_16.
11. Buhagiar L., Cassar O.A., Brincat M.P. et al. Predictors of post-caesarean section pain and analgesic consumption. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2011; 27 (2): 185–191. DOI: 10.4103/0970-9185.81822.
12. Huang C.H., Hsieh Y.-J., Wei K.-H. et al. A comparison of spinal and epidural anesthesia for cesarean section following epidural labor analgesia: a retrospective cohort study. *Acta. Anaesthesiol. Taiwanica.* 2015; 53 (1): 7–11. DOI: 10.1016/j.aat.2015.01.003.
13. Villar J., Valladares E., Wojdyla D. et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: The 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet.* 2006; 367: 1819–1829. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68704-7.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). *Caesarean Section. NICE Clinical Guideline.* The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, London. <http://guidance.nice.org.uk/CG132/Guidance/pdf/English> (access date: 10.01.2020).
15. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology.* 2016; 124 (2): 270–300. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000935.
16. Российские клинические рекомендации. *Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода.* М. 2014. №15-4/10/2/-3190. <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf> (дата обращения: 15.01.2020). [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. *Kesarevo sechenie. Pokazaniya, metody obezbolivaniya, khirurgicheskaya tekhnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posleoperatsionnogo perioda.* (Russian clinical recommendations. Caesarean section. Indications, pain relief methods, surgical technique, antibiotic prophylaxis, postoperative period management.) М. 2014. №15-4/10/2/-3190. <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf> (access date: 15.01.2020). (In Russ.)].
17. Российские клинические рекомендации. *Анестезия при операции кесарева сечения.* М. 2018. №15-4/10/2/-7863. <https://ppt.ru/docs/pismo/minzdrav/n-15-4-10-2-7863-213492> (дата обращения: 15.01.2020). [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. *Anesteziya pri operatsii kesareva secheniya.* (Russian clinical recommendations. Anesthesia during caesarean section surgery.) М. 2018. №15-4/10/2/-7863. <https://ppt.ru/docs/pismo/minzdrav/n-15-4-10-2-7863-213492> (access date: 15.01.2020). (In Russ.)].

Герпетическая экзема Капоши у ребёнка первого года жизни

Хахим Муратович Вахитов¹, Алина Гусмановна Махмутова^{1*},
Лилия Масгутовна Зиятдинова², Михаил Сергеевич Поспелов²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Детская республиканская клиническая больница,
г. Казань, Россия

Реферат

В представленной статье описаны современные сведения об этиологии и патогенезе развития герпетической экземы. Авторами освещены новые подходы к диагностике и терапии экземы Капоши у детей раннего возраста. Описаны результаты собственных наблюдений за ребёнком первого года жизни с герпетической экземой Капоши, а также опыт применения аппликационно-сорбционной терапии в лечении данного заболевания. Отмечена высокая эффективность применения аппликационно-сорбционной терапии при сочетанных инфекционно-аллергических поражениях кожи у детей. Представленный клинический случай позволил оценить всю сложность дифференциально-диагностических подходов в верификации герпетической экземы. Для широкого круга педиатров и хирургов описаны алгоритмы диагностики и лечебной тактики в случае герпетической экземы Капоши.

Ключевые слова: дети, герпетическая экзема, экзема Капоши, диагностика, лечение.

Для цитирования: Вахитов Х.М., Махмутова А.Г., Зиятдинова Л.М., Поспелов М.С. Герпетическая экзема Капоши у ребёнка первого года жизни. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 426–430. DOI: 10.17816/KMJ2020-426.

Eczema herpeticum in a child in the first year of life: a clinical case report

H.M. Vahitov¹, A.G. Makhmutova¹, L.M. Ziyatdinova², M.S. Pospelov²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Clinical Hospital of the Health Ministry of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Abstract

This article describes up-to-date information about aetiology and pathogenesis of course of herpetic eczema. The authors highlighted new approaches to diagnosis and therapy of Kaposi varicelliform eruption in children of early age. It was described the results of own observations of the child in the first year of life with Kaposi varicelliform eruption and experience of application-sorption therapy in the treatment of this disease. The high efficiency of application-sorption therapy in skin lesions caused by combination of infection and allergy in children was noted. The clinical case examined allowed to assess the full complexity of differential diagnostic approaches in verification of eczema herpeticum. For a wide range of paediatricians and surgeons, algorithms for diagnosis and therapeutic tactics were described in the case of Kaposi varicelliform eruption.

Keywords: eczema herpeticum, Kaposi varicelliform eruption, children, diagnostic, therapy.

For citation: Vahitov H.M., Makhmutova A.G., Ziyatdinova L.M., Pospelov M.S. Eczema herpeticum in a child in the first year of life: a clinical case report. *Kazan medical journal.* 2020; 101 (3): 426–430. DOI: 10.17816/KMJ2020-426.

В структуре общей заболеваемости неуклонно возрастает частота поражения кожи у детей различного возраста [1, 2]. Среди болезней аллергические и инфекционные встречаются наиболее часто. В ряде случаев формируются

комбинированные поражения кожных покровов, которые значительно затрудняют лечебную тактику и ухудшают прогноз [3]. Одним из таких состояний бывает герпетическая экзема Капоши.

Герпетиформная экзема Капоши (герпетическая экзема) — потенциально опасное состояние, возникающее при присоединении герпетической инфекции к atopическим поражениям кожи, которое во многих случаях приводит к тяжёлым осложнениям и летальному исходу [4].

Наиболее часто герпетическая экзема развивается у детей в возрасте от 0 до 2 лет [5], страдающих atopическим дерматитом, распространённость которого в популяции достаточно высока и варьирует от 10 до 30% [6], что позволяет предполагать значительный риск развития его осложнений. По сведениям литературных источников, в настоящее время смертность от данного заболевания составляет около 8–10% [7].

Среди этиологических факторов наиболее частой причиной возникновения герпетической экземы становится вирус простого герпеса [8, 9]. Различают вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов [7]. Вирус 1-го типа чаще вызывает поражение назолабиальной области, 2-го типа — генитальный герпес у новорождённых, а сочетание обоих возбудителей чаще приводит к развитию генерализованных форм болезни с поражением различных органов и систем.

Выделяют две формы заболевания: первичную и рецидивирующую, которые по клиническим проявлениям отличаются друг от друга.

Первичная форма заболевания дебютирует остро, с короткого продромального периода в течение 1–3 дней с резким ухудшением общего состояния и повышением температуры тела до фебрильных цифр. Далее в течение 6–12 ч последовательно появляются многочисленные папуло-везикулы, везикулы с серозным, серозно-геморрагическим содержимым и пустулы, локализующиеся на лице, шее, верхней половине туловища, конечностях, занимая обширные участки кожного покрова. В большинстве случаев в центре элементов определяется патогномоничное для данного заболевания пупкообразное западение [10]. Элементы быстро сливаются, подсыхают, образуя сплошную корку, которая часто сопровождается шелушением кожи. Увеличены и болезненны регионарные лимфатические узлы. При данной форме длительность лихорадки на фоне выраженных симптомов интоксикации, как правило, составляет 8–10 дней. Описанное выше тяжёлое течение заболевания в 30–40% случаев может привести к летальному исходу [8].

Рецидивирующая герпетическая экзема в подавляющем большинстве случаев встречается у детей старшего возраста, подростков, а также взрослых и обычно протекает с не-

значительными общими симптомами. В большинстве случаев высыпания представлены папуло-везикулами и везикулами с серозным содержимым, сгруппированными между собой. В отличие от первичной формы элементы меньшего диаметра, а пупковидное вдавление в их центре может отсутствовать [8]. Высыпания чаще всего симметричные, локализуются в местах локтевого и коленного сгибов, на груди, лице. Учитывая неярко выраженный интоксикационный синдром, умеренную лихорадку, характер кожных проявлений, врачи-педиатры часто расценивают данное состояние как иную патологию, что приводит к неверному назначению этиотропной и патогенетической терапии.

Для обсуждения тактики ведения и верификации диагноза представим результаты собственного наблюдения за ребёнком 6 мес, проходившим лечение на базе изоляционно-диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы г. Казани.

Из анамнеза известно, что кожные проявления, сопровождающиеся зудом, беспокоят ребёнка с 1,5-месячного возраста. В дальнейшем пациент дважды проходил стационарное лечение по месту жительства с диагнозом «atопический дерматит, диффузный, младенческая форма, стадия обострения». Терапия включала метилпреднизолон, хлоропирамин. На фоне проведённого лечения возникала положительная динамика кожного синдрома, и в состоянии клинической ремиссии ребёнка выписывали домой. Из перенесённых заболеваний следует отметить острый правосторонний гнойный отит.

Также известен отягощённый наследственный анамнез со стороны ближайших родственников. У отца — бронхиальная астма тяжёлого течения, atopический дерматит с диффузным характером поражения кожи и выраженной экссудацией в детстве, у старшего брата — atopический дерматит с ограниченными участками поражения кожи и редкими обострениями.

Из истории жизни известно, что данный ребёнок родился от 2-й беременности, 2-х родов на сроке 38 нед путём кесарева сечения. Беременность протекала на фоне течения хронической герпетической инфекции у матери. Масса тела при рождении 3340 г, рост 52 см.

Настоящий эпизод дебютировал в 6-месячном возрасте с повышения температуры тела до 38 °С, обильных высыпаний на коже, сопровождающихся зудом. Объективно было выявлено тяжёлое состояние пациента за счёт кожного и интоксикационного синдромов. Физическое и нервно-психическое развитие

на момент осмотра у ребёнка соответствовало возрастной норме.

При осмотре кожные покровы сухие, гиперемированные, с папулёзно-пустулёзными элементами, подсыхающими корками, мокнутием. Наиболее выраженные поражения локализованы на волосистой части головы, коже лица, в пояснично-крестцовой и ягодичной областях, на предплечьях, кистях рук (рис. 1), тыльной поверхности стоп. При исследовании костно-мышечной, дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем патологии не выявлено. Физиологические отправления не нарушены.

На основании данных анамнеза и клинического осмотра был выставлен предварительный диагноз: «Атопический дерматит, младенческая форма, распространённый, тяжёлой степени, период обострения». В связи с выраженностью поражения кожи нельзя было исключить возможность присоединения вторичной бактериальной инфекции. Исходя из этого, пациенту была назначена следующая терапия: преднизолон 10 мг 2 раза в день парентерально, хлоропирамин 0,3 мл 1 раз в день парентерально. Местное лечение включало использование мази бетаметазон с гариацином 1 раз в день, фукорцин 1 раз в день. Светолечение. Пациент находился на смешанном вскармливании: грудное молоко + смесь с повышенным содержанием аминокислот.

Для верификации диагноза проведён следующий комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования.

Клинический анализ крови: лейкоциты $12,52 \times 10^9$ г/л, гемоглобин 109 г/л.

Общий анализ мочи: без патологии.

Анализ кала: слизь ++.

В биохимическом анализе крови: глюкоза 5,27 ммоль/л.

Полимеразная цепная реакция на герпесвирусные инфекции: обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, ДНК цитомегаловируса.

Иммунограмма: иммуноглобулин (Ig) класса E 115 МЕ/мл.

Бактериологическое исследование кала на сальмонеллёз, энтеропатогенные кишечные палочки, бактерии тифопаратифозной и дизентерийной групп — патогенов не обнаружено.

Серологическое исследование крови на *anti-treponema pallidum* IgG+IgM — отрицательно.

Посев с кожи на микрофлору: выделены *S. aureus* 10^3 , *S. pyogenes* 10^4 .

Аллергологическое исследование: выявлен очень высокий уровень IgE к сое, эпидермису кошки, высокий уровень к лесному ореху, сред-



Рис. 1. Проявление герпетиформной экземы Капоши на тыльной поверхности кисти

ний уровень к моркови, низкий уровень к эпидермису лошади.

Ультразвуковое исследование гепатолениальной системы: без патологии.

Прокальцитонин: 0,092 нг/мл.

Проведены консультации следующих узких специалистов.

1. Консультирован неврологом: на основании данных осмотра, клинико-лабораторных методов исследования диагноз менингит исключён.

2. Осмотр иммунологом: рекомендовано исследование иммунного статуса.

Иммунный статус: снижение количества CD3-клеток, недостаточность клеточного звена за счёт CD3/CD4-компонента, гуморальный статус в норме.

Полученные лабораторные и инструментальные данные подтвердили высокую сенсбилизацию ребёнка к различным антигенам, а также наличие в организме герпетической инфекции, в связи с чем дополнительно была назначена противовирусная терапия ацикловиром в дозе 125 мг 3 раза в день внутривенно и смена аминокислотной искусственной смеси на гипоаллергенную.

Однако на фоне проводимого лечения положительная динамика кожного синдрома отсутствовала, а в клиническом анализе крови нарастал лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, снизился уровень гемоглобина (анемия средней степени тяжести). Возникло подозрение на присоединение вторичной бактериальной инфекции, в связи с чем была проведена коррекция лечебной тактики с дополнительным назначением системного антибактериального препарата амикацина в возрастной дозе, а также местно бацитрацин с неомицином. В дальнейшем базовый антибиотик дважды меняли. Отсутствие положительной динамики в ответ на антибактериальную терапию в целом позволило трактовать кожный синдром как проявление чисто герпетической инфекции.



Рис. 2. Динамика кожного синдрома на фоне использования аппликационно-сорбционной методики

Наряду с этим ребёнок также получал и описанную выше схему противовирусной терапии, назначение которой также положительно не отразилось на динамике кожного синдрома. В связи с этим единственным возможным резервом оставалась смена тактики местного воздействия на поражённые участки.

После проведённой детскими хирургами консультации было предложено использовать в качестве терапии кожного синдрома ранозаживляющие мазевые повязки на основе перуанского бальзама и местной аппликационно-сорбционной терапии на основе модифицированной хлопковой целлюлозы. Последний способ использовали по мере необходимости, исходя из выраженности клинических симптомов, но не реже 2 раз в сутки в течение 8 дней. Сорбент наносили тонким слоем на поражённый участок кожи.

Положительный эффект от данного подхода был получен уже на 1-е сутки использования: на лице образовались оформленные корочки, которые предохраняли кожу от повреждений и повторных мокнутий, также, по словам мамы, заметно уменьшились зуд и беспокойство ребёнка. Ко 2–3-му дню на площади всей поражённой поверхности кожи отмечено уменьшение отёка, мокнутия, элиминация гнойного отделяемого и формирование корочек. К 7-му дню применения отмечена чёткая тенденция к эпителизации тканей в области очагов поражения (рис. 2) с купированием других клинических симптомов.

Таким образом, представленный клинический случай позволил оценить всю сложность дифференциальной диагностики инфекционно-аллергических поражений кожи у детей. Для широкого круга педиатров и хирургов описаны алгоритмы лечебной тактики в случае герпетиформной экземы Капоши у детей раннего возраста. В изложенном случае неясным остаётся отсутствие положительной динамики кожного синдрома в ответ на проведение

классической схемы терапии сочетанных поражений кожи. Данный факт, на наш взгляд, обусловлен крайне отягощённым аллергологическим, наследственным и акушерским анамнезом, комбинацией герпетических возбудителей и, не исключено, индивидуальными особенностями иммунологического ответа данного пациента.

Участие авторов. Х.М.В. — руководитель работы, А.Г.М. проводила анализ истории болезни, отвечала за своевременный сбор информации о результатах проводимого лечения; Л.М.З. и М.С.П. проводили исследование.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дудникова Э.В., Кобзева Н.Н., Приходская Е.С. и др. Особенности клинического течения атопического дерматита у детей раннего возраста. *Мед. вестн. Юга России*. 2013; (3): 44–47. [Dudnikova E.V., Kobzeva N.N., Prihodskaja E.S. et al. Certain peculiarities of the clinical course of atopic dermatitis in children's early age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2013; (3): 44–47. (In Russ.)] DOI: 10.21886/2219-8075-2013-3-44-47.
2. Стародубов В.И., Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России: проблемы и решения. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2015; 1 (1): 18. [Starodubov V.I., Ulumbekova G.E. Russian healthcare: problems and solutions. *ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VShOUZ*. 2015; 1 (1): 18. (In Russ.)]
3. Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Роль генетических детерминант и нарушений в системном и местном иммунитете в этиологии и патогенезе герпетической экземы (экземы Капоши). *Детские инфекции*. 2016; 15 (3): 42–45. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Chebotareva T.A. The role of genetic determinants and disorders in systemic and local immunity in the etiology and pathogenesis of herpetic eczema (Kaposi's eczema). *Detskie Infektsii*. 2016; 15 (3): 42–45. (In Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-3-42-45.
4. Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Случай герпетической экземы у ребёнка с врождённым ихтиозом и атопическим дерматитом. *Детские инфекции*. 2017; 16 (1): 65–68. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Chebotareva T.A. The case of herpetic eczema in a child with congenital ichthyosis and atopic dermatitis. *Detskie Infektsii*. 2017; 16 (1): 65–68. (In Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-1-65-68.
5. Лесина О.Н., Коннова О.А., Никольская М.В. Инфекционные экзантемы — вопросы клинической диагностики (материал для лекции в рамках повышения квалификации врачей). *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2016; (3): 35–41. [Lesina O.N., Konnova O.A., Nikolskaya M.V. Infectious exanthemas — problems of clinical diagnosis (the material of the lectures within training course for physicians). *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2016; (3): 35–41. (In Russ.)]

6. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2016; 15 (3): 279–294. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A. et al. Atopic dermatitis in children: Current clinical guidelines for diagnosis and therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2016; 15 (3): 279–294. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
7. Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Тебенков А.В., Ермакова М.Н. Клинико-эпидемиологические особенности течения экземы Капоши у детей. *Consil. Med. Педиатрия (прил.)*. 2016; (1): 46–51. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Tebenkov A.V., Ermakova M.N. Clinical and epidemiological features of the course of eczema in children's sarcoma. *Consilium Medicum. Pediatrics (suppl.)*. 2016; (1): 46–51. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2413-8460_2016.1.46-51.
8. Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А., Стадникова А.С., Таганов А.В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих атопическим дерматитом. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2018; 63 (6): 15–22. [Tamrazova O.B., Chebotareva T.A., Stadnikova A.S., Taganov A.V. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopic dermatitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63 (6): 15–22. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-6-15-22.
9. Исаков В.А., Исаков Д.В., Айзсилникс О.В. Перспективы местной терапии больных рецидивирующей герпетической инфекцией. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2017; (1): 51–56. [Isakov V.A., Isakov D.V., Ayzsilnieks O.V. Prospects for the topical therapy in patients with relapsing herpes infection. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2017; (1): 51–56. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2305-3496-2017-00022.
10. Охлопков В.А., Зубарева Е.Ю., Новиков Ю.А. и др. Герпетиформная экзема Капоши как осложнение атопического дерматита. *Клин. дерматол. и венерол.* 2014; 12 (4): 27–29. [Okhlopkov V.A., Zubareva E.Yu., Novikov Yu.A. et al. Kaposi varicelliform eruption as a complication of atopic dermatitis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2014; 12 (4): 27–29. (In Russ.)]

Трудности диагностики красного плоского лишая: как избежать врачебной ошибки

Елена Владимировна Файзуллина^{1*}, Залифа Тахировна Юсупова¹,
Ирина Мансуровна Хисматулина¹, Гульнара Мунеровна Зинатулина²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²ООО «Органик Спа», г. Москва, Россия

Реферат

Представлен клинический случай красного плоского лишая, ошибочно диагностированного как «псориаз» у пациентки пожилого возраста. Случай демонстрирует трудности дифференциации папуло-сквамозных дерматозов, которые испытывают врачи-дерматовенерологи, как ординаторы, так и специалисты со стажем практической работы в клинике кожных болезней. При проведении диагностики таких заболеваний, как псориаз и красный плоский лишай, возникают сложности с сопоставлением клинической симптоматики и гистологического заключения врачей-патоморфологов. Особую трудность представляет такая разновидность красного плоского лишая по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, как L43.8 «Другой красный плоский лишай», пигментная форма поражения. Разработаны клинико-патоморфологические критерии диагностики псориаза и красного плоского лишая.

Ключевые слова: красный плоский лишай, псориаз, папуло-сквамозные дерматозы, дифференциальная диагностика, гистологическое исследование.

Для цитирования: Файзуллина Е.В., Юсупова З.Т., Хисматулина И.М., Зинатулина Г.М. Трудности диагностики красного плоского лишая: как избежать врачебной ошибки. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 431–434. DOI: 10.17816/KMJ2020-431.

Diagnostic difficulties of lichen planus: how to avoid medical error

E.V. Fayzullina¹, Z.T. Yusupova¹, I.M. Khismatulina¹, G.M. Zinatulina²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²ООО “Organic Spa”, Moscow, Russia

Abstract

The article presents a clinical case of lichen planus, misdiagnosed as “psoriasis” in the elderly patient. The case demonstrates difficulties in the differentiation of papulosquamous disorder experienced by dermatovenereologists, both dermatology residents and specialists with practical experience in the clinic of skin conditions. There are difficult to compare the clinical symptoms and histological conclusion of pathologists when diagnosing psoriasis and lichen planus. A variety of lichen planus according to 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, L43.8 “Other lichen planus”, a pigmented form presents a particular difficulty. Clinical and pathomorphological criteria for the diagnosis of psoriasis and lichen planus have been developed.

Keywords: lichen planus, psoriasis, papulosquamous disorder, differential diagnosis, histological examination.

For citation: Fayzullina E.V., Yusupova Z.T., Khismatulina I.M., Zinatulina G.M. Diagnostic difficulties of lichen planus: how to avoid medical error. *Kazan medical journal.* 2020; 101 (3): 431–434. DOI: 10.17816/KMJ2020-431.

Красный плоский лишай — хроническое заболевание кожи, особенностью которого бывает появление эпидермо-дермальных папул, расположенных преимущественно на сгибательных поверхностях верхних конечностей, передней

поверхности голеней, а также слизистой оболочке полости рта и красной кайме губ, которые сопровождаются зудом различной интенсивности [1]. Исследования многих авторов указывают на то обстоятельство, что в настоящее время

красный плоский лишай рассматривают как мультифакториальное заболевание, в развитии которого участвуют наследственные, нейроэндокринные, неврогенные, инфекционные, токсико-аллергические и иммунные факторы [2]. В общей структуре дерматологической заболеваемости, по данным ряда авторов [3,4], красный плоский лишай составляет до 2,5%, а его распознавание часто вызывает серьёзные затруднения [3]. Диагностические ошибки обусловлены, в первую очередь, огромным разнообразием клинических проявлений папуло-сквамозного дерматоза *Lichen ruber planus*, которые встречаются в практике врачей-дерматовенерологов.

Методически перед постановкой диагноза следует провести, как минимум, сравнительную оценку клинической картины красного плоского лишая и псориаза.

При псориазе первичным морфологическим элементом бывает эпидермо-дермальная папула розово-красного цвета, покрытая серебристо-белыми чешуйками, при поскабливании которой обнаруживают положительную псориагическую триаду [5–7]. Отмечают увеличение толщины кожи и раннее удлинение эпидермальных выростов, расширение и раннюю извилистость кровеносных сосудов, а также повышенное количество мононуклеарных клеток в верхней части дермы, причём многие из них расположены вокруг сосудов [4].

Для красного плоского лишая к наиболее характерным клиническим особенностям следует отнести папуло-сквамозные высыпания синюшно-красного цвета с «пупковидным» вдавлением в центре, «сеткой Уикхема» при смазывании папул маслами [8]. Важную роль в возникновение красного плоского лишая играет клеточный иммунитет. В элементах сыпи обнаруживают Т-клетки с преобладанием CD4⁺, CD8⁺ и CD45RO (клетки памяти), которые экспрессируют Т-клеточные рецепторы $\alpha\beta$ (TCR) и в меньшей степени рецепторы $\gamma\delta$ [9]. Активированные лимфоциты с помощью хелперных субпопуляции (Th1 и Th2) и цитотоксических супрессорных клеток выделяют растворимые медиаторы (цитокины и хемокины), такие как интерлейкины-2, -4 и -10, интерферон γ , фактор некроза опухоли α и трансформирующий фактор роста β_1 , которые привлекают лимфоциты и регулируют их биологическую активность в пределах эпителия.

Под влиянием сложных нейрогуморальных и иммунологических взаимодействий происходит повреждение базальных клеток эпидермиса по механизму гиперчувствительности замедленного типа. Более того, интерферон γ уси-



Рис. 1. Пациентка С. 59 лет. Красный плоский лишай, до начала лечения

вает экспрессию базальными кератиноцитами молекул внутриклеточной адгезии-1, клеток Лангерганса и других дендритных клеток — макрофагов. В длительно существующих очагах формируется цитотоксический иммунный процесс, вызывающий активацию каспаз, что приводит к апоптозу кератиноцитов базального слоя эпидермиса [10].

Диагностический интерес представляет наблюдаемый нами клинический случай красного плоского лишая у пациентки пожилого возраста.

Пациентка С. 59 лет обратилась с жалобами на высыпания на коже предплечий, туловища и нижних конечностей в ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер МЗ РТ» (РККВД) 11.03.2019. Считает себя больной в течение 7 мес, когда впервые заметила высыпания на поверхности вышеуказанных областей туловища и конечностей (рис. 1).

Неоднократно в течение полугода обращалась в различные медицинские центры, в которых врачи-дерматовенерологи рассматривали клинические проявления дерматоза как «аллергические», с назначением глюкокортикоидных мазей и антигистаминных препаратов непродолжительными курсами и без эффекта. Начало заболевания пациентка С. связывает с психоэмоциональным стрессом, возникшим на работе. Беспокоят умеренный зуд, эстетические недостатки в виде появившейся пигментации на открытых участках тела. Находилась на стационарном лечении в РККВД с 19.03.2019 по 05.04.2019, где был поставлен диагноз: «Генерализованный псориазоформный пустулёз» — исключительно на основании гистологического исследования от 26.03.2019 (рис. 2).

Не проведена сравнительная оценка клинико-гистологического соответствия: диагноза «генерализованный псориазоформный пустулёз» не существует. Пациентке проведено базисное неспецифическое лечение: антигистаминные препараты, дезинтоксикационные

Таблица 1. Общий анализ крови пациентки С. 59 лет

Дата	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Цветной показатель	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Базофилы, %	Эозинофилы, %	Палочко-ядерные, %	Сегментно-ядерные, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/ч
22.03.2019	3,90	115	0,88	5,23	0	0	4	69	24	3	230	38
02.04.2019	3,99	121	0,9	4,97	0	0	1	69	24	5	201	20

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Таблица 2. Общий анализ мочи пациентки С. 59 лет

Дата	Удельный вес	Цвет	Прозрачность	Реакция	Белок	Глюкоза	Лейкоциты	Эритроциты
22.03.2019	1015	соломенно-жёлтая	прозрачная	pH >4	отрицательно	отрицательно	единичные	отрицательно
02.04.2019	1015	соломенно-жёлтая	прозрачная	pH >4	отрицательно	отрицательно	единичные	отрицательно

Таблица 3. Клинико-патоморфологическая диагностика псориаза и красного плоского лишая

Характеристика	Псориаз	Красный плоский лишай
Клиническая	Эпидермо-дермальная папула или бляшка розово-красного цвета, покрытая серебристо-белыми чешуйками. Триада Ауспица положительная	Папуло-сквамозные высыпания синюшно-красного цвета с пупковидным вдавлением в центре и характерной «сеткой Уикхема»
Гистологическая	Акантоз и папилломатоз, удлинение кожных сосочков, расширенные поверхностные кровеносные сосуды, гиперпаракератоз и гиперортокератоз	Акантоз, гипергранулёз, гиперкератоз, субэпидермальный полосовидный лимфоцитарный инфильтрат

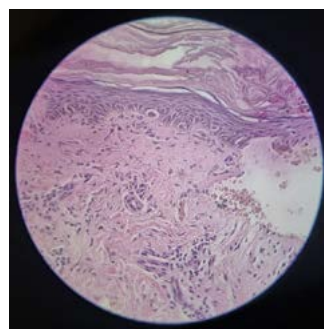


Рис. 2. Гистопатология пациентки С. 59 лет.



Рис. 3. Пациентка С. 59 лет. Красный плоский лишай, после лечения

медикаменты, витаминотерапия, топические глюкокортикоиды. Лечение принесло временное улучшение, однако через 14 дней после окончания курса лечения в условиях круглосуточного стационара пациентка заметила появление новых папул вокруг ранее существовавших первичных элементов.

Наследственность неотягощена. Вредных привычек не имеет. Объективно: кожный процесс носит диссеминированный характер, представлен в виде множественных бурых пятен с чёткими границами, сливающихся в диффузные очаги. При этом на коже внутренних поверхностей предплечий обнаружены монотипные красно-розовые с сиреневато-фиолетовым оттенком полигональные папулы с пупковидным вдавлением в центре и характерной группировкой с образованием бляшек. Диагноз: «Красный плоский лишай, пигментная форма». Общий анализ крови и общий анализ мочи на период 22.03.2019–02.04.2019 представлены в табл. 1 и 2.

Проведено следующее лечение: преднизолон 12 мг/сут 6 нед, гидроксихлорохин 250 мг 1 раз в сутки 14 дней с последующим уменьшением дозы в 2 раза в течение 4 нед. Наружно: крем мометазона фуроата 0,1% 2 раза в сутки 10 дней тонким слоем на очаги поражения. Побочных эффектов от проводимой терапии не было. После проведённого лечения на месте

первичных элементов (папул) визуализировались гиперпигментированные пятна диаметром от 0,4 до 1,0 см (рис. 3). Далее жалобы на зуд пациентка С. не предъявляла, а через 3 мес после проведённого лечения отмечена стойкая ремиссия с сохранением гиперпигментации.

В гистологическом описании от 26.03.2019, данном врачами-патоморфологами по гистологическому препарату пациентки С. 59 лет, присутствует следующее заключение: «Гиперкератоз и атрофия эпидермиса с сохранением гранулярного слоя; под эпидермисом пузырьки с примесью крови, в сосочковом слое дермы лимфоцитарный умеренный периваскулит». Для псориаза характерны повышенная частота дискератотических кератиноцитов, увеличение мононуклеарного дермального инфильтрата и паракератоза. Для патогистологической картины пигментной формы красного плоского лишая характерны атрофия эпидермиса, вакуольное повреждение клеток базального слоя со скудным лимфогистиоцитарным лихеноидным инфильтратом. В гистологическом препарате, окрашенном гематоксилином и эозином, при увеличении 10×0,20 отмечены гиперкератоз с неравномерным гипергранулёзом, акантоз, вакуолярная дистрофия клеток базального слоя эпидермиса, диффузный полосовидный инфильтрат в верхнем отделе дермы, что соответствует клиническому диагнозу «красный плоский лишай».

Критерии клинико-патоморфологической диагностики псориаза и красного плоского лишая представлены в табл. 3.

ВЫВОД

Представленный клинический случай демонстрирует трудности дифференциальной диагностики красного плоского лишая с псориазом, которые испытывают врачи-дерматовенерологи, как ординаторы, так и специалисты со стажем практической работы в клинике кожных болезней.

Участие авторов. Е.В.Ф. — наблюдение за пациенткой, написание статьи, редактирование; И.М.Х. — написание статьи, редактирование; З.Т.Ю. — анализ литературных источников, разбор гистологических исследований, наблюдение за па-

циенткой; Г.М.З. — работа в базе данных Scopus, подбор материалов литературных источников.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бишарова А.С. Красный плоский лишай. *Лечащий врач*. 2012; (5): 44–47. [Bisharova A.S. Lichen planus. *Lechashhiy vrach*. 2012; (5): 44–47. (In Russ.)]
2. Хайретдинова К.Ф., Юсупова Л.А. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая. *Лечащий врач*. 2015; (7): 61–65. [Hayretdinova K.F., Yusupova L.A. A modern look at the problem of lichen planus. *Lechashhiy vrach*. 2015; (7): 61–65. (In Russ.)]
3. Михеев Г.Н., Красносельских Т.В., Ястребов В.В., Григорян А.Е. Редкая форма поражения ладоней и подошв при красном плоском лишае. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2014; (6): 136–143. [Mikheyev G.N., Krasnoselskikh T.V., Yastrebov V.V., Grigorian A.E. A rare presentation of palmoplantar lichen planus. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014; (6): 136–143. (In Russ.)] DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-6-136-143.
4. Boyd A.S., Neldner K.H. Lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 25 (4): 593–619. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70241-s.
5. Ragas A., Ackerman A.B. Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. *Am. J. Dermatopathol.* 1979; 1 (3): 199–214. DOI: 10.1097/00000372-197900130-00002.
6. Gaspari A.A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 67–80. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.10.057.
7. Опруженкова Е.П., Сидоренко О.А. Особенности развития и течения псориаза 2 типа у женщин в постменопаузе. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2016; (3): 72. [Opruzhenkova E.P., Sidorenko O.A. Features of development and course of psoriasis type 2 in postmenopausal women. *Modern problems of science and education*. 2016; (3): 72. (In Russ.)]
8. Тлиш М.М., Каде А.Х., Сычёва Н.Л., Осмоловская П.С. Способ лечения красного плоского лишая. Патент на изобретение РФ №2627456. Бюлл. от 08.08.2017. [Tlish M.M., Kade A.H., Sycheva N.L., Osmolovskaja P.S. A method for the treatment of lichen ruber planus. Patent for invention RF №2627456. Issued at 08.08.2017. (In Russ.)]
9. De Moura C.J.C., Cardozo Pereira A.L., Cabral M.G. et al. Oral lichen planus part I: epidemiology, clinics, etiology, immunopathogeny, and diagnosis. *Skinmed.* 2003; 2 (6): 342–349. DOI: 10.1111/j.1540-9740.2003.02038.x.
10. Mehregan D.A., Van Hale H.M., Muller S.A. et al. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 27 (6): 935–942. DOI: 10.1016/0190-9622(92)70290-v.

Факторы риска рецидива язвенного кровотечения

Максим Владимирович Валеев^{1,2*}, Шамиль Вилевич Тимербулатов¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

²Белорецкая центральная районная клиническая больница,
г. Белорецк, Россия

Реферат

Цель. Проанализировать результаты лечения пациентов с язвенными кровотечениями, выявить основные факторы риска рецидива язвенного кровотечения.

Методы. Проведён ретроспективный анализ результатов лечения 240 пациентов с острыми гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии, находившихся на стационарном лечении в Белорецкой центральной районной клинической больнице с 2008 по 2018 гг. Пациенты разделены на группы: первая группа — 52 пациента, у которых произошёл рецидив кровотечения, вторая группа — 188 пациентов, у которых рецидива не было.

Результаты. Рецидив язвенного кровотечения зарегистрирован в 21,7% случаев. Оперативная активность составила 22,9%, летальность — 6,3%. Исходя из полученных данных, рецидив кровотечения следует признать фактором риска летального исхода (отношение шансов 68,9; 95% доверительный интервал 8,8–539,7; $p < 0,001$). Оперативное лечение, предпринимаемое на фоне рецидива, имеет неудовлетворительные результаты (послеоперационная летальность в первой группе составила 26,8%, во второй группе летальных исходов не было). Факторы риска наступления рецидива кровотечения включают локализацию язвы по малой кривизне желудка (отношение шансов 2,37; 95% доверительный интервал 1,18–4,74) и задней стенке двенадцатиперстной кишки (отношение шансов 3,84; 95% доверительный интервал 1,69–8,73), а также уровень кровотечения Forrest 2A (отношение шансов 2,67; 95% доверительный интервал 1,55–6,48). Эндотипы Forrest 2C и 3 снижают риск наступления рецидива (отношение шансов 0,24; 95% доверительный интервал 0,10–0,56). Выявлена статистически значимая связь рецидива язвенного кровотечения и сниженного уровня общего белка и эритроцитов крови и повышенного содержания мочевины, а также шокового индекса.

Вывод. Рецидив язвенного кровотечения является тяжёлым осложнением, значительно увеличивающим летальность, а прогнозирование риска рецидива служит одним из возможных инструментов, способных улучшить результаты лечения и снизить летальность.

Ключевые слова: гастродуоденальные кровотечения, язвенные кровотечения, рецидив кровотечения.

Для цитирования: Валеев М.В., Тимербулатов Ш.В. Факторы риска рецидива язвенного кровотечения. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 435–440. DOI: 10.17816/KMJ2020-435.

Risk factors for rebleeding in patients with peptic ulcer bleeding

M.V. Valeev^{1,2}, Sh.V. Timerbulatov¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Beloretsk Central District Hospital, Beloretsk, Russia

Abstract

Aim. To analyze the results of treatment of patients with ulcerative bleeding, to identify the main risk factors for rebleeding in patients with peptic ulcer bleeding.

Methods. A retrospective analysis of the treatment results of 240 patients with acute peptic ulcer bleeding who were hospitalized in the Beloretsk Central District Hospital from 2008 to 2018 was carried out. Patients were divided into two groups: group 1 — 52 patients with rebleeding, group 2 — 188 patients in whom rebleeding did not occur.

Results. Rebleeding in patients with peptic ulcer was observed in 21.7% of cases. The surgical rate was 22.9% and

mortality 6.3%. Based on the obtained data, rebleeding should recognize as a risk factor for death [odds ratio (OR) 68.9; 95% confidence interval (CI) 8.8 to 539.7; $p < 0.001$]. Surgical treatment for rebleeding had unsatisfactory results (postoperative mortality in group 1 — 26.8%, in group 2 — 0). Risk factors for rebleeding in peptic ulcer bleeding include localization of the ulcer on the lesser curvature of the stomach (OR=2.37; 95% CI=1.18 to 4.74) and the posterior wall of the duodenum (OR=3.84; 95% CI=1.69 to 8.73), as well as Forrest type IIA ulcer (OR=2.67; 95% CI=1.55 to 6.48). Forrest IIc and III ulcers reduce the risk of rebleeding (OR=0.24; 95% CI=0.10 to 0.56). It was found that a shock index, a decreased level of total protein and red blood cells, and an increasing level of urea have a statistically significant relationship with rebleeding in peptic ulcer bleeding.

Conclusion. Rebleeding in patients with peptic ulcer is a serious complication of the disease that significantly increases mortality, and predicting the risk of rebleeding is one of the possible tools that can improve treatment outcomes and reduce mortality.

Keywords: upper gastrointestinal bleeding, the peptic ulcer bleeding, rebleeding.

For citation: Valeev M.V., Timerbulatov Sh.V. Risk factors for rebleeding in patients with peptic ulcer bleeding. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 435–440. DOI: 10.17816/KMJ2020-435.

Актуальность. Острые гастродуоденальные кровотечения — актуальная проблема в неотложной хирургии. Заболеваемость в мире остаётся стабильной и, по наблюдениям разных авторов, составляет 90–108 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. Летальность также остаётся на высоком уровне — 3–14% в зависимости от источника кровотечения [3–6].

Среди неварикозных кровотечений наиболее частой причиной бывают язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, составляя 28–59% наблюдений [7, 8]. Летальность при язвенных кровотечениях составляет около 6% [9, 10]. По мнению исследователей, основные причины летального исхода — рецидив кровотечения (РК), пожилой возраст пациента, тяжёлая сопутствующая патология [11]. РК — тяжёлое осложнение заболевания, значительно увеличивающее летальность [12, 13]. При язвенных кровотечениях РК возникает в 12,4–17,3% случаев [14, 15].

Раннее выявление пациентов с высоким риском РК позволит своевременно провести адекватное лечение, предупредив развитие осложнений, что в итоге позволит улучшить результаты лечения и снизить летальность. На сегодняшний день стратификация риска РК для пациентов с острыми гастродуоденальными кровотечениями рекомендована Российским обществом хирургов [16] и Европейским сообществом гастроинтестинальной эндоскопии [17]. В то же время проблема остаётся до конца не решённой, так как существующие на сегодняшний день прогностические системы демонстрируют невысокие показатели чувствительности и специфичности, а также они не столь популярны среди практикующих хирургов [18].

Цель исследования — проанализировать результаты лечения пациентов с язвенными кровотечениями, госпитализированных в хирургическое отделение Белорецкой централь-

ной районной больницы в период с 2008 по 2018 гг. Выявить основные факторы риска рецидива язвенного кровотечения.

Материал и методы исследования. В качестве материала для исследования использованы результаты лечения 240 пациентов с язвенными кровотечениями, находившихся на стационарном лечении в Белорецкой центральной районной больнице. По нашим наблюдениям, в структуре неварикозных кровотечений язвенные занимают первое место и составляют 50,8%. В исследование включены пациенты, имевшие клинические проявления желудочно-кишечного кровотечения и эндоскопическую верификацию, подтверждающую наличие язвы как источника кровотечения.

По нашим данным, мужчины болеют несколько чаще, чем женщины, в соотношении 1:3. Половина наблюдений приходится на возрастную группу от 41 до 60 лет. При анализе анамнеза удалось выяснить, что употребляли алкоголь накануне заболевания 55 (22,9%) пациентов, язвенная болезнь в прошлом была у 81 (33,8%) пациента. У 40 (16,7%) человек язвенные кровотечения были спровоцированы приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов или антикоагулянтов. Обращает на себя внимание поздняя обращаемость — 48% пациентов обратились за медицинской помощью более чем через 24 ч от момента начала заболевания. По нашим наблюдениям, наиболее постоянным симптомом при язвенном кровотечении бывает мелена — у 187 (77,9%) пациентов удалось выявить дегтеобразный стул при пальцевом ректальном исследовании, выполненном в приёмном отделении. Рвота свежей или изменённой кровью встречалась несколько реже — 118 (49,2%) наблюдений.

В ближайшие часы от момента поступления всем пациентам выполнена диагностическая

гастроскопия. У 213 (88,8%) больных удалось выявить источник кровотечения при первом осмотре. В остальных случаях потребовалось повторное исследование после подготовки. По локализации кровоточащей язвы распределение было следующим:

- 1) язва желудка — 139 (57,9%);
- 2) язва двенадцатиперстной кишки — 86 (35,8%);
- 3) сочетание кровоточащей язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — 7 (2,9%);
- 4) язва оперированного желудка — 8 (3,3%).

Для того чтобы выяснить, каким образом рецидив язвенного кровотечения влияет на исход заболевания, а также выявить возможные предикторы РК, пациенты были разделены на две группы. В первую группу включены 52 пациента, у которых случился РК, во вторую группу вошли 188 пациентов, у которых РК не произошло. Средний возраст первой группы 54,9±2,6 года, второй группы — 54,2±1,2 года.

В качестве возможных факторов риска РК выделены следующие критерии:

1) клинические — возраст, пол, наличие рвоты свежей или изменённой кровью, наличие мелены, язвенный и алкогольный анамнез, применявшийся антисекреторный препарат (ингибитор протонной помпы или H₂-блокатор), частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, шоковый индекс;

2) эндоскопические — локализация язвы, тип гемостаза по Forrest, тип язвы (острая или хроническая);

3) лабораторные — количество эритроцитов, мочевины и общего белка при поступлении.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик IBM Corporation). Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Средние значения переменных независимых групп сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерия Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Номинальные данные сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Показатель отношения шансов (ОШ) использовали в качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных величин. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Рецидив язвенного кровотечения — нередкое осложнение заболевания, по нашим наблюдениям частота достигает 21,7%. Говоря о РК как об осложнении, мы считаем его

Таблица 1. Показатели летальности и оперативной активности в группах

Показатель	Первая группа (рецидив произошёл)	Вторая группа (рецидива не было)
Количество, абс.	52	188
Летальность	14 (26,9%)	1 (0,5%)
Прооперированы	41 (78,8%)	14 (7,4%)
Послеоперационная летальность	11 (26,8%)	0 (0%)

одним из факторов риска развития летального исхода при язвенном кровотечении. В табл. 1 представлены показатели летальности и оперативной активности в исследуемых группах.

За анализируемый период летальный исход произошёл у 15 пациентов, летальность составила 6,3%. Обращает на себя внимание значительная разница показателя в группах сравнения. В исследуемой совокупности риск наступления летального исхода после РК возрастает в 68,9 раза [ОШ=68,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 8,8–539,7; $p < 0,001$].

Показаниями для оперативного лечения были следующие:

- 1) продолжающееся кровотечение;
- 2) рецидив язвенного кровотечения в условиях стационара;
- 3) высокий риск развития РК.

Всего были прооперированы 55 (22,9%) пациентов: в первой группе — 41 больной, во второй группе — 14 человек. У 41 пациента выполнено прошивание кровоточащей язвы, у 9 — резекция желудка, у 2 — реконструктивная резекция желудка, у 3 — иссечение язвы.

Полученные данные демонстрируют, что оперативные вмешательства, выполняемые на фоне РК, имеют неудовлетворительные результаты лечения и сопровождаются высокой послеоперационной летальностью (в первой группе — 26,8%, во второй группе летальных исходов не было). При детальном анализе удалось выяснить, что средний возраст умерших в послеоперационном периоде пациентов составил 59,9±4,3 года. Все пациенты имели декомпенсированные хронические заболевания, такие как хроническая ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение. У 2 пациентов конкурирующим было острое состояние — токсическое действие спиртов. У 1 пациента был диссеминированный туберкулёз. Смерть наступала в результате развития полиорганной недо-

Таблица 2. Распределение пациентов по состоянию гемостаза в язве

Эндотип	В общей совокупности	Частота рецидивов	Первая группа	Вторая группа
Forrest 1A	2 (0,8%)	2 (100%)	2 (3,8%)	0 (0%)
Forrest 1B	35 (15,4%)	10 (28,6%)	10 (19,2%)	25 (13,3%)
Forrest 2A	40 (16,7%)	15 (37,5%)	16 (30,8%)	24 (12,7%)
Forrest 2B	64 (26,7%)	15 (23,4%)	14 (26,9%)	50 (26,6%)
Forrest 2C	62 (25,8%)	5 (8,1%)	5 (9,6%)	57 (30,3%)
Forrest 3	29 (12,1%)	2 (6,9%)	2 (3,8%)	27 (14,4%)
Нет данных	8 (3,3%)	3 (37,5%)	3 (5,8%)	5 (2,7%)
Общее количество	240 (100%)	52 (21,7%)	52 (100%)	188 (100%)

статочности на фоне остановленного хирургическим способом язвенного кровотечения.

Представленные данные ещё раз подтверждают, насколько важно спрогнозировать возможный РК, что позволит своевременно и правильно выбрать оптимальную лечебную тактику и провести профилактику возможных осложнений.

При описании кровоточащей язвы мы использовали классификацию J.A. Forrest (1976). Продолжающееся кровотечение зарегистрировано в 37 (15,4%) случаях. В остальных случаях кровотечение было остановившимся. Наиболее часто встречались эндотип 2B (сгусток в дне язвы — 26,7%) и эндотип 2C (налёт гематина на дне язвы — 25,8%). В 8 случаях не удалось классифицировать уровень кровотечения.

Наибольшую частоту РК имеет эндотип 2A (37,5%), наименьшую — эндотип 3 (6,9%). Следует отметить, что струйное артериальное кровотечение (1A) мы наблюдали в 2 случаях — оба пациента были прооперированы по экстренным показаниям. По нашему мнению, кровотечение уровня Forrest 1A, обнаруженное при поступлении, уже является повторным эпизодом остановившегося ранее язвенного кровотечения. Подробные данные по частоте различного типа гемостаза в дне язвы представлены в табл. 2.

При сравнении двух групп удалось выявить, что эндотипы 1B и 2B не имеют связи с наступлением РК (ОШ=1,25; 95% ДИ=0,57–2,78 для 1B; ОШ=1,15; 95% ДИ=0,58–2,28 для 2B). При наличии тромбированного сосуда в дне язвы (2A) риск РК возрастал в 2,6 раза (ОШ=2,67; 95% ДИ=1,55–6,48). Эндотипы 2C и 3 снижали риск РК (ОШ=0,24; 95% ДИ=0,10–0,56).

Локализация язвы имеет большое значение как при прогнозировании РК, так и при выборе лечебной тактики. Для язвы желудка наиболее частой локализацией, по нашим наблюдениям, бывают малая кривизна (20,4%) и тело же-

лудка (19,6%). Реже всего встречалась язва кардиального отдела (5%). Язва луковицы двенадцатиперстной кишки чаще всего поражала переднюю стенку (14,6%), реже всего — нижнюю стенку (2,1%). Наибольшую частоту имеет РК из язв малой кривизны желудка (32,3%) и задней стенки двенадцатиперстной кишки (46,4%). Наиболее благоприятно, по нашим наблюдениям, протекают язвы передней стенки двенадцатиперстной кишки (8,6%) и тела желудка (10,8%).

Для определения наличия связи между локализацией язвы и исходом был рассчитан критерий χ^2 Пирсона. Выявлена статистически значимая связь между факторным (локализация язвы) и категориальным (РК) признаками. Для каждой локализации язвы было рассчитано ОШ возникновения исхода. Установлено, что увеличивают риск возникновения РК язва малой кривизны желудка (ОШ=2,37; 95% ДИ=1,18–4,74) и задней стенки двенадцатиперстной кишки (ОШ=3,84; 95% ДИ=1,69–8,73). Другие локализации не оказывали значимого влияния на исход.

Помимо описанных эндоскопических критериев, с наступлением РК имеют связь следующие переменные: шоковый индекс, количество эритроцитов, общего белка и мочевины. В первой группе показатели шокового индекса и мочевины были достоверно выше, а уровень эритроцитов и общего белка достоверно ниже (табл. 3).

Выявленные переменные можно использовать для прогнозирования РК. Сравнивая полученные результаты с исследованиями других авторов, следует отметить, что показатели красной крови (эритроциты или гемоглобин) учитывают в шкале PNED [19] и Glasgow–Blatchford score [20]. Показатели гемодинамики (частоту сердечных сокращений или систолическое артериальное давление) учитывают авторы

Таблица 3. Критерии, имеющие статистически значимую связь с наступлением рецидива кровотечения

Переменная	Средние показатели	Статистически значимая связь
Шоковый индекс	Первая группа: Ме=0,92, ИР=0,77–1,12. Вторая группа: Ме=0,82, ИР=0,72–0,96	U-критерий Манна–Уитни $p=0,002$
Эритроциты	Первая группа: Ср=2,84±0,13. Вторая группа: Ср=3,19±0,07	t-критерий Стьюдента $p=0,02$
Мочевина, ммоль/л	Первая группа: Ме=12,5, ИР=8,9–15,8. Вторая группа: Ме=7,8, ИР=6,2–10,5	U-критерий Манна–Уитни $p<0,001$
Общий белок, г/л	Первая группа: Ср=55,3±0,9. Вторая группа: Ср=61,9±0,6	t-критерий Стьюдента $p<0,001$
Локализация язвы: малая кривизна желудка	—	Критерий χ^2 Пирсона $p=0,014$. ОШ=2,37 (95% ДИ=1,18–4,74)
Локализация язвы: задняя стенка двенадцатиперстной кишки	—	Критерий χ^2 Пирсона $p=0,002$. ОШ=3,84 (95% ДИ=1,69–8,73)
Состояние дна язвы: Forrest 2А	—	Критерий χ^2 Пирсона $p=0,003$. ОШ=3,167 (95% ДИ=1,55–6,48)
Состояние дна язвы: Forrest 2С и 3	—	Критерий χ^2 Пирсона $p<0,001$. ОШ=0,240 (95% ДИ=0,10–0,56)

Примечание: Ме — медиана; ИР — интерквартильный размах; Ср — среднее значение; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

следующих прогностических систем: Glasgow–Blatchford score [20], AIMS65 [21], Rockall score [22], система прогноза РК [23]. Количество мочевины учитывают в шкале Glasgow–Blatchford score. Локализация язвы и эндотип по Forrest включены в систему прогноза РК.

В то же время нам не удалось выявить статистически значимой связи между наступлением РК и такими критериями, как возраст, пол, наличие рвоты свежей или изменённой кровью, наличие мелены, язвенный или алкогольный анамнез, группа антисекреторного препарата, тип язвы (острая или хроническая), количество язв.

Обсуждение. Рецидив язвенного кровотечения бывает грозным осложнением заболевания и одним из факторов риска развития летального исхода (ОШ=68,9; 95% ДИ=8,8–539,7; $p<0,001$). Помимо этого, оперативные вмешательства, проводимые на фоне РК, имеют неудовлетворительные результаты и характеризуются высокой послеоперационной летальностью (26,8% по нашим данным). Клиническим критерием, связанным с наступлением РК, служит шоковый индекс: при его увеличении возрастает риск неблагоприятного исхода. Эндоскопическая характеристика кровоточащей язвы играет важную роль в прогнозировании РК.

Установлено, что увеличивают риск развития РК язва, локализованная на малой кривизне желудка (ОШ=2,37; 95% ДИ=1,18–4,74) или задней стенке двенадцатиперстной кишки (ОШ=3,84; 95% ДИ=1,69–8,73), эндотип 2А по классификации Forrest (ОШ=2,67; 95% ДИ=1,55–6,48). Эндотипы 2С и 3 снижают риск

РК (ОШ=0,24; 95% ДИ=0,10–0,56). Лабораторные факторы риска РК — низкий уровень эритроцитов, общего белка и высокий уровень мочевины крови при поступлении пациента.

ВЫВОДЫ

1. Рецидив язвенного кровотечения — тяжёлое осложнение, значительно увеличивающее летальность.

2. Прогнозирование риска рецидива служит одним из возможных инструментов, способных улучшить результаты лечения и снизить летальность.

3. Выявленные критерии могут быть использованы для формирования прогностической шкалы.

Участие авторов. М.В.В. — сбор материала, выполнение исследования, анализ результатов; Ш.В.Т. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wuerth B.A., Rockey D.C. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: A nationwide analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2018; 63: 1286–1293. DOI: 10.1007/s10620-017-4882-6.
2. Jairath V., Martel M., Logan R.F. et al. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort

studies. *Can. J. Gastroenterol.* 2012; 26: 537–543. DOI: 10.1155/2012/862905.

3. Ступин В.А., Баглаенко М.В., Кан В.И. и др. Структура летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* 2013; (5): 31–35. [Stupin V.A., Baglayenko M.V., Kan V.I. et al. Lethality after gastroduodenal ulcer bleeding. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2013; (5): 31–35. (In Russ.)]

4. Botianu A., Matei D., Tantau M. et al. Mortality and need of surgical treatment in acute upper gastrointestinal bleeding: a one year study in a tertiary center with a 24 hours/day 7-days/week endoscopy call. Has anything change? *Chirurgia (Bucur).* 2013; 108 (3): 312–318. PMID: 23790778.

5. Holster I.L., Kuipers E.J. Management of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspective. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (11): 1202–1207. DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1202.

6. Lu Y., Barkun A.N., Martel M. Adherence to guidelines: a national audit of the management of acute upper gastrointestinal bleeding. The REASON registry. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 28 (9): 495–501. DOI: 10.1155/2014/252307.

7. Hearnshaw S.A., Logan R.F.A., Lowe D. et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in UK: patients characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut.* 2011; 60: 1327–1335. DOI: 10.1136/gut.2010.228437.

8. Leerdam M.E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008; (22): 209–224. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.011.

9. Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н., Коваленко О.В. Результаты лечения больных с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта по данным КГБУЗ КМКБСМП им. Н.С. Карповича за 3 года. Сборник научно-практических работ «Актуальные вопросы современной хирургии». 2018; 121–125. [Zdzitovetskiy D.E., Borisov R.N., Kovalenko O.V. Results of treatment of patients with upper gastrointestinal bleeding according to the data of the N.S. Karpovich State Medical University for 3 years. Collection of scientific and practical works. In: *Sbornik nauchno-prakticheskikh rabot "Aktual'nye voprosy sovremennoy khirurgii"*. 2018; 121–125. (In Russ.)]

10. Ansberg K., Ye W., Lu Y. et al. Hospitalisation of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: A nationwide time-trend analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33 (5): 578–584. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04562.x.

11. Ljubicic N., Puljiz Z., Budimir I. et al. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57 (12): 3195–3204. DOI: 10.1007/s10620-012-2273-6.

12. Garcia-Iglesias P., Villoria A., Suarez D. et al. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34 (8): 888–900. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04830.x.

13. Lip H.T., Heah H.T., Huei T.J. et al. Rockall risk score in predicting 30 days non-variceal upper gastrointestinal rebleeding in a Malaysian population. *Med. J. Malaysia.* 2016; 71: 225–230. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07517.x.

14. Хунафин С.Н., Фёдоров С.В., Петров Ю.В. и др. Гастродуоденальные язвенные кровотечения. *Пермский мед. ж.* 2014; 31 (5): 17–21. [Khunafin S.N., Fedorov S.V., Petrov Yu.V. et al. Gastroduodenal ulcerous hemorrhages. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 31 (5): 17–21. (In Russ.)] DOI: 10.17816/pmj31517-21.

15. Jimenez Rosales R., Martinez-Cara J.G., Vadillo-Calles F. et al. Analysis of rebleeding in cases of an upper gastrointestinal bleed in a single center series. *Revista Espanola Enferm de Enfermedades Digestivas.* 2018; 111: 189–192. DOI: 10.17235/reed.2018.5702/2018.

16. Щёголев А.А. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Национальные клинические рекомендации Минздрава России. *Мед. газета.* 2015; (90): 8. [Shchegolev A.A. Gastrointestinal hemorrhage. National clinical recommendations of the Russian Ministry of health. *Meditsinskaya gazeta.* 2015; (90): 8. (In Russ.)]

17. Gralnek I.M., Dumonceau J.M., Kuipers E.J. et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47 (10): 1–46. DOI: 10.1055/s-0034-1393172.

18. Brullet E., Garcia-Iglesias P., Calvet X. et al. Endoscopist's judgment is as useful as risk scores for predicting outcome in peptic ulcer bleeding: a multicenter study. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (2): 408. DOI: 10.3390/jcm9020408.

19. Marmo R., Koch M., Cipoletta L. et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with Rockall Score. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (6): 1284–1291. DOI: 10.1038/ajg.2009.687.

20. Blatchford O., Murray W.R., Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000; 356 (9238): 1318–1321. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02816-6.

21. Saltzman J.R., Tabak Y.P., Hyett B.Y. et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74 (6): 1215–1224. DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.024.

22. Rockall T.A., Devlin H.B., Logan R.F.A. et al. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Lancet.* 1996; 347 (9009): 1138–1140. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)90607-8.

23. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Бархударов Т.В. Прогноз рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* 2009; (2): 32–34. [Lebedev N.V., Klimov A.E., Barkhudarov T.V. Prognosis for relapse of gastroduodenal ulcer bleeding. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2009; (2): 32–34. (In Russ.)]

Опыт использования лапароскопически- ассистированного метода наложения стомы пациентам с колоректальным раком

Дмитрий Геннадьевич Брежнев^{1*}, Владимир Владимирович Хвостовой¹,
Оксана Геннадьевна Фролова¹, Александр Сергеевич Москалёв²,
Олеся Юрьевна Махова¹

¹Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия;

²Курский областной клинический онкологический диспансер,
г. Курск, Россия

Реферат

Цель. Демонстрация преимуществ методики лапароскопической операции у пациентов с колоректальным раком перед традиционным оперативным вмешательством.

Методы. Проведён ретроспективный анализ лечения 40 больных (основная группа) в отделении абдоминальной онкологии Курского областного клинического онкологического диспансера за период 2017–2019 гг., которые имели выраженное нарушение пассажа по кишечнику на фоне опухолевого стенозирования. В качестве сравнительного анализа взята контрольная группа из 30 человек, перенёвших открытое оперативное вмешательство в объёме колостомы за период 2017–2019 гг.

Результаты. По средней продолжительности оперативного вмешательства группы достоверно различались ($p < 0,05$), меньшей оказалась средняя продолжительность операции в лапароскопической группе — $40,5 \pm 13,6$ мин, при лапаротомии — $54,5 \pm 18,5$ мин. Объём кровопотери за время операции оказался больше в группе контроля и составил 75 ± 40 мл против $10,5 \pm 5,5$ мл, различия были значимыми ($p < 0,05$). Средний срок пребывания в стационаре в лапароскопической группе составил 4 ± 1 сут, что достоверно меньше, чем у пациентов, перенёвших лапаротомию, — 11 ± 4 сут ($p < 0,05$). Послеоперационные осложнения встречались среди больных в группе контроля в 10% случаев: серома срединной раны у 2 больных, лигатурный свищ у 1 больного. В обеих группах не было послеоперационных летальных исходов.

Вывод. Проведённое сравнение методов оперативного вмешательства показало, что результаты лапароскопических операций во многом лучше, чем традиционные открытые операции, у пациентов с колоректальным раком, так как достоверно сокращают сроки реабилитационного периода и сопровождаются незначительной кровопотерей.

Ключевые слова: колоректальный рак, лапароскопический метод, стома, мини-инвазивные операции.

Для цитирования: Брежнев Д.Г., Хвостовой В.В., Фролова О.Г. и др. Опыт использования лапароскопически-ассистированного метода наложения стомы пациентам с колоректальным раком. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 441–445. DOI: 10.17816/KMJ2020-441.

Experience of the laparoscopic-assisted stoma creation use in patients with colorectal cancer

D.G. Brezhnev¹, V.V. Khvostovoi¹, O.G. Frolova¹, A.S. Moskaev², O.Yu. Makhova¹

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

²Kursk Regional Oncology Center, Kursk, Russia

Abstract

Aim. To demonstrate the advantages of laparoscopic surgery in patients with colorectal cancer compared to traditional surgical intervention.

Methods. A retrospective analysis of 40 patients treatment (the main group) in the Department of abdominal Oncology of the Kursk Regional Oncology Center for the period 2017–2019, who had a pronounced violation of the

passage through the intestine due to stenosing by the tumour, was conducted. As a control group, 30 people who underwent open surgery in the volume of a colostomy for the period 2017–2019 was taken.

Results. According to the average duration of surgical intervention, the groups significantly differed ($p < 0.05$), the average duration of surgery in the laparoscopic group was less — 40.5 ± 13.6 min, with laparotomy — 54.5 ± 18.5 min. The volume of blood loss during the operation was greater in the control group and reached 75 ± 40 ml against, 10.5 ± 5.5 ml the differences were statistically significant ($p < 0.05$). The average length of stay in hospital in the laparoscopic group was 4 ± 1 days, which is significantly less than in patients who underwent laparotomy 11 ± 4 days ($p < 0.05$). Postoperative complications occurred in 10% of patients in the control group: seroma of the median wound in 2 patients, ligature fistula in 1 patient. There were no postoperative fatalities in both groups.

Conclusion. The comparison of methods of surgical intervention showed that the results of laparoscopic operations are much better than traditional “open” operations in patients with colorectal cancer since they significantly reduce the duration of the rehabilitation period, accompanied by minor blood loss.

Keywords: colorectal cancer, laparoscopic stoma method, minimally invasive operations.

For citation: Brezhnev D.G., Khvostovoi V.V., Frolova O.G. et al. Experience of the laparoscopic-assisted stoma creation use in patients with colorectal cancer. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 441–445. DOI: 10.17816/KMJ2020-441.

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) продолжает занимать одну из лидирующих позиций среди всех онкологических заболеваний в мире [1–3]. Международное агентство Всемирной организации здравоохранения по изучению рака GLOBOCAN опубликовало статистические данные 2018 г., где КРР занимает третье место в структуре заболеваемости ($n=1\,849\,518$) и второе место в структуре смертности ($n=880\,792$) [4]. В Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности при КРР занимают второе место [4]. Максимальные показатели заболеваемости среди всех стран мира регистрируют в Западной Европе, Австралии, Новой Зеландии, минимальные — в Юго-Центральной Азии, Центральной Африке [5–7]. Чаще подвержены заболеванию люди пожилого и старческого возраста, с каждым годом риск развития КРР возрастает [8, 9]. Показатели заболеваемости и смертности у мужчин выше, особенно эта разница характерна для негроидной расы [10].

КРР — агрессивная опухоль, имеющая большое количество таких частых осложнений, как кишечная непроходимость, перфорация стенки кишки, кровотечение, перифокальные гнойно-воспалительные процессы. Использование кишечной стомы помогает значительно снизить количество таких осложнений [11].

Повсеместное развитие хирургии, а также внедрение лапароскопических и малоинвазивных технологий в лечении рака прямой и ободочной кишки привело к использованию в клинической практике новых методик — вместо традиционных. Способ лапароскопически-ассистированной колостомии разработан ещё в 1973 г. И.Д. Прудниковым. Данный метод прошёл ряд усовершенствований, в настоящее время он всё больше приобретает популярность [12].

Цель. Демонстрация преимуществ методики лапароскопической операции у пациентов с КРР перед традиционным оперативным вмешательством.

Материал и методы исследования. С использованием лапароскопической техники в отделении абдоминальной онкологии Курского областного клинического онкологического диспансера за период 2017–2019 гг. прооперированы 40 пациентов (основная группа). В качестве сравнительного анализа взята контрольная группа из 30 человек, перенёсших открытые оперативные вмешательства в объёме колостомы за период 2015–2016 гг.

В обеих группах преобладали женщины — 55 и 62% соответственно. Большинство пациентов в обеих группах были пожилого и старческого возраста, средний возраст составил $75 \pm 8,5$ года. Индекс массы тела у всех пациентов был менее 35 кг/м^2 .

Сопутствующие заболевания отмечены у 75% больных первой группы и 69% больных второй группы, преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы.

Распределение больных по стадиям проводили согласно международной классификации TNM (7-е издание, 2010 г.).

Перед началом оперативного вмешательства индивидуально каждому пациенту проводили маркировку на коже будущего местоположения стомы, исключали участки с наличием рубцовых и воспалительных изменений. Несоблюдение этого правила может привести к развитию осложнений, а впоследствии к затруднению в уходе за кишечной стомой.

В контрольной группе использовали операционный доступ в виде срединной лапаротомии.

Методика лапароскопически-ассистированного стомирования начинается с создания

пневмоперитонеума. Позиция пациента в положении Тренделенбурга, под углом 15°, точка введения первого троакара на 1–1,5 см ниже пупка. После разреза скальпелем кожи рану по бокам растягивают цапками, поднимают брюшную стенку с целью минимизации повреждения внутренних органов. Положение 10-миллиметрового троакара в руке хирурга устанавливают таким образом, чтобы основание упиралось в ладонную часть руки, а указательный палец осуществлял контроль глубины введения троакара.

Если у пациента были в анамнезе оперативные вмешательства, которые сопровождались нижнесрединной или срединной лапаротомией, место введения первого троакара определяли по методике открытого введения по Хассону, в точке предполагаемого выведения стомы.

После ревизии и выбора наиболее подходящего участка толстой кишки для будущей стомы, в большинстве случаев мы используем поперечно-ободочную кишку, дополнительно устанавливаем два 5-миллиметровых троакара. При наличии спаек в брюшной полости производим интестинолизис, если есть необходимость в осуществлении дополнительной подвижности предполагаемой стомы для её свободного выведения, выполняем латеральную мобилизацию.

В брыжейке подготовленного участка мобильной кишки мы формировали окошко для введения дренажной трубки, которую фиксировали зажимом, подвели вместе с кишкой к месту предполагаемого выведения. Производили иссечение кожи в виде круга с учётом диаметра кишки, рассечение подкожной жировой клетчатки, крестообразное рассечение апоневроза, после чего выводили на поверхность кишку с дренажной трубкой, выполняли правильную ротацию стомы и фиксацию к коже. Осуществляли контрольный осмотр камерой лапароскопа на гемостаз и ориентацию петли кишки, при необходимости устанавливали дренажную трубку.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 for Windows. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Распределение больных в зависимости от стадии рака (классификация TNM, 7-я редакция, 2010 г.) не выявило достоверных различий между группами ($p > 0,05$). В обеих группах преобладали больные аденокарциномой III и IV стадий. В основной группе у 34 (85%) пациентов был определён гистоло-

Таблица 1. Распределение больных по виду кишечной стомы

Вид операции	Число пациентов	Доля, %
Сигмостомия	7	17,5
Трансверзостомия	30	75
Илеостомия по Торнболлу	3	7,5
Всего	40	100

гический тип опухоли кишечника в виде аденокарциномы, плоскоклеточный рак был выявлен в 6 (15%) случаях.

1. Основная клиническая группа. Все пациенты на фоне опухолевого стеноза имели клинические проявления нарушения пассажа по кишечнику. В 35 (87,5%) случаях лапароскопическая стома была первым разгрузочным этапом перед проведением предоперационного курса химиолучевого лечения. С паллиативной целью стомирование было выполнено у 5 (12,5%) пациентов.

Распределение больных по виду кишечной стомы представлено в табл. 1.

Использование в качестве превентивной колостомы участка поперечно-ободочной кишки позволило у 20 (50%) больных дополнительно сохранить длину левой половины толстой кишки для восстановления её непрерывности, наложения анастомоза. В тех 7 (17,5 %) случаях, где в качестве стомы использовали сигмовидную кишку, потребовалась дополнительная мобилизация толстой кишки перед наложением анастомоза.

По средней продолжительности оперативного вмешательства группы достоверно различались ($p < 0,05$), меньшей оказалась средняя продолжительность операции в лапароскопической группе — $40,5 \pm 13,6$ мин, при лапаротомных вмешательствах — $54,5 \pm 18,5$ мин. Объём кровопотери за время операции оказался больше в группе контроля и составил 75 ± 40 мл против $10,5 \pm 5,5$ мл, различия были значимыми ($p < 0,05$). Лимфодиссекция оказалась приемлемой в обеих группах, различия в группах были недостоверны. Средний срок пребывания в стационаре в лапароскопической группе составил 4 ± 1 сут, что достоверно меньше, чем у пациентов, перенёвших лапаротомию, — 11 ± 4 сут ($p < 0,05$; табл. 2).

Антибиотикопрофилактику проводили на предоперационном и интраоперационном этапах. Использование малоинвазивной технологии не потребовало применения наркотических

Таблица 2. Результаты хирургического лечения колоректального рака

Показатели	Лапароскопически	Открыто	p
Продолжительность оперативного пособия, мин	40,5±13,6	54,5±18,5	<0,05
Объём кровопотери, мл	10,5±5,5	75±40	<0,05
Количество удалённых лимфатических узлов	22,1±7	20±4	>0,05

анальгетиков в раннем послеоперационном периоде ни у одного из исследуемых пациентов, также не было выявлено каких-либо осложнений, связанных с объёмом оперативного пособия. У всех пациентов было раннее восстановление перистальтики кишечника.

2. Контрольная клиническая группа. Продолжительность антибактериальной терапии составила 4±1 сут. В раннем послеоперационном периоде в 25 (83,3%) случаях в качестве обезболивания использовали неопиоидные анальгетики, у 5 (16,7%) пациентов дополнительно потребовалось для купирования болевого синдрома введение наркотических анальгетиков. Осложнения со стороны послеоперационной раны были выявлены в 10% случаев: серома срединной раны — у 2 больных, лигатурный свищ — у 1 больного.

Обсуждение. В сравнении с открытым оперативным вмешательством у пациентов с КРР лапароскопически-ассистированная методика имеет минимальный травматизм передней брюшной стенки и внутренних органов, что позволяет уменьшить кровопотерю (75±40 мл против 10,5±5,5 мл; $p < 0,05$). При открытой операции, даже в случае простого формирования стомы среднее время операции было значительно больше — 54,5±18,5 мин против 40,5±13,6 мин ($p < 0,05$). В своей работе мы показали преимущества лапароскопического перед открытым методом, среднее время пребывания в стационаре составило 4±1 сут против 11±4 сут ($p < 0,05$), что позволяет быстрее приступить к следующему этапу лечения (предоперационной химиолучевой терапии). Пожилой возраст, а также отягощённый хирургический анамнез в отношении органов брюшной полости и малого таза в исследуемой нами основной группе пациентов не стали абсолютными противопоказаниями к выполнению лапароскопических оперативных вмешательств.

При опухолях левой половины толстой кишки в качестве кишечной стомы в большинстве случаев мы использовали участок поперечно-ободочной кишки (трансверзостомия) с целью увеличения длины пластического компонента на последующих этапах хирургического лечения.

ВЫВОД

Проведённое сравнение методов оперативного вмешательства показало, что результаты лапароскопических операций во многом лучше, чем традиционные открытые операции, у пациентов с колоректальным раком, так как достоверно сокращают сроки реабилитационного периода и сопровождаются незначительной кровопотерей.

Участие авторов. Д.Г.Б. и А.С.М. оперировали пациентов; Д.Г.Б. проводил исследование; О.Ю.М. и О.Г.Ф. отвечали за сбор и анализ результатов; В.В.Х. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ansa B.E., Coughlin S.S., Alema-Mensah E. et al. Evaluation of colorectal cancer incidence trends in the United States (2000–2014). *J. Clin. Med.* 2018; 7 (22): 310–321. DOI: 10.3390/jcm7020022.
2. Arnold M., Sierra M., Laversanne M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017; 66: 683–691. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912.
3. Navarro M., Nicolas A., Ferrandez A. et al. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (20): 3632–3642. DOI: 10.3748/wjg.v23.i20.3632.
4. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. <http://gco.iarc.fr/today/onlineanalysis-pie> (access date: 01.12.2019).
5. Haggard F.A., Boushey R.P. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin. Colon Rectal Surg.* 2009; 22 (4): 191–197. DOI: 10.1055/s-0029-1242458.
6. Morris E.J., Sandin F., Lambert P.C. et al. A population-based comparison of the survival of patients with colorectal cancer in England, Norway and Sweden between 1996 and 2004. *Gut.* 2011; 60 (8): 1087–1093. DOI: 10.1136/gut.2010.229575.
7. Majek O., Gondos A., Jansen L. et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One.* 2013; 8 (7): 654–683. DOI: 10.1371/journal.pone.0068077.
8. Magalhaes B., Peleteiro B., Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer Prevent.* 2012; 21 (1): 15–23. DOI: 10.1097/cej.0b013e3283472241.

9. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts: Colon and Rectum Cancer. Accessed June 5, 2018.

10. Boyle P., Ferlay J. Mortality and survival in breast and colorectal cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005; 2 (9): 424–425. DOI: 10.1038/ncponc0288.

11. Bray F., Colombet M., Mery L. et al. *Cancer incidence in five continents*. Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. <http://ci5.iarc.fr> (access date: 01.12.2019).

12. Хитарьян А.Г., Праздников Э.Н., Глумов Е.Э. и др. Первый опыт лапароскопических комбинированных операций при местнораспространённом раке ободочной кишки. *Колонпроктология*. 2015; (S1): 89–89a. [Khitaryan A.G., Prazdnikov E.N., Glumov E.E. et al. The first experience of laparoscopic combined operations in locally advanced colon cancer. *Koloproktologia*. 2015; (S1): 89–89a. (In Russ.)]

Первый опыт одно- и двухэтапной эндоскопической подслизистой диссекции колоректальных неопластических образований

Ильяс Маратович Сайфутдинов^{1*}, Лев Ефимович Славин^{1,2},
Рустем Наилевич Хайруллин¹, Мурат Наилевич Мухарямов^{1,3},
Рустем Талгатович Зимагулов¹, Алексей Игоревич Иванов^{2,4},
Михаил Валентинович Панасюк¹, Дина Ильясовна Сайфутдинова³,
Игорь Алексеевич Иванов⁵

¹Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

³Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

⁴Республиканский клинический онкологический диспансер,
г. Казань, Россия;

⁵Казанский (Приволжский) федеральный университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Представить первый опыт одно- и двухэтапной эндоскопической подслизистой диссекции колоректальных образований.

Методы. За период с 2018 по 2019 гг. 17 пациентам (6 мужчинам и 11 женщинам) в возрасте от 33 до 79 лет выполнена 21 эндоскопическая подслизистая диссекция колоректальных образований размерами от 1,0 до 6,0 см. Подслизистые образования выявлены у 2 (11,8%) пациентов, эпителиальные образования — у 15 (88,2%) человек, из них латерально распространяющиеся опухоли — у 9 (60%), полипы на широком основании — у 6 (40%) пациентов. По результатам гистологического исследования выявлены карциноид (11,8%), аденомы с интраэпителиальной неоплазией низкой (64,7%) и высокой (23,5%) степеней. 13 пациентам операция выполнена в один этап, 4 больным потребовалось два эндоскопических этапа с однодневным промежутком. У всех пациентов в среднем через 2 и 6 мес после операции выполнены контрольные осмотры.

Результаты. Подслизистая диссекция единым блоком выполнена у 11 (64,7%) пациентов, у 4 из них в сочетании с резекцией слизистой оболочки. У 6 (35,3%) осуществлена фрагментарная резекция образования. Продолжительность всех операций составила от 40 до 320 мин, в среднем 155 ± 73 мин. Интраоперационные осложнения, которые устранены эндоскопически, отмечены во время проведения 8 (38,1%) из 21 операции: интенсивное кровотечение — 6 (75%), диастаз мышечных волокон — 1 (12,5%), перфорация стенки кишки — 1 (12,5%) случай. Через 6 мес у всех пациентов в области выполненной операции сформировался рубец, при этом 3 пациентам через 2 мес после операции потребовалось эндоскопическое удаление резидуальной аденоматозной ткани.

Вывод. Эндоскопическая подслизистая диссекция служит эффективным методом удаления колоректальных неопластических образований, а диссекция в два этапа — перспективный подход на этапе освоения методики.

Ключевые слова: одно- и двухэтапная диссекция, эндоскопическая подслизистая диссекция, колоректальные новообразования.

Для цитирования: Сайфутдинов И.М., Славин Л.Е., Хайруллин Р.Н. и др. Первый опыт одно- и двухэтапной эндоскопической подслизистой диссекции колоректальных неопластических образований. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 446–451. DOI: 10.17816/KMJ2020-446.

First experience of one and two-step endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasms

I.M. Sayfutdinov¹, L.E. Slavin^{1,2}, R.N. Khayrullin¹, M.N. Mukharyamov^{1,3}, R.T. Zimagulov¹, A.I. Ivanov^{2,4},
M.V. Panasyuk¹, D.I. Sayfutdinova³, I.A. Ivanov⁵

¹Interregional Clinical-Diagnostic Center, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁴Tatarstan Cancer Center, Kazan, Russia;

⁵Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To analyze the results of one and two-step endoscopic submucosal dissection in the treatment of colorectal neoplasms.

Methods. Between 2018 and 2019, 17 patients (6 men and 11 women) aged 33 to 79 years underwent 21 endoscopic submucosal dissections of colorectal neoplasms ranging in size from 1.0 to 6.0 cm. Submucosal fibrosis was identified in 2 (11.8%) patients, epithelial neoplasms in 15 (88.2%) patients including laterally spreading tumors in 9 (60%), and large sessile colorectal polyps in 6 (40%) patients. Histological examination revealed a carcinoid tumor (11.8%), adenoma with low-grade (64.7%) and high-grade (23.5%) intraepithelial neoplasia. 13 patients were subjected to the one-step operation, and 4 patients required the two-step operation with a 1-day interval. Follow-up examinations after the operation were performed, on average, between 2 and 6 months.

Results. En bloc endoscopic submucosal dissection was performed in 11 (64.7%) patients, 4 of them in combination with mucosal resection. Endoscopic piecemeal resection of the neoplasia was performed in 6 (35.3%) patients. The average operative time was 155±73 minutes (range 40–320 min). Intraoperative complications, which were eliminated endoscopically, occurred during 8 (38.1%) of 21 operations: intensive bleeding in 6 (75%) patients, diastasis of muscle fibers in 1 (12.5%) patient, perforation of the intestinal wall in 1 (12.5%) patient. At the follow-up at 6 months, all patients formed the scar at the surgical area, while 3 patients required endoscopic removal of residual adenoma 2 months after the operation.

Conclusion. Endoscopic submucosal dissection is an effective method for removing colorectal neoplasms, while two-step dissection is a promising approach to the development of the technique.

Keywords: one and two-step dissection, endoscopic submucosal dissection (ESD), colorectal neoplasms.

For citation: Sayfutdinov I.M., Slavin L.E., Khayrullin R.N. et al. First experience of one and two-step endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasms. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 446–451. DOI: 10.17816/KMJ2020-446.

Актуальность. Развитие современной медицины подразумевает внедрение технологий с прецизионным выполнением органосохраняющих операций, направленных на высокую клиническую эффективность и предотвращение осложнений. Среди малоинвазивных технологий в эндоскопии особое место занимает колоректальная эндоскопическая подслизистая диссекция (ESD — от англ. endoscopic submucosal dissection), которая требует соответствующей подготовки специалиста и оснащения оборудованием.

Эндоскопическая диссекция подслизистого слоя при колоректальных образованиях служит высокоэффективным методом лечения раннего рака при отсутствии опухолевых клеток по границам резекции и подслизистой инвазии менее 1000 мкм, при образованиях с начальным и умеренным уровнем фиброза, а также латерально распространяющихся опухолях размерами более 2 см [1,2]. Кроме того, ESD имеет лучший уровень безопасности при более благоприятных результатах по сравнению

с альтернативными методами — открытой и лапароскопической резекцией кишки [3].

Однако, несмотря на впечатляющие результаты ESD колоректальных образований в экспертных центрах Японии, а также европейских клиниках, из-за сохраняющегося высокого риска осложнений, особенно на ранних стадиях обучения, выражают обеспокоенность по поводу целесообразности тиражирования данного вида операции [4]. Это приводит к более частому использованию эндоскопической резекции слизистой оболочки как технически более простого метода и менее требовательного к уровню технического мастерства оператора [5].

Среди известных эндоскопических оперативных методов колоректальная ESD является самой сложной процедурой, с продолжительным сроком обучения специалиста, требующей опыта выполнения не менее 80 вмешательств [6]. По этой причине в Японии обучение ESD в экспертных центрах стандартизировано и начинается с технически более простых и безопасных процедур на пищеводе и желудке [7].

Колоректальная ESD имеет повышенный риск развития перфорации кишечника, частота которой даже в опытных руках японских эндоскопистов составляет 10–12% при выполнении первых 100 операций с последующим снижением до 2% [8–10]. Проведение ESD в группе пациентов с большими (≥ 50 мм) колоректальными поражениями по сравнению с группой с малыми (< 50 мм) не приводит к увеличению частоты перфораций. При этом частота резекции единым блоком (*en bloc*) и клиническая эффективность в обеих группах сопоставимы: 95,7 и 91,4% в первой и 98,7 и 96,0% во второй группах соответственно [11]. Неизменно увеличивается количество публикаций с описанием успешных моноблочных диссекций массивных (более 10 см) поражений кишки, но с достаточно большей частотой разнообразных нежелательных явлений, достигающей 44,4% [12].

В то же время сообщают об отсутствии перфораций при проведении радикальной ESD у 4 пациентов с циркулярным поражением стенки прямой кишки гигантскими латерально распространяющимися опухолями размерами от 125 до 210 мм, с высокодифференцированной внутрислизистой аденокарциномой (3 наблюдения) и традиционной зубчатой аденомой с интраэпителиальной неоплазией высокой степени (1 наблюдение).

Примечательным стал новый подход с использованием двух этапов при операциях длительностью более 8 ч с промежутком между этапами в 1 день. Двухэтапный подход позволил завершить диссекцию единым блоком, предотвратить осложнения, риск возникновения которых возрастал в период проведения операций во второй половине дня вследствие усталости эндоскопической бригады [13].

Таким образом, учитывая преимущества и недостатки колоректальной ESD, оценка результатов одно- и двухэтапной диссекции в период освоения метода — актуальная задача для дальнейшего использования и совершенствования метода в лечении пациентов с колоректальными новообразованиями.

Материал и методы исследования. В эндоскопическом отделении Межрегионального клинико-диагностического центра за период с 2018 по 2019 гг. у 17 пациентов (6 мужчин и 11 женщин; возраст пациентов колебался от 33 до 79 лет, средний возраст составил $60,4 \pm 11,5$ года) выполнена 21 ESD. Удалено 2 (11,8%) подслизистых образования прямой кишки и 15 (88,2%) эпителиальных колоректальных новообразований.

1. Латерально распространяющаяся опухоль — 9 (60%) пациентов.

А. Гранулярного типа — 7 (77,7%) пациентов:
– Kudo: LST-G-H (homogeneous); Paris IIa (Парижская классификация поверхностных неопластических образований, 2005) — 3 пациента;

– Kudo: LST-G-M (nodular mixed); Paris IIa+Is, Is+IIa — 4 пациента.

Б. Негранулярного типа — 2 (12,3%) пациента:

– Kudo: LST-NG-F (flat elevated); Paris IIa — 2 пациента.

Эти новообразования локализовались в прямой кишке — 1, сигмовидной — 2, нисходящей — 1, слепой и восходящей — 5. Размеры образований варьировали от 2,0 до 6,0 см.

2. Полиповидные образования на широком основании (Is) — 6 (40%) пациентов. Локализация: прямая кишка — 3, ректосигмоидный отдел — 3. Размеры образований — от 2,0 до 4,0 см.

До проведения ESD выполняли эндоскопическую оценку образований в соответствии с Парижской классификацией, классификацией ямочного рисунка (Kudo S., 1996), сосудистого рисунка (Sano Y., 2010). Пациентам с подслизистыми образованиями выполняли эндосонографию прямой кишки и биопсию с иммуногистохимическим исследованием. В ходе эндосонографии выявлены гипоехогенные образования размерами 0,6 и 0,8 см с интактным мышечным слоем и отсутствием увеличенных регионарных лимфатических узлов (рис. 1, 2).

Операции выполняли с использованием видеэндоскопов системы Evis Exera III серии 190 и инструментов (Olympus) в условиях инсуффляции углекислого газа с применением электрохирургического блока ESG-100 (Olympus).

Сначала, отступая от 2–4 мм от края образования, наносили коагуляционные метки. В подслизистый слой при помощи инъекционной иглы NM-400U-0425 вводили раствор гиалуроната натрия Endo-Ease (ООО «Эндо Старс») с 0,4% раствором индигокармина.

От дистальной части образования выполняли окаймляющий разрез слизистой оболочки до подслизистого слоя от 1/3 до 1/2 окружности образования ножами Dual Knife KD-650U в режиме коагуляции. Сформированный лоскут слизистой оболочки с дистальной частью образования приподнимали дистальным колпачком D-201-14304, надетым на конец эндоскопа. Выполняли коагуляцию видимых подслизистых сосудов с использованием гемостатических щипцов Coagrasper FD-411UR. При постоянном введении раствора «вскрывали» подсли-



Рис. 1. Подслизистое новообразование прямой кишки

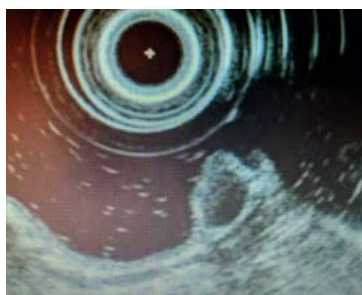


Рис. 2. Эндосонограмма подслизистого новообразования прямой кишки



Рис. 3. Частично окаймляющий разрез

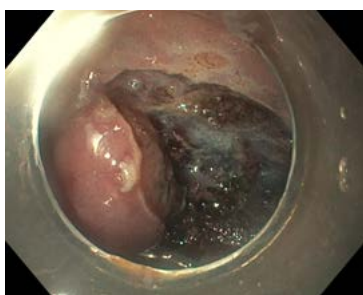


Рис. 4. Диссекция в подслизистом слое

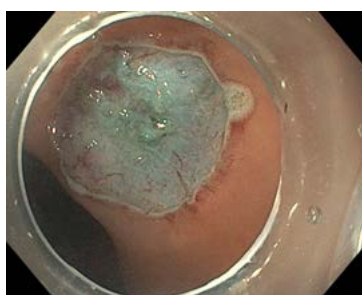


Рис. 5. Дефект после удаления



Рис. 6. Клипирование дефекта

зистый слой с последующей прецизионной отсепаровкой образования. Окаймляющий разрез в проксимальной части образования завершал оперативный этап.

Проводили удаление образования единым блоком для проведения патоморфологического исследования. В случае моноблочной и фрагментарной резекции образования использовали диатермическую петлю SD-210U-25. Сведение краёв клипсами выполняли только после диссекции подслизистых образований (рис. 3–6).

В остальных случаях выполняли электрохирургическую коагуляцию сосудов ложа дефекта слизистой оболочки гемостатическими щипцами или с использованием аргонплазменного коагулятора Фотек E81M (Россия).

Препарат фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 12–24 ч. Гистологический тип опухоли и степень дисплазии определяли в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения опухолей желудочно-кишечного тракта (2010). Оценку краёв резекции проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (2015).

13 пациентам операция выполнена в один этап, а у 4 пациентов потребовалось два эндоскопических этапа с однодневным промежутком между ними. Все операции выполняли во второй половине дня после предварительной

премедикации. Контрольные осмотры после операции выполнены на сроках от 2 до 12 мес.

Результаты. Подслизистая диссекция единым блоком (en block) выполнена у 11 (64,7%) пациентов, из них у 4 человек применена гибридная техника: окаймляющий разрез слизистой оболочки с частичным рассечением подслизистого слоя и последующей резекцией слизистой оболочки. Во всех случаях причиной применения гибридной техники стала сложность дифференцировки подслизистого и мышечного слоёв после коагуляции сосудов подслизистого слоя. У 6 (35,3%) пациентов с диссекцией от 20 до 50% общей площади образования операцию завершали его фрагментарной резекцией и аргонплазменной коагуляцией ложа и краёв дефекта

Продолжительность всех операций составила от 40 до 320 мин, в среднем — 155 ± 73 мин. При двухэтапной ESD длительность первого этапа составила 175 мин, второго — 130 мин.

Возникшие в ходе 8 (38,1%) операций интраоперационные осложнения устранены эндоскопически. Серьёзное осложнение с нарушением герметичности стенки толстой кишки в ходе диссекции произошло у пациентки с латерально распространяющейся опухолью сигмовидной кишки. Перфоративное отверстие диаметром 0,3 см в зоне умеренного фиброза (F1) устранено эндоскопически сведением краёв

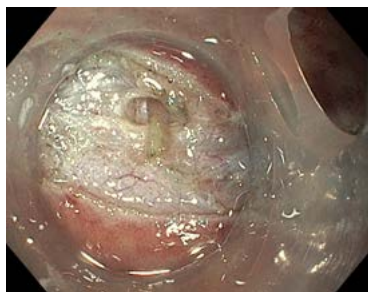


Рис. 7. Перфоративное отверстие



Рис. 8. Клипирование перфорации



Рис. 9. Фибрин на 2-е сутки после эндоскопической подслизистой диссекции

дефекта клипсами в течение 5 мин с момента его обнаружения (рис. 7,8).

Через 1,5 мес после выписки пациентов из клиники выполняли удаление клипс и резекцию слизистой оболочки. Диастаз мышечных волокон без нарушения герметичности стенки кишки, потребовавший наложения клипсы, был диагностирован в 1 случае во время первого этапа ESD. В ходе 6 эндоскопических вмешательств возникло интенсивное кровотечение, которое в 5 наблюдениях остановлено с использованием гемостатических щипцов, в 1 — наложением нейлоновой лигатуры с последующим выполнением резекции.

По результатам гистологического исследования выявлены следующие образования.

1. Нейроэндокринная опухоль (карциноид) с индексом пролиферативной активности опухолевой клетки Ki-67=0%, Grade 1–2 (11,8%).

2. Тубулярные, тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы с интраэпителиальной неоплазией низкой (8 случаев, 47,1%) и высокой (3 случая, 17,6%) степеней.

3. Зубчатые аденомы с интраэпителиальной неоплазией низкой (3 случая, 17,6%) и высокой (1 случай, 5,8%) степеней.

Во время первичных контрольных исследований через 2 мес после операции у 14 (82,4%) пациентов отмечен хороший результат с формированием эпителизированного рубца. Различий по критерию радикальности удаления неопластических образований на сроках 2 мес между одно- и двухэтапной методиками операции не выявлено. У 3 (17,6%) пациентов в зоне наложения клипсы и формирования рубца наблюдали грануляционную и резидуальную аденоматозную ткань без признаков интраэпителиальной неоплазии. В этих наблюдениях выполнена резекция слизистой оболочки с аргонплазменной коагуляцией, что позволило добиться формирования эпителизированного рубца при повторном контрольном осмотре через 6 мес.

Обсуждение. Не вызывают сомнения преимущественства ESD колоректальных образований

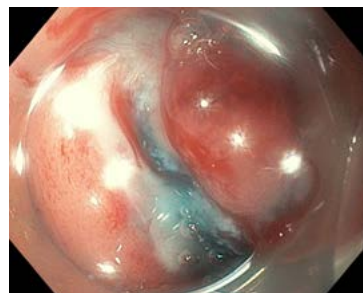


Рис. 10. После отмывания фибрина

и необходимость широкого внедрения данного вмешательства в практику. В то же время есть причины, ограничивающие его популяризацию. Анализ первых результатов ESD показал, что на начальном этапе возникают трудности, обусловленные как объективными, так и субъективными причинами. Технические сложности, к которым относятся фиксация и перистальтика кишечника, приводили к ограничению свободы движения и прямого визуального доступа к объекту интереса. Проблемы, которые нам удалось разрешить эндоскопически, могли бы иметь более серьёзные последствия и препятствовать внедрению операции в клиническую практику. Интраоперационные кровотечения требовали дополнительных усилий для их остановки, что приводило к увеличению продолжительности операции, психоэмоциональному напряжению оператора и эндоскопической бригады и, как следствие, к выполнению фрагментарной резекции образования. В 4 случаях операции, которые выполняли во второй половине рабочего дня, не могли быть завершены в течение одного этапа даже с использованием гибридной техники. Внедрение второго этапа ESD позволило выполнить задачу моноблочного удаления образований больших размеров последовательно у 2 пациентов.

Появление налёта фибрина на 2-е сутки и увеличение его толщины на 3-и сутки после

первого этапа ESD создавали определённые трудности в визуализации подслизистого слоя, но не привели к отказу от проведения второго этапа ESD (рис. 9, 10).

При моноблочной двухэтапной ESD нареканий со стороны патоморфологов на состояние удалённых макропрепаратов не было, кроме единичного наблюдения ишемии иссечённого лоскута при диссекции 40% общей площади образования.

ВЫВОД

Эндоскопическая подслизистая диссекция служит эффективным методом удаления коло ректальных неопластических образований, а диссекция в два этапа — перспективный подход на этапе освоения методики.

Участие авторов. И.М.С., Л.Е.С., Р.Н.Х., М.Н.М., Р.Т.З., А.И.И., М.В.П., Д.И.С. и И.А.И. принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и написании рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Piessevaux H. How to predict and achieve success with a very long procedure in an endoscopy unit: Is it time for a break? *Endosc. Int. Open.* 2019; 7 (9): E1097–E1098. DOI: 10.1055/a-0889-7945.
2. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2015; 20 (2): 207–239. DOI: 10.1007/s10147-15-0801-z.
3. Kiriya S., Saito Y., Yamamoto S. et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection with laparoscopic-assisted colorectal surgery for early-stage colorectal cancer: a retrospective analysis. *Endoscopy.* 2012; 44 (11): 1024–1030. DOI: 10.1055/s-0032-1310259.
4. Emmanuel A., Gulati S., Burt M. et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: patient selection and special considerations. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2017; 10: 121–131. DOI: 10.2147/CEG.S120395.
5. Hotta K., Fujii T., Saito Y., Matsuda T. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2009; 24 (2): 225–230. DOI: 10.1007/s00384-008-0596-8.
6. Hotta K., Oyama T., Shinohara Y. et al. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Dig. Endosc.* 2010; 22 (4): 302–306. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01005.x.
7. Sakamoto T., Saito Y., Fukunaga S. et al. Learning curve associated with colorectal endoscopic submucosal dissection for endoscopists experienced in gastric endoscopic submucosal dissection. *Dis. Colon Rectum.* 2011; 54 (10): 1307–1312. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182282ab0.
8. Hisabe T., Nagahama T., Hirai F. et al. Clinical outcomes of 200 colorectal endoscopic submucosal dissections. *Dig. Endosc.* 2012; 24 (1): 105–109. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01267.x.
9. Nishiyama H., Isomoto H., Yamaguchi N. et al. Endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors of the colorectum in 200 consecutive cases. *Surg. Endosc.* 2010; 24 (11): 2881–2887. DOI: 10.1007/s00464-010-1071-5.
10. Yoshida N., Wakabayashi N., Kanemasa K. et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors: technical difficulties and rate of perforation. *Endoscopy.* 2009; 41 (9): 758–761. DOI: 10.1055/s-0029-1215028.
11. Tanaka S., Toyonaga T., Morita Y. et al. Feasibility and safety of endoscopic submucosal dissection for large colorectal tumors. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2015; 25 (3): 223–228. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000135.
12. Jung D.H., Youn Y.H., Kim J.H., Park H. Endoscopic submucosal dissection for colorectal lateral spreading tumors larger than 10 cm: is it feasible? *Gastrointest. Endosc.* 2015; 81 (3): 614–620. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.001.
13. Kawaguti Fabio S., Okazaki Ossamu, Miyajima Nelson T. et al. Two-step ESD: an option for en-bloc resection of extensive colorectal laterally spreading tumors. *Endosc. Int. Open.* 2019; 7 (9): E1092–E1096. DOI: 10.1055/a-0887-4294.

Детская инфекционная заболеваемость в СССР в годы Второй мировой войны¹

Стелла Абельевна Шер, Валерий Юрьевич Альбицкий*,
Александр Александрович Баранов

Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны
здоровья детей в Центральной клинической больнице
Российской академии наук, г. Москва, Россия

Реферат

В статье представлены результаты историко-медицинского исследования, отражающие инфекционную заболеваемость детского населения во время Второй мировой войны (Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.). Цель основанного на архивных и литературных источниках исследования — осветить ситуацию с инфекционной заболеваемостью детей в СССР во время войны. Актуальность статьи определяется теми обстоятельствами, что большинство историко-медицинских работ, посвящённых военному периоду, выполнено в советскую эпоху. Эти работы не всегда отражали объективную картину прошлого в связи с идеологическими особенностями того времени, а нередко с запретами на публикацию тех или иных сведений. Исследования данной темы в постсоветской России немногочисленны, они выборочные или локальные. Анализ широкого круга источников позволяет дать объективную оценку тяжелейшей ситуации, сложившейся в связи со значительным ростом детской инфекционной заболеваемости в годы войны как на оккупированной территории, так в регионах эвакуации детского населения. В результате проведения центральными и местными органами здравоохранения системных противоэпидемических мероприятий детские инфекции не приняли характер эпидемий. Несмотря на повышение в первые годы войны заболеваемости туберкулёзом, венерическими заболеваниями, малярией, было предотвращено дальнейшее распространение этой социально значимой группы инфекционной патологии.

Ключевые слова: детская инфекционная заболеваемость, детская заболеваемость туберкулёзом, Вторая мировая война (Великая Отечественная война 1941–1945 гг.), эвакуация детей.

Для цитирования: Шер С.А., Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Детская инфекционная заболеваемость в СССР в годы Второй мировой войны. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 452–458. DOI: 10.17816/KMJ2020-452.

Child Infectious Morbidity in the USSR during the World War II

S.A. Sher, V.Yu. Albitskiy, A.A. Baranov

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Central Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract

This article presents the results of a historical and medical research reflecting infectious morbidity among children during the Second World War (the Great Patriotic War 1941–1945). The research, based on archival and literary sources, aims to highlight the situation with infectious morbidity of children in the USSR during the war. The study is relevant because the majority of historical and medical research devoted to the war had been carried out in the Soviet epoch and did not always depict an objective image due to the ideological concepts of that time, which often prohibited the publication of certain information. Inconsiderable in number studies have been conducted on this topic in post-Soviet Russia, yet are selective or localized. A review of a wide range of sources provides an independent perspective on the dramatic situation concerning the significant increase of childhood infections during the war both in the occupied territory and in the regions of children's evacuation. As a result of systemic control measures carried out by central and regional public health services, childhood infections had not become endemic.

Адрес для переписки: albicky1941@yandex.ru

¹ Английская версия статьи опубликована в журнале *Global Journal of Medical Research* 2020; 20(3-K): 33–37.

Despite the rising number of tuberculosis cases, sexually transmitted diseases, and malaria in the early years of the war, further spread of the socially significant pathologies was prevented.

Keywords: infectious child morbidity, child tuberculosis morbidity, the Second World War (the Great Patriotic war 1941–1945), children's evacuation.

For citation: Sher S.A., Albitskiy V.Yu., Baranov A.A. Child Infectious Morbidity in the USSR during the World War II. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 452–458. DOI: 10.17816/KMJ2020-452.

Введение. 9 мая 2020 г. Россия отметила 75-летие Победы в Великой Отечественной войне, которая была важнейшей частью Второй мировой войны. Это была самая жестокая из всех войн. По оценочным данным, во Второй мировой войне погибли около 55 млн человек, 1 800 000 детей до 16 лет. Людские потери Советского Союза в той войне составили около 27 млн. Самыми страшными преступлениями гитлеровцев на оккупированных советских территориях были зверские уничтожения детей [1].

Резкое ухудшение условий жизни населения, налёты вражеской авиации, артобстрелы, длительное пребывание в бомбоубежищах, голод, смерть близких, психические травмы, небывалые миграционные процессы, уменьшение количества педиатров и медсестёр в связи с мобилизацией на фронт в годы Великой Отечественной войны пагубно отразились на здоровье детей. Война как экстремальное социальное явление вызвала рост количества детских инфекционных заболеваний и социально значимой инфекционной патологии (венерических болезней и туберкулёза).

Цель статьи — представить ситуацию с инфекционной заболеваемостью детей в СССР в годы Великой Отечественной войны. Необходимость исследования обусловлена двумя обстоятельствами. В большинстве случаев историко-медицинские исследования, проводимые в советскую эпоху, в том числе и посвящённые военному периоду, не всегда могли отразить объективную картину в связи с идеологическими особенностями того времени, а нередко с запретами на публикацию тех или иных сведений. Исследования данной темы в постсоветской России немногочисленны, они выборочные или локальные.

Источники исследования. Для освещения состояния здоровья детей, их инфекционной заболеваемости в годы войны были изучены медицинские отчёты, докладные записки и другие документы из опубликованных и неопубликованных архивных материалов Государственного архива Российской Федерации, архива Академии медицинских наук СССР, региональных областных архивов, а также научные труды учёных-педиатров и организаторов

детского здравоохранения, являвшихся современниками войны, и публикации постсоветского периода.

Основные результаты исследования. Архивные материалы свидетельствуют о колоссальном ущербе, нанесённом немецкими оккупантами как всему народному хозяйству нашей страны, так и детским учреждениям. На оккупированной территории СССР, особенно в таких регионах, как Смоленск, Воронеж, Курск, Ростов, Северо-Осетинская АССР, территория Белоруссии, Украины, фашистские захватчики разрушили построенные в советские годы детские больницы, консультации, ясли [2]. Так, в Курске в Центральной детской консультации фашисты на первом этаже устроили конюшню, в детской больнице — общежитие немецких солдат, в детских яслях №6 и молочной кухне — биржу, при отступлении здания взорвали [3].

Гитлеровские захватчики уничтожали не только учреждения, их имущество, но и детей. Заместитель Наркома здравоохранения СССР М.Д. Ковригина в своей книге «Война и дети» приводит отдельные ужасающие факты из обвинительных документов, предъявленных на международном военном трибунале в Нюрнберге. Так, фашисты в городе-курорте Теберда (Северный Кавказ) истребили 500 больных костным туберкулёзом детей, находившихся на лечении в санатории [1]. На Гатчине (Ленинградская область) гитлеровцы «собрали бродивших по городу голодных детей в холодное каменное здание, обнесли его колючей проволокой, и в этом детском концентрационном лагере ежедневно умирали от голода десятки маленьких заключённых» [3].

В такой жестокой ситуации произошёл значительный рост заболеваемости детскими инфекциями. Наиболее остро военные беды и крайне неблагоприятная эпидемиологическая обстановка коснулись детей, проживавших в прифронтовых, на оккупированных территориях и в блокадном Ленинграде. Так, в Московской и Ленинградской областях возник подъём дифтерии, который был обусловлен недостаточным охватом детей противодифтерийными прививками, особенно в сельской местности, а также поздней госпитализацией заболевших

дифтерией. Это привело к повышению летальности от дифтерии в ряде инфекционных больниц [4]. Широко распространилась малярия, причём она отличалась тяжестью течения. Яркий пример тому — ситуация в оккупированном Воронеже, где на протяжении 1943 г. малярией переболели 49,4% детей в возрасте от 4 до 12 лет. Инфекции протекали на фоне выраженной алиментарной гипотрофии и анемии [5].

Быстрое продвижение фашистских войск по территории Советского Союза требовало организации срочной вынужденной эвакуации на восток страны населения, в первую очередь больших детских масс. Уже к 1 августа 1941 г. из Москвы и Ленинграда были эвакуированы 250 тыс. детей школьного возраста [6]. В сентябре и октябре из столицы дополнительно эвакуировали 60 тыс. учеников с педагогами из столичных школ-интернатов и 300 тыс. женщин с детьми в Горьковскую, Молотовскую, Челябинскую и Новосибирскую области, Татарскую, Мордовскую, Чувашскую, Марийскую АССР и Казахскую ССР [7]. В эти же регионы к маю 1942 г. из Ленинграда были вывезены 1648 детских учреждений и 188 364 ребёнка [8]. До 15 августа того же года эвакуировали ещё около 25 тыс. детей-сирот [9].

Хотя и не в такой опасной, но тоже в труднейшей для жизни ситуации находились дети, эвакуированные вглубь страны. В первый военный год острые проблемы с питанием (фактически постоянное недоедание), неудовлетворительные водоснабжение и отопление резко ухудшили санитарно-эпидемиологическую ситуацию в регионах эвакуации. Во многих районах эвакуированные дети жили в крайне неудовлетворительных жилищно-бытовых условиях, что привело к распространению педикулёза и чесотки [6]. Всё это способствовало широкому распространению детских инфекций.

О характере указанной ситуации можно судить по данным Горьковской области, являвшейся крупным центром по приёму эвакуированных людей. Там в октябре 1941 г. по сравнению с 1940 г. произошёл резкий подъём заболеваемости сыпным тифом — на 40%, корью — на 20%. Ухудшилась ситуация с заболеваемостью дизентерией. Если в довоенном марте 1941 г. в Горьковской области зарегистрировали 717 больных дизентерией, то в сентябре 1941 г. — 3658 человек [10].

В январе 1942 г. правительство принимает ряд законодательных и нормативно-правовых документов по предупреждению вспышек эпидемических заболеваний. В Наркомздраве СССР была создана комиссия по детским ин-

фекциям, которая организовала противоэпидемические и дезинфекционные отряды, направила для работы в медпунктах, комнатах матери и ребёнка на железнодорожных вокзалах 175 врачей и 350 медработников среднего звена [11]. В 1942 г. по сравнению с 1940 г. на 28% увеличивается количество детских больных коек. Причём почти половину из них составили инфекционные койки. Это позволило госпитализировать детей с дифтерией и скарлатиной. Для больных корью и коклюшем впервые открыли специализированные отделения [12].

В ноябре 1942 г. утверждаются инструктивно-методические указания «О проведении противоэпидемической работы городскими детскими консультациями, детскими поликлиниками и детскими амбулаториями». В данном документе указывалось на необходимость проведения детскими консультациями профилактической вакцинации. Особое внимание уделялось прививкам против натуральной оспы. При диагностировании у детей скарлатины и дифтерии участковые врачи должны были немедленно госпитализировать этих больных [13]. На основании «Инструкции по организации в детских садах изоляторов и карантинных групп» Наркомздрова СССР от 24 марта 1944 г. при детских садах организовывались изоляторы для обслуживания пациентов с лёгкими формами инфекционных заболеваний, а карантинные группы — для детей, имевших контакт только с одной инфекцией (корью, коклюшем, эпидемическим паротитом, ветряной оспой) [14].

Благодаря принятым мерам по профилактике эпидемических заболеваний педиатрам удалось снизить детскую заболеваемость. За первое полугодие 1943 г. по сравнению с предыдущим годом произошло снижение уровня инфекционных заболеваний в Татарской АССР, Пензенской, Кировской, Горьковской областях [15]. В 1943 г. снизилась более чем в 3 раза заболеваемость дизентерией и токсической диспепсией, что было связано с обязательной госпитализацией больных детей, лечением сульфопрепаратами, систематическим фагированием детей в коллективах [9]. Эта тенденция продолжалась и в 1944 г., когда в СССР было зарегистрировано снижение уровня заболеваемости дифтерией, скарлатиной, коклюшем и корью (табл. 1) [16].

Согласно данным табл. 1, по РСФСР наибольший подъём заболеваемости дифтерией отмечен в 1942 г. Подъём заболеваемости в больших городах, а также в Московской области был обусловлен высокой плотностью насе-

Таблица 1. Заболеваемость детскими инфекционными заболеваниями в СССР и РСФСР в годы Великой Отечественной войны (1:10 000 населения)

Заболевания	СССР			РСФСР			
	1940 г.	1941 г.	1944 г.	1940 г.	1941 г.	1942 г.	1943 г.
Дифтерия	9,9	10,3	8,2	11,4	13,0	16,9	13,0
Скарлатина	12,6	13,6	5,0	—	—	—	—
Коклюш	25,7	25,7	23,1	—	—	—	—
Корь	68,1	80,0	65,8	72,0	85,0	37,9	16,3

Примечание: в 1941–1942 гг. относительные показатели заболеваемости определяли только по 39 тыловым областям.

ления, более тесным контактом детей. Почти 50% заболевших составляли дети дошкольного возраста. С 1943 г. началось весьма заметное снижение заболеваемости, которое неуклонно продолжалось в 1944 г. Максимум заболеваемости корью (85 на 10 тыс. населения) приходился на вторую половину 1941 г. в связи с волной эвакуации детского населения из западных и центральных областей страны в восточные. С 1942 г. заболеваемость корью стала заметно снижаться и в 1943–1944 гг. резко упала, что объяснялось бесперебойным снабжением тыловых областей противокоревой сывороткой из коревых лабораторий и институтов [2].

В результате проведённых противоэпидемических мероприятий, улучшения санитарного состояния детских домов, интернатов и школ в 1943 г. в Горьковской области по сравнению с 1940 г. снизилась в 14 раз заболеваемость корью, в 12 раз — скарлатиной, в 3 раза — дизентерией, в 2 раза — брюшным тифом, в 1,5 раза — дифтерией. А в 1945 г. в Горьковской области по сравнению с 1940 г. сократилась заболеваемость брюшным тифом на 72%, дизентерией — на 86%, скарлатиной — на 31%. За 9 месяцев 1943 г. детская смертность по сравнению с 1940 г. в Горьковской области уменьшилась на 23,2% [10].

Во время Великой Отечественной войны получили распространение венерические заболевания, особенно на оккупированной немецкими войсками территории, где происходили жестокая эксплуатация и насилие гражданского населения, в том числе детей. 3 ноября 1943 г. Наркомздрав утвердил инструкцию по профилактике венерических заболеваний в детских учреждениях, согласно которой для предупреждения заноса сифилиса устанавливали особые правила приёма детей в заведение. При малейшем подозрении на сифилис мать и ребёнок направляли на серологическое обследование, при необходимости — на рентгенографию конечностей. Всем детям, поступавшим в дом ребёнка, детский дом и интернат, проводили

реакцию Вассермана. Больных детей не допускали в детские учреждения и направляли на антилюэтическое комбинированное лечение (новарсенол + миарсенол + биохинол). Детей без клинической и серологической симптоматики, но родившихся от больных сифилисом матерей, принимали в ясли только после одного комбинированного курса терапии [17].

Во время Великой Отечественной войны, как это всегда бывало в периоды военных действий, когда происходило ухудшение санитарно-гигиенических бытовых условий и питания, а также снижение резистентности организма, остро встала проблема предупреждения распространения туберкулёза как среди военнослужащих, так и среди гражданского населения, включая детей.

Особенно тяжёлая ситуация с детским туберкулёзом сложилась в Ленинграде, где данная патология имела свои особенности, связанные с количественным и качественным недостатком продуктов питания (дети по карточкам получали в ноябре 125 г хлеба, в декабре 1941 г. — 200 г, в феврале 1942 г. — 400 г). Согласно патологоанатомическим исследованиям одной из больниц Ленинграда, в 1942 г. детская смертность от туберкулёза по сравнению с 1940 г. увеличилась почти в 2 раза. У большинства больных детей отмечали обширное поражение бронхиальных и мезентериальных лимфатических узлов. На втором месте по частоте диагностировали туберкулёз лёгких, при котором преобладали диссеминированные процессы [18].

Сравнительное изучение инфицированности туберкулёзом за годы войны, проведённое по единой методике Центрального НИИ туберкулёза в Москве, Горьком, Алма-Ате и Новосибирске, показало неуклонное её повышение у школьников. Доля инфицированных туберкулёзом детей в возрасте 8–12 лет выросла с 37,7% в 1940 г. до 56–61% в 1944 г. и школьников-подростков 13–17 лет соответственно с 56,4–72% до 64,8–82%. С повышением инфицированности среди школьников увеличилась и заболеваемость

мость туберкулёзом. Так, в 1944 г. при обследовании детей Москвы выявили среди младших школьников 3,3% и среди подростков около 4% пациентов с лёгочным туберкулёзом, при этом доля активных форм составляла 1,5%. По данным аналогичных осмотров в Саратове было выявлено 4,8%, в Горьковской области — 6,5%, в Сталинградской области — 12,6% школьников, поражённых туберкулёзом [19]. В 1944 г. инфицированность школьников туберкулёзом была ниже, чем в 1942–1943 гг., но выше доведенного уровня [20].

С первых же месяцев войны утверждён ряд нормативных документов, направленных на борьбу с туберкулёзом среди детского населения: директивное письмо «О мерах по сохранению противотуберкулёзной сети и улучшению фтизиатрического обеспечения населения» Наркомздрава СССР (август 1941 г.); приказы Наркомздравов СССР и РСФСР об обязательной вакцинации новорождённых вакциной БЦЖ против туберкулёза. 8 августа 1942 г. вышло циркулярное письмо Наркомздрава СССР по раннему выявлению туберкулёза в детских консультациях, поликлиниках и больницах, в котором даны рекомендации местным органам здравоохранения по совершенствованию ранней диагностики туберкулёза. В частности, для разбора диагностических ошибок детские консультации и поликлиники должны были организовывать с тубдиспансерами совместные конференции [13].

7 июля 1943 г. Наркомздрав РСФСР подготовил справку «О мероприятиях по борьбе туберкулёзом». В справке указывалось, что возобновлены приёмы педиатров-фтизиатров в детских консультациях, поликлиниках и тубдиспансерах в Куйбышевской, Кировской, Омской областях, Бурято-Монгольской АССР и других регионах. В ряде городов (Калинине, Куйбышеве, Чапаевске и др.) с целью ранней диагностики туберкулёза фтизиатры проводили профилактические осмотры детей в яслях, детских садах, школах, при необходимости направляли на рентгеноскопию лёгких. При выявлении детей с туберкулёзной интоксикацией их распределяли в созданные в яслях и детских садах специальные группы, а учащихся — в лесные школы. В Куйбышеве, Горьком, Чапаевске, Сызрани, Дзержинске, Павлове, Балахне и других городах для выявления туберкулёза у детей в детских учреждениях проводили поголовную пиркетизацию детей раннего и дошкольного возраста.

С конца 1942 г. активировалась работа по вакцинации новорождённых в городских род-

домах. Однако нередко прививочную работу осложнял ограниченный срок действия при-сылаемых вакцин. По данным медицинского отчёта Наркомздрава СССР, вакцинацию новорождённых Московской области в 1942 г. провели на 81,5%, в первом квартале 1943 г. — на 87,5%, в Бурято-Монгольской АССР — на 86,3%, однако в некоторых областях, в частности в Кировской, вакцинацию БЦЖ осуществили только на 40% в связи с перебоями с доставкой вакцины [21].

2 августа 1943 г. утвердили инструкцию «По борьбе с туберкулёзом среди детей раннего возраста», в которой всю работу по борьбе с туберкулёзом у данного контингента предлагали проводить силами врачей детских консультаций и яслей под непосредственным руководством противотуберкулёзных диспансеров. С целью своевременного выявления туберкулёза у детей раннего возраста в детских консультациях всем вакцинированным и невакцинированным проводили реакцию Пирке. Детям с положительной реакцией, а также с отрицательной, но с подозрением на туберкулёз, делали реакцию Манту. Важным пунктом данной инструкции было создание:

1) санаторных групп при яслях и санаторных площадок при консультациях для маленьких пациентов с хронической тубинтоксикацией, закрытыми формами туберкулёза периферических лимфатических узлов, остаточными явлениями плеврита и лимфаденита в стадии рассасывания, туберкулёзом кожи и мелких костей;

2) санаториев для детей раннего возраста с лёгочным туберкулёзом и костно-суставным туберкулёзом.

Отбор детей в санатории проводили городские и областные отборочные комиссии [17].

Все разработанные специалистами меры позволяли усовершенствовать диагностику туберкулёза в ранние сроки, обеспечить изоляцию инфицированных и больных туберкулёзом детей, их лечение, оздоровление и профилактику распространения заболевания.

Заключение. Анализ широкого круга источников, в том числе документов из государственных архивов РФ периода Великой Отечественной войны, позволяет дать объективную оценку тяжелейшей ситуации, сложившейся с детской инфекционной заболеваемостью в годы войны как на оккупированной территории, так в регионах эвакуации детского населения. В результате проведения центральными и местными органами здравоохранения системных противоэпидемических мероприятий был поставлен

заслон эпидемиям детских инфекций: они не стали типичным явлением военного времени. Следует также отметить, что, несмотря на повышение в первые годы войны заболеваемости туберкулёзом, венерическими заболеваниями и малярией, было предотвращено дальнейшее распространение этой социально значимой патологии.

Участие авторов. С.А.Ш. проводила исследование; В.Ю.А. отвечал за сбор и анализ результатов; А.А.Б. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковригина М.Д. *Война и дети*. М.: Дом. 1995; 48 с. [Kovrigina M.D. *War and Children*. Moscow: Publisher "Home" (In Russian, "Dom"). 1995; 48 p. (In Russ.)]
2. ГАРФ. Фонд 8009. Народный комиссариат здравоохранения СССР. Опись 21. Дело 66. *Отчёт о состоянии детского здравоохранения в период Великой Отечественной войны* (29 мая — 29 декабря 1944 г.). Л. 23–29. [State Archive of the Russian Federation (SARF). Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory #21. Case #66. *Report on the condition of Public Children's Health Care during the Great Patriotic War* (May 29 — December 29, 1944): 23–29. (In Russ.)]
3. Мананникова Н.В. *Медицинское обслуживание детей в освобождённых от немецкой оккупации районах РСФСР*. Труды пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям. Министерство здравоохранения СССР и РСФСР. М.: Медгиз. 1948; 13–17. [Manannikova N.V. *Medical care service for children in areas of the Russian Federation liberated from German occupation* // Writings of the Plenums of the Council of treatment-and-preventive care for children. The Ministry of Public Health of the USSR and the RSFSR. Moscow: Medgiz. 1948; 13–17. (In Russ.)]
4. Ковригина М.Д. *Медицинское обслуживание детей в период Великой Отечественной войны*. Труды пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям. Министерство здравоохранения СССР и РСФСР. М.: Медгиз. 1948; 5–13. [Kovrigina M.D. *Medical care for children during the Great Patriotic War* // Writings of the Plenums of the Council of treatment-and-preventive care for children. The Ministry of Public Health of the USSR and the Russian Soviet Federated Socialist Republic (RSFSR). Moscow: Medgiz. 1948; 5–13. (In Russ.)]
5. Штейнберг Л.Д. *Наблюдение над состоянием здоровья детского населения в районах Воронежской области, бывших в зоне оккупации*. Труды пленумов Совета лечебно-профилактической помощи детям. Министерство здравоохранения СССР и РСФСР. М.: Медгиз. 1948; 84–88. [Shteinberg L.D. *Monitoring the health condition of children in the Voronezh region that was in the occupation zone* // Writings of the Plenums of the Council of treatment-and-preventive care for children. The Ministry of Public Health of the USSR and the RSFSR. Moscow: Medgiz. 1948; 84–88. (In Russ.)]
6. О детях, эвакуированных из Москвы и Ленинграда. Постановление Оргбюро ЦК ВКП(б) от 22 августа 1941 г. *Известия ЦК КПСС*. М. 1990, сентябрь, №9; 206–207. [About the children evacuated from Moscow and Leningrad. Resolution of the Organizing Bureau of the Central Committee of the All-Union Communist Party of Bolsheviks from August 22, 1941 // *News ["Izvestiya"] of the Central Committee of the Communist Party of Soviet Socialist Republic*. Moscow. 1990, September, #9; 206–207. (In Russ.)]
7. ГАРФ. Фонд Р-6822. Совет по эвакуации при Совете Народных комиссаров. Опись 1. Дело 541. *Постановления Совета по эвакуации при СНК СССР с №СЭ-1 по №СЭ-123*. Л. 173–174. [SARF. Fond Р-6822. Evacuation Council under the Council of People's Commissars of the USSR. Inventory #1. Case #541. *Resolutions of the Evacuation Council from #EC-1 to #EC-123*. 173–174. (In Russ.)]
8. ГАРФ. Фонд 2306. Народный комиссариат просвещения. Опись 70. Дело 2760. Материалы по проверке постановления СНК РСФСР «О мероприятиях по улучшению работы эвакуированных детучреждений» от 24 марта 1942 г. (27 мая 1942 г. — май 1943 г.). Л. 32. [SARF. Fund 2306. People's Commissariat of Education. Inventory 70. Case 2760. Records of control of the Resolution of the Council of People's Commissars of the RSFSR "Measures to Improve the work of evacuated children's institutions" from March 24, 1942 (May 27, 1942 — May 1943). 32. (In Russ.)]
9. ГАРФ. Фонд 2306. Народный комиссариат просвещения. Опись 70. Дело 2782. *Справки, докладные записки Ленинградского района, переписка с Ленинградским горно и обласно об эвакуации и размещении детей и школ из Ленинграда в начале учебного года* (13 марта — 11 ноября 1942). Л. 1. [SARF. Fund 2306. People's Commissariat of Education. Inventory 70. Case 2782. *References, report notes, correspondence of Leningrad District of Education about evacuation and placement of children and schools from Leningrad at the beginning of the school year* (March 13 — November 11, 1942). 1. (In Russ.)]
10. Сакович Н.В. *Социальные проблемы труженников тыла: организация здравоохранения в Горьковской области накануне и в годы Великой Отечественной войны*. Нижний Новгород: ННГАСУ. 2010; 100 с. [Sakovich N.V. *Social Problems of Rear area Workers: Health Care Organization in Gorky Region on the Eve and During the Great Patriotic War*. Nizhny Novgorod. 2010; 100 p. (In Russ.)]
11. *Здравоохранение в годы Великой Отечественной войны. 1941–1945*. Сборник документов и материалов. Под ред. М.И. Барсукова, Д.Д. Кувшинского. М.: Медицина. 1977; 575 с. [Public Health Care during the Great Patriotic War. 1941–1945. Collection of documents and data / Ed. M.I. Barsukov, D.D. Kuvshinsky. Moscow: Medicine. 1977; 575 p. (In Russ.)]
12. Гольдфельд А.Я. *Очерки по истории педиатрии СССР*. М.: Медицина. 1970; 184 с. [Goldfeld A.J. *Essays on the History of Pediatrics of the USSR*. Moscow: Medicine. 1970; 184 p. (In Russ.)]
13. ГАРФ. Фонд 8009. Народный комиссариат здравоохранения СССР. Опись 21. Дело 21. *Инструкции и циркуляры Управления детских лечебно-профилактических учреждений НКЗ СССР за 1942 г.* (8 августа — 14 ноября 1942 г.). Л. 22–23. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory #21. Case #21. *Instructions and circular letters of the Department of Children's Therapeutic and Preventive Institutions of the People's Commissariat of Public Health of the USSR for 1942* (August 8 — November 14, 1942). 22–23 (In Russ.)]

14. ГАРФ. Фонд 8009. Народный комиссариат здравоохранения СССР. Опись 21. Дело 155. *Материалы по вопросу медицинского обслуживания детских садов* (15 января — 20 декабря 1945 г.). Л. 45–46. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory #21. Case #155. *Data on the issue of medical health care of kindergartens* (January 15 — December 20, 1945). 45–46. (In Russ.)]

15. ГАРФ. Фонд 8009. Народный комиссариат здравоохранения СССР. Опись 21. Дело 61. *Материалы о состоянии эвакуированных детских учреждений (докладные записки, справки, переписка)* (1 января — 25 декабря 1943 г.). Л. 11, 94–95. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory #21. Case #61. *Data on the condition of evacuated children's institutions (staff report, briefing notes, correspondence)* (January 1 — December 25, 1943). 11, 94–95. (In Russ.)]

16. ГАРФ. Фонд 8009. Народный комиссариат здравоохранения СССР. Опись 21. Дело 219. *Краткий отчёт о деятельности Управления лечебно-профилактической помощи детям Наркомздрава СССР и аппаратов на местах в деле лечебно-профилактического обслуживания детей и состояние детского здравоохранения за годы Великой Отечественной войны* (4 ноября 1947). Л. 1–23. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory #21. Case #219. *Brief report on the activities of the Department of Therapeutic and Preventive Care for Children of the People's Commissariat of Public Health of the USSR and local administration of Therapeutic and Preventive care of children, and the condition of children's health care service during the Great Patriotic War* (November 4, 1947). 1–23. (In Russ.)]

17. ГАРФ. Фонд 8009. Народный комиссариат здравоохранения СССР. Опись 21. Дело 43. *Инструкции НКЗ СССР по вопросам детского здравоохранения* (7 июня — 3 августа 1943 г.). Л. 8, 9, 13–15. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory #21. Case #43. *Instructions of the National Commissariat of Public Health of the USSR on issues of child health care* (June 7 — August 3, 1943). 8, 9, 13–15. (In Russ.)]

18. Мясоедова В.М. Туберкулёз у детей в 1942 г. по материалам больницы им. Крупской в Ленинграде.

В кн.: *Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда. Алиментарные дистрофии и авитаминозы у детей*. Л.: Медгиз. 1944; 111–114. [Myasoeodova V.M. Tuberculosis in children in 1942 from the materials of the hospital named after Krupskaya in Leningrad // *Issues of pediatrics in the days of the Blockaded Leningrad. Nutritional dystrophy and avitaminosis in children*. Leningrad: Medgiz. 1944; 111–114. (In Russ.)]

19. ГАРФ. Фонд 8009. Наркомздрав СССР. Опись 21. Дело 145. *Материалы, характеризующие развитие детского здравоохранения в СССР* (22 марта — 22 октября, 1945). Л. 34–40. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory #21. Case #145. *Data representative of the development of children's health care in the USSR* (22 March — 22 October, 1945). L. 34–40. (In Russ.)]

20. Калугина М.Н., Броцкая С.М., Зборовская Ф.И. *Физическое развитие и состояние здоровья школьников Красногвардейского района г. Москвы в 1944 г.* Информационный сборник Института педиатрии АМН СССР. М. 1946; 53–54. [Kalugina M.N., Brotskaya S.M., Zborovskaya F.I. *Physical development and health condition of schoolchildren of Krasnogvardeyskiy district of Moscow in 1944* // Information collection of the Institute of Pediatrics of the Academy of Medical Sciences of the USSR. Moscow. 1946; 53–54. (In Russ.)]

21. ГАРФ. Фонд 8009. Народный комиссариат здравоохранения СССР. Опись 21. Дело 41. *Материалы по вопросу борьбы с туберкулёзом среди детей* (стенограмма заседания деткомиссии по туберкулёзу в НКЗ СССР от 20 октября 1943 г.; протокол совещания у заместителя Народного комиссара здравоохранения СССР Ковригиной от 11 октября 1943 г., переписка с Наркомздравом союзных республик) (6 июня — 15 ноября 1943 г.). Л. 57. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Inventory #21. Case #41. *Data on the struggle against tuberculosis among children* (transcript of the session of the Committee on Children's Tuberculosis in the People's Commissariat of Public Health of the USSR from October 20, 1943; protocol of the meeting with Deputy People's Commissar of Health of the USSR Kovrigina from October 11, 1943) (June 6 — November 15, 1943). 57. (In Russ.)]

К 90-летию юбилею Василия Яковлевича Давыдова — врача, учёного, педагога

Ирина Венидиктовна Николаева^{1*}, Альбина Ильгизаровна Загидуллина²,
Файруза Саубановна Гилмуллина¹, Нелли Васильевна Галеева¹,
Юлия Михайловна Созинова^{1,3}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Управление здравоохранения по г. Казани МЗ РТ, г. Казань, Россия;

³Республиканская клиническая инфекционная больница
им. профессора А.Ф. Агафонова, г. Казань, Россия

Реферат

В статье, посвящённой 90-летию со дня рождения Василия Яковлевича Давыдова, представлен его жизненный путь, становление как личности и как врача. Василий Яковлевич Давыдов (13.02.1930–15.07.2016) — выдающийся представитель казанской школы инфекционистов, доцент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, человек с особым клиническим мышлением, воспитавший не одно поколение врачей, отличник здравоохранения СССР, заслуженный врач Республики Татарстан. Был награждён медалями «За доблестный и самоотверженный труд в ВОВ 1941–1945 гг.», «Ветеран труда», «Победитель в соцсоревновании», «Тысячелетнего юбилея РТ», пятью юбилейными медалями «За победу над фашистской Германией». Изучение жизненного пути В.Я. Давыдова — стимул для молодого поколения врачей. Его человеколюбие, самоотдача и высокий профессионализм должны стать достойным примером служения своей профессии.

Ключевые слова: Василий Яковлевич Давыдов, кафедра инфекционных болезней, Казанский государственный медицинский университет.

Для цитирования: Николаева И.В., Загидуллина А.И., Гилмуллина Ф.С. и др. К 90-летию юбилею Василия Яковлевича Давыдова — врача, учёного, педагога. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 459–462. DOI: 10.17816/KMJ2020-459.

For the 90th anniversary of Davydov Vasily Yakovlevich — doctor, scientist, teacher

I.V. Nikolaeva¹, A.I. Zagidullina², F.S. Gilmullina¹, N.V. Galeeva¹, J.M. Sozinova^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Board of Public Health of Kazan City, Kazan, Russia;

³Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases named after A.F. Agafonov, Kazan, Russia

Abstract

The article presents the course of life, personality formation and becoming a doctor of Vasily Yakovlevich Davydov and dedicated to the 90th anniversary of his birth. Vasily Yakovlevich Davydov (13.02.1930–15.07.2016) — an outstanding representative of the Kazan school of infectious diseases, associate Professor of the Department of infectious diseases, Kazan state medical University, person with special clinical thinking, who trained more than a generations of doctors. He was awarded the “Excellence in Healthcare” prize by the USSR People's Commissariat of Health, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan. He was awarded the medals: “For valiant and dedicated work in the Great Patriotic War of 1941–1945”, “Veteran of Labor”, “Winner in Social Competition”, “Millennium of RT”, five anniversary medals “For Victory over Fascist Germany”. The life course of V.Ya. Davydov is an incentive for the younger generation of doctors. His philanthropy, dedication and high professionalism should be a worthy example of the ministry of his profession.

Keywords: Vasily Yakovlevich Davydov, Department of infectious diseases, Kazan state medical University.

For citation: Nikolaeva I.V., Zagidullina A.I., Gilmullina F.S. et al. For the 90th anniversary of Davydov Vasily Yakovlevich — doctor, scientist, teacher. *Kazan medical journal.* 2020; 101 (3): 459–462. DOI: 10.17816/KMJ2020-459.

В феврале 2020 г. исполнилось 90 лет со дня рождения Василия Яковлевича Давыдова — выдающегося представителя казанской школы инфекционистов, доцента кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, врача с особым клиническим мышлением, который воспитал не одно поколение молодых врачей (рис. 1).

Василий Яковлевич Давыдов родился 13 февраля 1930 г. в селе Крестниково Цильнинского района Ульяновской области в многодетной семье [1]. Его отец, Яков Григорьевич Давыдов (1888–1940), работал фельдшером, а мама, Анна Кузьминична (1890–1982) — была домохозяйкой и вырастила семь детей. Василий Яковлевич рос в дружной и любящей семье, его мировоззрение формировалось трудолюбивыми родителями, обладающими высокими жизненными принципами и редкой душой. Очевидно, что родители оказали непосредственное влияние на выбор профессии, требующей человеколюбия, усердия и высокого уровня ответственности [2].

Василий Яковлевич был младшим ребёнком в семье, у него было четыре брата и две сестры. Старшие братья и сёстры очень любили и опекали младшего брата. Когда началась Великая Отечественная война, всех его братьев призвали на фронт. Когда Василию было 13 лет, он и ещё трое друзей разработали план: пройти 40 километров до Ульяновска пешком, а там на пристани тайно проникнуть на пароход, идущий на фронт, где объявить себя сиротами и стать «сынами полка». В первых числах сентября мальчики встретились в условленном месте и отправились с запасами картошки и хлеба в путь. Трое суток они ночевали под лодками пристани, ели арбузные корки, а пароходов на Сталинград так и не было. На четвёртые сутки их нашли. Как вспоминал Василий Яковлевич: «Мама тогда встретила меня вся в слезах и причитаниях: “Последний сыночек решил бросить старенькую мать!”, а я в ответ заплакал, потому что мне стало очень стыдно» [2].

Во время войны Василий был возницей и, как взрослый мужчина, возил на лошадях кухарок с продуктами на дальний стан, доставлял воду к тракторам и комбайнам, подвозил копны сена. За трудодни он получал пшеницу, сено и солому. Семья Давыдовых в это время жила в селе Телешовка на Свияге. Они выращивали картошку и другие овощи, держали корову и кур. Василий активно помогал матери по хозяйству. Семья Василия и другие односельчане активно помогали детям-сиротам, которых было много в их селе. Мама посылала Василия с продуктами и одеждой к этим детям. Благо-



Рис. 1. Василий Яковлевич Давыдов, 2014 г.

даря помощи односельчан все дети-сироты выжили [2]. За работу в колхозе в военные годы В.Я. Давыдов был награждён медалью «За доблестный труд в ВОВ 1941–1945 гг.» и получил удостоверение ветерана Великой Отечественной войны.

После окончания войны, завершив обучение в 7-летней Телешовской школе, Василий Яковлевич поступил в Ульяновскую фельдшерско-акушерскую школу, окончил её с отличием и в мае 1948 г. был направлен на работу борт-фельдшером станции санитарной авиации при Облздраве г. Ульяновска [1]. Одновременно он работал фельдшером в областном туберкулёзном диспансере, а по вечерам учился в 10-м классе вечерней школы и готовился к вступительным экзаменам в Казанский государственный медицинский институт (КГМИ).

Осенью 1949 г. В.Я. Давыдов был зачислен студентом санитарно-гигиенического факультета КГМИ, который окончил в 1955 г. с отличием. В институте он был комсомольским активистом, председателем совета студенческого научного общества КГМИ, а после блестящего окончания 4-го курса студент Василий Давыдов стал Сталинским стипендиатом. С 1955 г. В.Я. Давыдов обучался в клинической ординатуре на кафедре инфекционных болезней КГМИ. В период обучения в ординатуре два раза по заданию Министерства здравоохранения ТАССР он выезжал в Цильнинский район для работы по ликвидации трахомы среди населения района.

В ноябре 1957 г. Василий Яковлевич был назначен руководителем студентов 2-го курса педиатрического факультета, выехавших на работу на целинные земли Сухобузимского района Красноярского края, на берега Енисея. В том же году Василий Яковлевич был принят на должность ассистента кафедры инфекционных болезней КГМИ.



Рис. 2. Бельгийское Конго — Республика Заир, 1962 г.



Рис. 3. 1976–1977 учебный год

В 1961 г. по решению Министерства здравоохранения СССР и комитета Красного Креста СССР с группой московских врачей и переводчиков В.Я. Давыдов был командирован в Республику Бельгийское Конго (ныне Республика Заир) для оказания медицинской помощи людям, пострадавшим из-за наводнения реки Конго. Это было важным политическим шагом для установления дипломатических отношений с данной страной. За шесть месяцев группа врачей, работая в госпитале африканского города Ошве и оказывая медицинскую помощь взрослому и детскому населению, заслужила любовь и доверие народа этой страны (рис. 2) [2].

В 1966 г. В.Я. Давыдов под руководством профессора А.Е. Резника защитил кандидатскую диссертацию на тему «Динамика окислительно-восстановительных процессов и функции внешнего дыхания у больных дизентерией и гриппом» [1]. Василий Яковлевич продолжал трудиться на кафедре инфекционных болезней КГМИ (рис. 3).

В 1986 г. В.Я. Давыдовым совместно с профессором И.А. Студенцовой была проведена клиническая апробация димефосфона (нового фосфорорганического соединения) при различных инфекционных заболеваниях. Препарат

был применён в лечении больных с острыми респираторными заболеваниями, а также при дизентерии и сальмонеллёзе, брюшном тифе и болезни Брилля. Результаты исследований были представлены на кафедре фармакологии КГМИ в виде официального отчёта. Позднее, когда димефосфон стали более широко применять для лечения инфекционных заболеваний, накопленный научный материал по препарату был представлен в фармкомитет Министерства здравоохранения СССР в виде коллективного труда профессора Д.Ш. Еналеевой, доцента В.Я. Давыдова и тогда ещё молодого ассистента, а ныне профессора В.Х. Фазылова [3].

В 1980 г. Василий Яковлевич избран доцентом кафедры инфекционных болезней. Им опубликовано более 100 научных работ по проблемам инфекционной патологии. Его лекции по ботулизму, особо опасным инфекциям, брюшному тифу особенно нравились студентам и его ученикам. Он мог донести самую сложную информацию понятным для начинающих врачей языком. В.Я. Давыдов относился к каждому пациенту с большим вниманием и уважением и в своих учениках воспитывал правильное поведение у постели больного, передавал им лучшие врачебные традиции.

Благодаря высокой эрудиции, природным способностям и клиническому мышлению Василий Яковлевич стал высококвалифицированным специалистом. Ни один консилиум в инфекционной больнице не проходил без его участия. С 1985 по 1995 гг. В.Я. Давыдов исполнял обязанности главного внештатного инфекциониста Министерства здравоохранения Республики Татарстан, был консультантом Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Василий Яковлевич принимал участие в самых сложных экспертных случаях, где были нужны глубокие знания инфектологии.

Активная жизненная позиция, неравнодушное отношение к вопросам развития инфекционной службы и воспитания будущих врачей-инфекционистов побудили Василия Яковлевича к написанию монографии «Организация в г. Казани кафедр инфекционных болезней, их роль в подготовке и развитии инфекционной службы Татарстана» и методического пособия «Основные задачи медицинских вузов в развитии клинического мышления у студентов в процессе преподавания» (2004).

Монография об организации инфекционной службы выдержала три издания (2004, 2005, 2014 гг.). В ней освещена санитарно-эпидемиологическая обстановка по инфекцион-

ным болезням в Казанской губернии и в Казани в конце XIX и начале XX веков, дан исторический экскурс организации республиканской инфекционной службы и её развития после открытия профильных кафедр. Представлены подробные сведения о развитии кафедр инфекционных болезней, их организаторах и научных направлениях [1, 4].

Василий Яковлевич Давыдов награждён медалями «Отличник здравоохранения СССР», «За доблестный и самоотверженный труд в ВОВ 1941–1945 гг.», «Ветеран труда», «Победитель в соцсоревновании», «Тысячелетнего юбилея РТ», пятью юбилейными медалями «За победу над фашистской Германией», а также многими почётными грамотами, в том числе и грамотой Комитета Красного креста СССР. За заслуги в области здравоохранения ему присвоено почётное звание «Заслуженного врача Республики Татарстан».

В 2004 г. в возрасте 74 лет В.Я. Давыдов ушёл на заслуженный отдых, но продолжал вести активную общественную работу, будучи членом Совета ветеранов Казанского государственного медицинского университета. В этот период Василий Яковлевич часто встречался с коллективом кафедры и в неформальной обстановке рассказывал интересные истории из своей жизни, мог спеть народные песни и частушки. Это был интеллектуальный, позитивный, добрейшей души человек с большим чувством юмора и природным обаянием.

15 июля 2016 г. Василия Яковлевича не стало. В нашей памяти он остался замечательным, добрым и отзывчивым человеком, прекрасным клиницистом, жизнь которого служит приме-

ром безвозмездного служения своему Отечеству и народу.

Участие авторов. И.В.Н. — руководитель работы; Н.В.Г. и Ю.М.С. проводили исследования; А.И.З. и Ф.С.Г. отвечали за сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доцент Василий Яковлевич Давыдов. Некролог. *Казанский мед. ж.* 2016; 97 (4): 664. [Dotsent Vasilii Yakovlevich Davydov. *Kazan medical journal.* 2016; 97 (4): 664. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ5622.
2. Галеева Н.В. Жить, чтобы внести свой вклад в этот мир. *Казанский медик.* 2015; (2): 3–6. [Galeeva N.V. Live to contribute to this world. *Kazanskiy medik.* 2015; (2): 3–6. (In Russ.)]
3. Фазылов В.Х., Еналеева Д.Ш. 90-летие кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета — ALMA MATER казанской школы инфекционистов. *Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2014; (1): 66–71. [Fazylov V.Kh., Enaleeva D.Sh. The 90th anniversary of the Department of Communicable Diseases, Kazan State Medical University, the alma mater of Kazan School of Infectologists. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2014; (1): 66–71. (In Russ.)]
4. Давыдов В.Я. Организация в г. Казани кафедр инфекционных болезней, их роль в подготовке кадров и развитии инфекционной службы Татарстана. Казань: Казанский гос. мед. ун-т. 2004; 120 с. [Davydov V.Ya. *Organizatsiya v g. Kazani kafedr infektsionnykh bolezney, ikh rol' v podgotovke kadrov i razvitiy infektsionnoy sluzhby Tatarstana.* (Organization of the departments of infectious diseases in Kazan, their role in the training of personnel and the development of Tatarstan infectious diseases service.) Kazan: Kazan State Medical University. 2004; 120 p. (In Russ.)]

Гордость Казанской школы микробиологов — профессор Рудольф Робертович Гельтцер и его ученики (к 130-летию со дня рождения)

Гузель Шавхатовна Исаева^{1,2*}, Мария Валерьевна Стремоухова¹,
Игорь Александрович Базиков³, Игорь Владимирович Карташев³,
Андрей Владимирович Карташев³

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии, г. Казань, Россия;

³Ставропольский государственный медицинский университет,
г. Ставрополь, Россия

Реферат

Статья подготовлена к 130-летию юбилею заведующего кафедрой микробиологии Казанского государственного медицинского университета, профессора Рудольфа Робертовича Гельтцера. Представлены основные вехи биографии Р.Р. Гельтцера, освещены исторические аспекты становления Казанской школы микробиологов, представителем которой он был. Статья подготовлена с использованием первоисточников — научных статей и монографий, опубликованных в период его деятельности, воспоминаний коллег из Ставропольского государственного медицинского университета, архивных материалов кафедры микробиологии им. В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, а также Национального архива Республики Татарстан. Описаны основные научные достижения Р.Р. Гельтцера и его научный вклад в развитие микробиологии — как одного из основоположников учения о спирохетозах. Дано описание экспериментальных исследований по созданию питательных сред для выделения чистой культуры бледной трепонемы, поиску диагностических методов при сифилисе и других аспектов научной деятельности Р.Р. Гельтцера и его учеников.

Ключевые слова: Рудольф Робертович Гельтцер, кафедра микробиологии, спирохетоз, культивирование спирохет, бледная трепонема.

Для цитирования: Исаева Г.Ш., Стремоухова М.В., Базиков И.А. и др. Гордость Казанской школы микробиологов — профессор Рудольф Робертович Гельтцер и его ученики (к 130-летию со дня рождения). *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 463–471. DOI: 10.17816/KMJ2020-463.

The pride of the Kazan school of microbiology is Professor Rudolf Robertovich Geltzer and his students (on the 130th anniversary)

G.Sh. Isaeva^{1,2}, M.V. Stremoukhova¹, I.A. Bazikov³, I.V. Kartashev³, A.V. Kartashev³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

³Stavropolsky State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract

The article was prepared for the 130th anniversary of the Head of the Department of Microbiology of Kazan State Medical University, Professor Rudolf Robertovich Geltzer. The milestones of R.R. Geltzer's biography, and highlights the historical aspects of the formation of the Kazan school of microbiologists, which he represented are shown. The paper was prepared using primary sources — scientific articles and monographs published in the period of his activity, memories of colleagues from the Stavropol State Medical University, archival materials of the Department of Microbiology named after V.M. Aristovsky of Kazan State Medical University, as well as the National

Archives of the Republic of Tatarstan. The main scientific achievements of R.R. Geltzer and his scientific contribution to the development of microbiology as one of the founders of the teaching of spirochetosis are described. The description of experimental studies on the development of culture medium for the isolation of *Treponema pallidum*, the search methods for diagnosing syphilis and other aspects of the scientific activity of R.R. Geltzer and his students is presented.

Keywords: Rudolf R. Geltzer, department of microbiology, spirochetosis, cultivation of spirochetes, *treponema pallidum*.

For citation: Isaeva G.Sh., Stremoukhova M.V., Bazikov I.A. et al. The pride of the Kazan school of microbiology is Professor Rudolf Robertovich Geltzer and his students (on the 130th anniversary). *Kazan medical journal*. 2020; 101 (3): 463–471. DOI: 10.17816/KMJ2020-463.

Для кафедры микробиологии им. В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета (КГМУ) 2020 г. богат на юбилейные события. 100 лет назад в 1920 г. на базе кафедры общей патологии Казанского государственного университета была создана кафедра микробиологии медицинского факультета, правопреемницей которой по праву можно считать кафедру микробиологии КГМУ. Этот год юбилейный и для Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (КНИИЭМ) — 120-летие со дня основания. В этот год мы также отмечаем 130 лет со дня рождения профессора Рудольфа Робертовича Гельтцера, который возглавлял кафедру микробиологии Казанского государственного медицинского института в 1932–1942 гг. и был научным консультантом Казанского бактериологического института (бывшее название КНИИЭМ в 1900–1925 гг.). Это совпадение юбилейных дат очень символично, так как истории становления и развития кафедры и института неразрывно связаны между собой, и одно из связующих звеньев — деятельность Р.Р. Гельтцера.

Рудольф Робертович Гельтцер — один из ярких представителей плеяды советских микробиологов, но, к сожалению, публикаций о его жизни и вкладе в развитие микробиологии, особенно казанской школы, немного. Нужно отметить работу сотрудников Ставропольского государственного медицинского университета по созданию фильма о Р.Р. Гельтцере.

Р.Р. Гельтцер родился в 1890 г. в Санкт-Петербурге в семье гражданина города Нарвы Роберта Романовича (настоящее имя Роберт-Генрих) Гельтцера. Его отец был служащим, а мать — Паулина Ареидевна Гельтцер (урождённая Петерс) — была дочерью моряка-лоцмана, заведующего водной спасательной станцией, она занималась домашним хозяйством. Среднее образование Рудольф получил во Введенской гимназии Санкт-Петербурга, которую окончил в 1909 г. с золотой медалью. После окончания

гимназии он поступил в Императорскую военную-медицинскую академию в Санкт-Петербурге, где готовили военных врачей для русской армии. В 1914 г. Гельтцер окончил академию с отличием и был направлен в качестве вольноопределяющегося в 92-й пехотный Печорский полк, квартировавший в Санкт-Петербурге.

С началом Первой мировой войны Р.Р. Гельтцер получил назначение в действующую армию на Юго-Западный фронт на должность младшего врача 41-го пехотного Селенгинского полка. С августа 1915 г. по февраль 1917 г. он служил младшим ординатором 173-го полевого запасного военного госпиталя, а с февраля по ноябрь 1917 г. — помощником главного врача перевязочного отряда 22-й Сибирской стрелковой дивизии. Затем вплоть до апреля 1918 г. исполнял должность главного врача 1-го лазарета 50-й пехотной дивизии. При расформировании лазарета он уехал в Казань. В июле 1918 г. Рудольф Гельтцер добровольно вступил в ряды Красной Армии и работал главным врачом подвижных госпиталей 7-й стрелковой дивизии в Петрограде, Костроме и Шуе. И при новой власти он безупречно нёс свою службу: с начала мая 1919 г. участвовал в походах и боях на Южном, Восточном и Юго-Западном фронтах и на Украине. За успешное формирование лечебных заведений и учреждений получил благодарность от командования дивизии [1].

Один из учеников профессора Р.Р. Гельтцера О.Н. Лопаткин рассказал о том, что в Казань Гельтцер попал, будучи больным сыпным тифом. Его привёз с фронта профессор В.М. Аристовский, который в тот период возглавлял Казанский бактериологический институт и кафедру микробиологии. По окончании военных действий и расформирования 376-го стрелкового полка младший врач Гельтцер был назначен врачом гарнизонной амбулатории в Казани. С этой должности он демобилизуется в августе 1922 г.

Встреча с Вячеславом Михайловичем Аристовским и последующий приезд в Казань стали для Рудольфа Робертовича судьбонос-

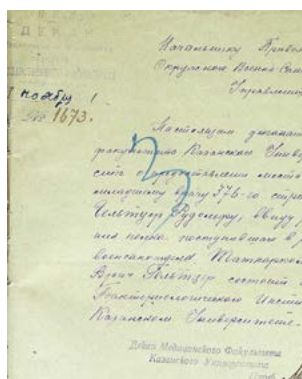


Рис. 1. Ходатайство о предоставлении Р.Р. Гельтцеру места на кафедре микробиологии медицинского факультета Казанского университета (1921)

ными. Нужно отдать должное В.М. Аристовскому, который не только имел серьёзную научную подготовку в области микробиологии, был хорошим организатором, опытным педагогом, но и обладал необходимой для руководителя интуицией, благодаря чему сумел собрать вокруг себя учеников-единомышленников, к числу которых в первую очередь относится и Р.Р. Гельтцер. С ноября 1921 г. под руководством В.М. Аристовского началась научно-педагогическая деятельность Гельтцера — сначала в должности ассистента кафедры микробиологии медицинского факультета Казанского университета (рис. 1), а с 1925 г. (по совместительству) — в должности заведующего диагностическим отделением Казанского микробиологического института (рис. 2).

Научная деятельность Р.Р. Гельтцера началась с изучения вопросов культивирования боррелий возвратного тифа (под руководством В.М. Аристовского). Уже в 1921 г. они публикуют свою первую совместную работу «О культивировании спирохеты Obermier'a» [2] (рис. 3).

Р.Р. Гельтцер совместно с В.М. Аристовским разработали питательную среду для культивирования спирохет возвратного тифа (названную впоследствии их именами), на которой в течение 7 лет поддерживалась чистая культура боррелий, выделенная у больного возвратным тифом в 1924 г. Это был самый длительный эксперимент подобного рода, который стал методической предпосылкой для широких экспериментальных исследований по изучению спирохет [3]. Дальнейшие работы были посвящены изучению биологических свойств культуральных форм спирохет и изменения их патогенности, проведению сравнительной оценки методов их культивирования [4–7].

9 ноября 1922 г. молодой учёный сделал первый научный доклад на заседании общества



Рис. 2. Р.Р. Гельтцер в 20-е годы XX века



Рис. 3. Оттиск статьи Р.Р. Гельтцера «Сравнительная оценка методов культивирования спирохет Obermier'a» в Казанском медицинском журнале (1926)

врачей при Казанском университете на тему «О культивировании зубных спирохет». Статья с этим названием вышла в 1923 г. в Казанском медицинском журнале. Результатом работы стало обоснование способа получения культуры зубных спирохет [8]. В 1928 г. в соавторстве с В.И. Поповым выходят работы о патогенности полученных в Казани культур спирохет Обермайера, об опыте получения сифилитического антигена из культур бледной трепонемы [9, 10].

Методика культивирования спирохет создавалась и использовалась прежде всего для изучения вопросов этиологии и профилактики возвратного тифа. Однако в результате многолетней и упорной работы учёных Казанского бактериологического института по изучению спирохетозов значительные результаты были достигнуты тогда и в борьбе с другим «социальным» заболеванием — сифилисом.

Как известно, получение чистой культуры *Treponema pallidum* сопряжено с большими трудностями. Попытки выделить этот микроорганизм предпринимали различные исследователи. Работы казанских микробиологов Р.Р. Гельт-



Рис. 4. Оттиск монографии Р.Р. Гельцера «О культивировании бледной спирохеты» (1929)

цера и В.М. Аристовского по культивированию спирохет были одними из первых в России и опередили положительные опыты по культивированию бледной трепонемы, проведённые Г.А. Вольферц в 1936 г. в лаборатории Саратовской сифилидологической лаборатории и сотрудниками кафедры кожных и венерических болезней 1-го Московского медицинского института под руководством проф. П.С. Григорьева (первый и второй московские штаммы) в 1937 г. [11]. Таким образом, их по праву можно назвать основателями советской школы спирохетологии.

Опыты по культивированию бледной трепонемы проводились Рудольфом Робертовичем Гельтцером непрерывно в течение 6 лет, их результаты были опубликованы в 1929 г. в его основном научном труде «О культивировании бледной спирохеты» [12] (рис.4). В результате опытов по культивированию *T. pallidum*, проведённых Р.Р. Гельтцером совместно с В.М. Аристовским, удалось получить чистую культуру при посевах материала, взятого от больного. Сначала все попытки вырастить культуру бледной спирохеты из материала, стерильно взятого от больного кролика или человека и свободного от посторонних микробов, завершались неудачей. Первоначально исследователям удавалось выделить трепонему лишь в составе смешанных культур, содержащих постороннюю микрофлору.

Выделение чистой культуры из смешанной удалось только при использовании жидкой питательной среды, разработанной Р.Р. Гельтцером совместно с В.М. Аристовским и впоследствии получившей название среды Аристовского–Гельтцера [13]. Эта среда состояла из нагретой кроличьей или человеческой сыворотки крови с прибавлением кусочка ткани мозга или яичка кролика.



Рис. 5. Характер роста культуры *Treponema pallidum* (из монографии Р.Р. Гельцера «О культивировании бледной спирохеты», 1929)

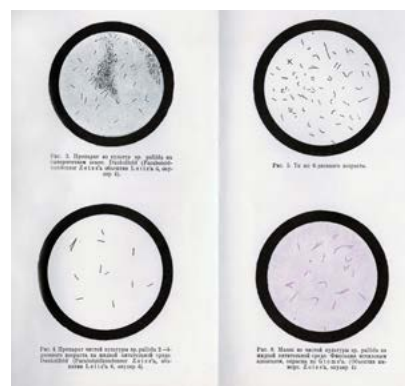


Рис. 6. Препараты из культур *Treponema pallidum* (из монографии Р.Р. Гельцера «О культивировании бледной спирохеты», 1929)

Исследователями также была отмечена высокая приспособляемость трепонем к условиям культивирования: требовательные в первых поколениях чистые культуры при последующем субкультивировании развивались, хотя медленнее и не столь пышно, не только на жидких, но и на плотных средах. Так, на агаре, содержащем сыворотку и кусочки мозга кролика, Р.Р. Гельтцеру удалось получить колонии спирохет, что послужило материалом для последующего культивирования на жидких средах в чистом виде. При этом было отмечено, что культуральные варианты отличаются по биологическим свойствам от тканевых форм. Эти отличия затрагивали не только морфологию, но и патогенные свойства (культуральные варианты были авирулентными в опытах на животных). Однако антигенные свойства оставались неизменными, что было доказано на многочисленных опытах на животных. При иммунизации кроликов выделенными штаммами в сыворотке обнаруживали агглютинины, лизины и комплемент-связываю-

щие антитела, что доказывало их видовую принадлежность. Как отмечал в заключении работы автор, «в результате опытов культивирования бледной спирохеты нам удалось получить положительный результат, то есть выделить чистую культуру при посевах материала, взятого от больного человека и содержавшего в себе примесь посторонних микроорганизмов». Выделенный в 1929 г. Р.Р. Гельтцером штамм, получивший название *T. pallidum* штамм II (Казань), впоследствии стали использовать как эталонный для получения диагностических антигенов (рис. 5, 6).

В частности, из лабораторной культуры бледной спирохеты был получен специфический антиген для серологической диагностики сифилиса в 1931 г. [14]. Позже разработанный впервые в СССР под руководством Р.Р. Гельтцера паллида-антиген был утверждён для серодиагностики сифилиса правительством СССР и использовался в работе серологических лабораторий дерматовенерологических диспансеров.

Работа с чистой культурой бледной трепонемы не прекращалась на кафедре микробиологии в 40–50-е годы XX века и выполнялась Р.Р. Гельтцером и его учениками [15–18].

Одной из выдающихся учениц В.М. Аристовского и Р.Р. Гельтцера была Зайнаб Хабибулловна Каримова, родившаяся в простой крестьянской семье и ставшая впоследствии профессором и заведующим кафедрой микробиологии Казанского медицинского института в 1945–1947 и 1956–1974 гг. З.Х. Каримова после окончания медицинского факультета Казанского университета в 1931 г. как отличница учёбы была оставлена в аспирантуре на кафедре микробиологии [19]. По предложению профессора Р.Р. Гельтцера аспирантами З.Х. Каримовой и Г.Г. Кондратьевым были поставлены опыты по выделению трепонем на различных питательных средах.

Сначала была апробирована методика, предложенная Г.А. Вольферц в 1936 г. в лаборатории Саратовской сифилидологической лаборатории, представляющая собой посев крови больных с вторичным периодом сифилиса на мясопептонный бульон с кусочками бычьей печени и 50% асцитической жидкости [6]. Однако после ряда отрицательных результатов З.Х. Каримовой и Г.Г. Кондратьевым в методику были внесены некоторые изменения: вместо асцитической жидкости добавляли сыворотку крови человека, кролика, лошади в разных концентрациях — 25–30–50%. Но опять были получены отрицательные результаты, рост спирохет отсутствовал. Тогда в эксперимент были вве-

дены дополнительные среды — бульон с добавлением кусочков печени и витамина С, что привело к положительным результатам. При использовании питательных сред на основе печёночного бульона, асцитической жидкости, сыворотки и ростовой добавки (аскорбиновой кислоты) происходил пышный рост спирохет, которые сохраняли свою вирулентность, что подтверждалось при дальнейшем интратестикулярном заражении кроликов [20]. В 1940 г. З.Х. Каримовой и Г.Г. Кондратьевым был выделен штамм *Treponema pallidum* №V.

Наряду с проблемой культивирования *T. pallidum* аспирант З.Х. Каримова под руководством профессора Р.Р. Гельтцера занималась вопросами формирования иммунного ответа при сифилисе, в частности вопросом наличия и динамики агглютинирующих и литических свойств сыворотки крови больных сифилисом на разных стадиях заболевания. В то время среди учёных не было единого мнения по данному вопросу. Одни считали, что агглютинины отсутствуют, другие указывали на их наличие и диагностическое значение. Также неоднозначны были публикации о лизинах: одни исследователи наблюдали только «парализующее подвижность спирохет» действие, другие указывали на спирохетоцидное действие.

Предметом исследования сотрудников кафедры микробиологии Казанского медицинского института З.Х. Каримовой и Г.Г. Кондратьева совместно с микробиологической лабораторией Краевого микробиологического института Наркомздрава ТАССР было изучение сывороток крови людей, больных сифилисом на разных стадиях заболевания (первичный, вторичный свежий, вторичный латентный, третичный, нейролюэс, врождённый), на наличие агглютининов и лизинов в отношении культур *T. pallidum* штамма II (Казань), выделенного профессором Р.Р. Гельтцером. В результате проведённых экспериментов было убедительно доказано наличие агглютинирующих и литических свойств сывороток, представлена динамика их активности в зависимости от стадии заболевания, а также показано действие противосифилитических препаратов (в частности, неосальварсана) на их активность [21].

Продолжением данной работы было исследование ещё одной ученицы Р.Р. Гельтцера — аспиранта Казанского медицинского института Екатерины Кирилловны Наумовой — о влиянии препаратов неосальварсана и бийохинона на выработку агглютининов по отношению к *T. pallidum* на кроликах, показавшее повышение титра агглютининов при комбинирован-

ном введении препаратов. Для экспериментов были также использованы чистые культуры *T. pallidum* штамма II (Казань), выделенного профессором Р.Р. Гельтцером [22].

Впоследствии основные исследования к.м.н. доцента Е.К. Наумовой, заведовавшей кафедрой микробиологии Казанского государственного медицинского института (КГМИ) в 1953–1956 гг., были посвящены изучению изменчивости возбудителя дифтерии и разработке питательной среды с теллуридом калия для его обнаружения; антибиотических свойств аспергиллина, полученного из *Aspergillus niger*. Однако, несмотря на это, в своих работах Е.К. Наумова продолжала использовать штаммы, выделенные В.М. Аристовским и Р.Р. Гельтцером. В частности, она изучала антибиотическое действие аспергиллина, полученного из культуры гриба *Aspergillus niger* на различных культурах, в том числе использовала четыре штамма культуральной бледной трепонеми: штамм Казань II, выделенный Аристовским и Гельтцером, штаммы Казань IV и Казань V, выделенные Кондратьевым и Каримовой. Было доказано его спирохетоцидное действие препарата [23].

Интересна биография ещё одного из учеников Р.Р. Гельтцера — Нуруллы Сунагатулловича Фазлуллина, одного из представителей Казанской школы микробиологов, выходца из татарской крестьянской семьи. Закончив медицинский факультет Томского университета, Н.С. Фазлуллин летом 1925 г. приехал в Казань, а с осени того же года стал работать в Краевом микробиологическом институте Наркомздрава ТАССР (бывшее название КНИИЭМ в 1925–1934 гг.) врачом-эпидемиологом, выезжая с отрядом на ликвидацию вспышек дифтерии в Тетюшский район и сыпного тифа в Мензелинский район Татарской АССР. С 1927 г. Н.С. Фазлуллин числился штатным работником Краевого микробиологического института Наркомздрава ТАССР — сначала ассистентом эпидемиологического отделения, затем сывороточного, с марта 1931 г. в должности заведующего сывороточным отделением. Параллельно в Казанском медицинском институте он работал ассистентом с 1930 г., вёл практические занятия со студентами. В 1937 г. Н.С. Фазлуллин по ходатайству Р.Р. Гельтцера был направлен для участия в азербайджанской экспедиции по изучению микрофлоры воздуха в условиях высокогорного климата на Кавказе в качестве руководителя по альпинистской части.

Профессор Р.Р. Гельтцер так отзывался о Н.С. Фазлуллине: «Доктор Фазлуллин про-

явил себя добросовестным работником, обладающим организационными способностями, отличным педагогом, преданным своему делу. Несмотря на большую нагрузку и даже порой перегрузку в работе, доктор Фазлуллин уделял время и для научно-исследовательской работы по вопросам иммунитета и изучения микрофлоры воздуха горных высот. Кроме того, в настоящее время готовится к защите кандидатской диссертации “Массовые культуры бледной спирохеты”» (отзыв Р.Р. Гельтцера из личного дела Н.С. Фазлуллина архива отдела кадров КГМУ).

Научные исследования Н.С. Фазлуллина преимущественно были посвящены изучению бледной трепонеми, в дальнейшем они стали основой его диссертационной работы [24, 25]. До 17 августа 1939 г. он проработал ассистентом кафедры микробиологии КГМИ, впоследствии стал работать в бактериологической службе Черноморского флота.

Круг научных интересов Р.Р. Гельтцера не ограничивался только спирохетами, о чём свидетельствуют его работы «Опыты культивирования сыпнотифозного вируса» (1935), «Этиология и бактериологическая диагностика инфекционной желтухи» (1939). В этот период профессор Р.Р. Гельтцер возглавлял кафедру микробиологии и был научным консультантом Краевого микробиологического института Наркомздрава ТАССР, а Семён Федосеевич Немшилов был его директором.

С.Ф. Немшилов сочетал руководящую работу с научной и педагогической деятельностью на кафедре микробиологии (был аспирантом, затем ассистентом кафедры микробиологии). С.Ф. Немшилов под руководством Р.Р. Гельтцера выполнял научные исследования по изучению возбудителей сыпного тифа. В частности, он изучал проблему культивирования риккетсий на непатогенных микроорганизмах *in vitro*, для этого использовал культуру дрожжей из рода сахаромикет. Исследователями была показана возможность выделения риккетсий сыпного тифа из крови больных на культурах дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. При заражении выделенными культурами кроликов было показано образование агглютининов в отношении О- и Н-штаммов *Proteus X19* в реакции Weil–Felix, что доказывало их видовую принадлежность. Это исследование имело большое практическое значение для создания в дальнейшем диагностических и иммунных препаратов [26, 27]. Однако эта работа не была закончена, так как в 1937 г. С.Ф. Немшилов был арестован по делу «правых микробиологов».



Рис. 7. Кафедра микробиологии Казанского медицинского института. 1939 г. Р.Р. Гельтцер (нижний ряд, четвертый слева) и сотрудники (З.Х. Каримова, Е.К. Наумова, Н.С. Фазлуллин и др.)

В 1930 г. на кафедре микробиологии Р.Р. Гельтцер стал приват-доцентом. По совокупности работ в области спирохетозов постановлением высшей квалификационной комиссии Наркомздрава РСФСР от 27 мая 1935 г. ему были присуждены учёная степень доктора медицинских наук и учёное звание профессора. В 1936 и 1937 гг. он избирался председателем Казанского филиала Всероссийского общества микробиологов и эпидемиологов. Профессор Р.Р. Гельтцер был хорошим педагогом и опытным микробиологом, руководителем кафедры, однако в характеристике на профессора Р.Р. Гельтцера, подписанной директором Казанского медицинского института 31 декабря 1937 г., значилось: «Кафедра была засорена врагами народа (2 ассистента). Политически не внушает доверия. Подлежит замене». Несмотря на такую оценку руководства, в тот момент Гельтцеру удалось остаться в должности заведующего кафедрой.

С августа 1941 г. Р.Р. Гельтцер состоял консультантом военного инфекционного госпиталя, а в ноябре 1941 г. был избран членом учёного медицинского совета при Наркомздраве СССР.

С началом Великой Отечественной войны тематика научных исследований кафедры под руководством Р.Р. Гельтцера претерпевает изменения, основные исследования посвящены изучению методов стерилизации и антисептики, востребованных в военное время: «Опыты стерилизации ампульного кетгута», «Сравнительная оценка бактерицидных свойств йода и бриллиантовой зелени», «Сравнительная оценка бактерицидных свойств йода, хлорамидина и хлорамида» и др.

Согласно Указу Президиума Верховного Совета СССР лица немецкой национальности, про-

живавшие в Поволжье, были обязаны покинуть прифронтовую полосу. В июле 1942 г. профессор Гельтцер был репрессирован без предъявления обвинений и мобилизован органами НКВД на железнодорожное строительство в город Буйинск (Татарская АССР), где работал в качестве заведующего лабораторией Центрального лазарета [1]. После возвращения через год из лагеря ему предложили на выбор место заведующего кафедрой микробиологии Ижевского и Ставропольского медицинских институтов, и с 1944 г. он переезжает в Ставрополь, где с 1944 по 1965 гг. заведует кафедрой микробиологии Ставропольского медицинского института. В Ставрополе он продолжил изучение бледной трепонемы, и по праву его можно назвать основателем Ставропольской школы спирохетологов. Культуры бледной трепонемы, выделенные Р.Р. Гельтцером в 1946 г. (штаммы VI, VII, VIII) и совместно с Л.И. Тутовой (IX штамм «Ставрополь»), до сих пор поддерживаются в музее Ставропольского государственного медицинского университета, где студенты, в отличие от студентов других вузов России, имеют возможность в поле зрения темнопольного микроскопа изучать подвижность бледной трепонемы [28].

За 53 года своей научно-педагогической деятельности профессор Р.Р. Гельтцер подготовил тысячи врачей. Им было написано около 90 научных работ, основная часть которых посвящена спирохетозам. Под его руководством были защищены 16 кандидатских и 1 докторская диссертация. Наряду с научно-педагогической деятельностью он вёл большую общественную работу. В течение 8 лет Гельтцер возглавлял Казанское отделение Всесоюзного общества микробиологов и эпидемиологов. В Ставрополе он стал основателем и до конца своих дней оставался бессменным председателем Ставропольского отделения Всесоюзного общества эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов им. И.И. Мечникова.

Жизнь профессора Р.Р. Гельтцера, русского немца, была полна нелёгких испытаний, но в то же время отмечена яркими открытиями в науке и востребованностью в лице его учеников. Основная его заслуга в области микробиологии — широкое изучение им и его последователями проблемы спирохетозов, что стало научной основой для диагностики и лечения сифилиса, возвратного тифа и ряда других инфекционных заболеваний. Наиболее широкую известность приобрели исследования таких учеников Р.Р. Гельтцера, как Л.С. Персиянинов, З.Х. Каримова, Е.К. Наумова, В.Н. Беднова, О.П. Крылова. Четверо из них стали профессорами,

а Л.С. Персиянинов — академиком Академии медицинских наук СССР [1].

Рудольф Робертович отличался высокой эрудицией, исключительной скромностью, щедростью и большим трудолюбием, он отдавал любимому делу все свои знания и опыт. Человечность, чуткость к людям, успешная научная и общественная деятельность снискали ему глубокое уважение коллег и учеников. Рудольф Робертович Гельтцер ушёл из жизни 24 сентября 1968 г. Он был похоронен на Даниловском кладбище города Ставрополя [1].

Участие авторов. Г.Ш.И. — анализ полученных данных, написание текста; М.В.С. — оформление иллюстраций; И.А.Б., И.В.К. и А.В.К. — сбор и обработка материалов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карташев А.В., Карташев И.В. Жизненный путь и трудовая деятельность Р.Р. Гельтцера (1890–1968). *Альманах «Труды по истории медицины»*. 2017; (2): 475–486. [Kartashev A.V., Kartashev I.V. The life and work of R.R. Geltzer (1890–1968). *Almanakh «Trudy po istorii meditsiny»*. 2017; (2): 475–486. (In Russ.)]
2. Аристовский В.М., Гельтцер Р.Р. О культивировании спирохеты Obermier'a. *Казанский мед. ж.* 1921; (1): 59–67. [Aristovskiy V.M., Geltzer R.R. About the cultivation of spirochetes Obermier'a. *Kazan medical journal*. 1921; (1): 59–67. (In Russ.)]
3. Аристовский В.М., Гельтцер Р.Р. Новая питательная среда для культивирования спирохэт Obermier'a. *Казанский мед. ж.* 1925; 21 (1): 12–20. [Aristovskiy V.M., Geltzer R.R. New nutrient medium for cultivation of spirochetes Obermier'a. *Kazan medical journal*. 1925; 21 (1): 12–20. (In Russ.)]
4. Аристовский В.М., Гельтцер Р.Р. О патогенности наших культур спирохэт Obermier'a. *Казанский мед. ж.* 1926; 22 (5–6): 532–535. [Aristovskiy V.M., Geltzer R.R. About the pathogenicity of our cultures spirochete Obermier'a. *Kazan medical journal*. 1926; 22 (5–6): 532–535. (In Russ.)]
5. Аристовский В.М., Гельтцер Р.Р. О морфологической изменчивости спирохэт Obermier'a. *Казанский мед. ж.* 1928; 24 (1): 44–49. [Aristovskiy V.M., Geltzer R.R. About the morphological variability of spirochetes Obermier'a. *Kazan medical journal*. 1928; 24 (1): 44–49. (In Russ.)]
6. Вольфферц Г.А. Простой метод выделения бледной спирохеты в чистой культуре больных людей. *Вестн. микробиол., эпидемиол. и паразитол.* 1936; 15 (3–4): 334. [Wolferts G.A. A simple method for isolating pale spirochetes in the pure culture of sick people. *Vestnik mikrobiologii, epidemiologii i parazitologii*. 1936; 15 (3–4): 334. (In Russ.)]
7. Aristowsky V.M., Hoeltzer R.R. Ein Nährboden zur Kultivierung der “Spirochaete” Obermeieri. *Zentralbl. f. Bacteriol.* 1925; 94 (7–8): 448–452.
8. Гельтцер Р.Р. О культивировании зубных спирохет. *Казанский мед. ж.* 1923; 29 (1): 12–21. [Geltzer R.R. About the cultivation of dental spirochetes. *Kazan medical journal*. 1923; 29 (1): 12–21. (In Russ.)]
9. Гельтцер Р.Р., Попов В.И. Опыты получения сифилитического антигена из культур *S. pallida*. В кн.: *XI Всесоюзный съезд бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей*. Ленинград. 1928; 39. [Geltzer R.R., Popov V.I. Experiments on obtaining syphilitic antibodies from *S. pallida* cultures. In: *XI All-Union Congress of bacteriologists, epidemiologists and sanitary doctors*. Leningrad. 1928; 39. (In Russ.)]
10. Гельтцер Р.Р., Попов В.И. Опыты получения сифилитического антигена из культур *Sp. pallida*. *Микробиол. ж.* 1928; 7 (1): 50–57. [Geltzer R.R., Popov V.I. Experiments for obtaining syphilitic antigen from *Sp. pallida* cultures. *Mikrobiologicheskii zhurnal*. 1928; 7 (1): 50–57. (In Russ.)]
11. Завьялов Л.И., Якупов И.А. Вклад профессора П.С. Григорьева в развитие сифилидологии в период его работы в 1-м Московском медицинском институте (1936–1940). *Саратовский науч.-мед. ж.* 2014; 10 (3): 491–495. [Zavyalov L.I., Yakupov I.A. Contribution of Professor P.S. Grigoriev to the development of syphilidology during his work at the 1st Moscow medical Institute (1936–1940). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 10 (3): 491–495. (In Russ.)]
12. Гельтцер Р.Р. О культивировании бледной спирохеты. Отдельный оттиск из «Учёных записок Казанского гос. университета им. В.И. Ульянова-Ленина». 1929; XXXIX (1): 107 с. [Geltzer R.R. About the cultivation of pale spirochetes. A separate print from the “Scientific notes of the Kazan state University. V.I. Ulyanov-Lenin University”. 1929; XXXIX (1): 107 p. (In Russ.)]
13. Гельтцер Р.Р. Сравнительная оценка методов культивирования спирохэт Obermier'a. *Казанский мед. ж.* 1926; 22 (3): 278–283. [Geltzer R.R. Comparative evaluation of methods of cultivation of spirochetes Obermier'a. *Kazan medical journal*. 1926; 22 (3): 278–283. (In Russ.)]
14. Гельтцер Р.Р., Сушкова Э.Г. О применении антигенов из культур *S. pallida* для серодиагноза сифилиса. *Казанский мед. ж.* 1931; (1): 3–14. [Geltzer R.R., Sushkova E.G. On the use of antigens from *S. pallida* cultures for syphilis serodiagnosis. *Kazan medical journal*. 1931; (1): 3–14. (In Russ.)]
15. Гельтцер Р.Р. К методике культивирования *Spirochaeta pallida*. *Казанский мед. ж.* 1931; 27 (9–10): 951–955. [Geltzer R.R. To the method of cultivation of *Spirochaeta pallida*. *Kazan medical journal*. 1931; 27 (9–10): 951–955. (In Russ.)]
16. Гельтцер Р.Р., Юнусова С.М. К вопросу о применении антигенов из культур *Sp. pallida* для серодиагностики сифилиса. *Казанский мед. ж.* 1931; 29 (8–9): 709–713. [Geltzer R.R., Yunusova S.M. On the use of antigens from *Sp. pallida* cultures for syphilis serodiagnostics. *Kazan medical journal*. 1931; 29 (8–9): 709–713. (In Russ.)]
17. Гельтцер Р.Р. О развитии устойчивости бледной спирохеты в культуре к некоторым химическим веществам. *ЖМЭИ*. 1941; (7–8): 78–83. [Geltzer R.R. On the development of pale spirochete resistance in culture to certain chemicals. *Journal of microbiology epidemiology and immunobiology*. 1941; (7–8): 78–83. (In Russ.)]
18. Гельтцер Р.Р., Кузьмина Ю.Т. Исследования бледной спирохеты в культуре. *ЖМЭИ*. 1942; (3): 81. [Geltzer R.R., Kuzmina Yu.T. Studies of pale spirochetes in culture. *Journal of microbiology epidemiology and immunobiology*. 1942; (3): 81. (In Russ.)]

19. Исаева Г.Ш., Хабилова Г.З., Акберов А.Р. Профессор Зайнаб Хабибулловна Каримова — яркий представитель казанской школы микробиологов (к 110-летию со дня рождения). *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (4): 719–726. [Isaeva G.Sh., Khabirova G.Z., Akberov A.R. Professor Zainab Khabibullovna Karimova — a bright representative of the Kazan school of microbiologists (to the 110th anniversary of his birth). *Kazan medical journal.* 2019; 100 (4): 719–726. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2019-719.

20. Каримова З.Х., Кондратьев Г.Г. К вопросу о выделении бледной спирохеты в чистой культуре из крови больного человека. *Труды Казанского гос. мед. ин-та.* 1944; (2): 81–84. [Karimova Z.Kh., Kondratev G.G. On the issue of isolation of pale spirochete in pure culture from the blood of a sick person. *Trudy Kazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta.* 1944; (2): 81–84. (In Russ.)]

21. Каримова З.Х., Кондратьев Г.Г. К вопросу об антителах при сифилисе у людей. *Труды Казанского гос. мед. ин-та.* 1935; 1–2 (19–20): 98–108. [Karimova Z.Kh., Kondratev G.G. On the question of antibodies in syphilis in humans. *Trudy Kazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta.* 1935; 1–2 (19–20): 98–108. (In Russ.)]

22. Наумова Е.К. О влиянии препаратов ноарсенола и биохиола на выработку агглютининов по отношению *Sp. pallida* в эксперименте на кроликах. *Казанский мед. ж.* 1936; (12): 1471–1478. [Naumova E.K. The effect of noarsenol and biochiol on the production of agglutinins relative to *Sp. pallida* in an experiment on rabbits. *Kazan medical journal.* 1936; (12): 1471–1478. (In Russ.)]

23. Наумова Е.К. Аспергиллин и его антибиотическое действие в условиях эксперимента и клиники. *Труды санитарно-гигиенического факультета КГМИ. Казань.* 1951; 129–142. [Naumova E.K. Aspergillin and its

antibiotic effect in experimental and clinical conditions. *Trudy sanitarno-gigienicheskogo fakulteta KGMi. Kazan.* 1951; 129–142. (In Russ.)]

24. Фазлуллин Н.С., Немшилова Н.А. К вопросу о влиянии тестолызата на повышение титра диагностических и лечебных сывороток. *Труды Казанского мед. института.* 1935; (1–2): 93–95. [Fazlullin N.S., Nemshilova N.A. On the effect of testolysate on increasing the titer of diagnostic and therapeutic serums. *Trudy Kazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta.* 1935; (1–2): 93–95. (In Russ.)]

25. Фазлуллин Н.С. О влиянии витамина С на развитие бледной спирохеты в культуре. *Вестн. венерол. и дерматол.* 1940; (10): 26–28. [Fazlullin N.S. On the effect of vitamin C on the development of pale spirochetes in culture. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 1940; (10): 26–28. (In Russ.)]

26. Гельтцер Р.Р., Немшилов С.Ф. Опыты культивирования сыпнотифозного вируса (сообщение 1). *Казанский мед. ж.* 1934; (11–12): 1167–1178. [Geltzer R.R., Nemshilov S.F. Experiments on the cultivation of typhoid virus (message 1). *Kazan medical journal.* 1934; (11–12): 1167–1178. (In Russ.)]

27. Гельтцер Р.Р., Немшилов С.Ф. Опыты культивирования сыпнотифозного вируса (сообщение 2). *Казанский мед. ж.* 1935; (1): 86–94. [Geltzer R.R., Nemshilov S.F. Experiments on the cultivation of typhoid virus (message 2). *Kazan medical journal.* 1935; (1): 86–94. (In Russ.)]

28. Базиков И.А., Шатохин В.А. *Рудольф Робертович Гельтцер.* Ставрополь. 2013; 12 с. Выпуск 2. Серия «Учимся у Учителей: храня благодарную память». [Bazikov I.A., Shatokhin V.A. *Rudolf Robertovich Geltzer.* Stavropol. 2013; 12 p. Issue 2. Series “Learning from Teachers: keeping a grateful memory”. (In Russ.)]

Профессор Всеволод Васильевич Талантов



Кафедра эндокринологии Казанского государственного медицинского университета понесла тяжёлую утрату: 14 апреля 2020 г. на 91-м году ушёл из жизни выдающийся учёный, талантливый руководитель и замечательный человек, член-корреспондент Академии наук республики Татарстан, член научного совета по эндокринологии Российской академии медицинских наук, заслуженный деятель науки и заслуженный врач республики Татарстан, заведующий республиканским диабетологическим центром, доктор медицинских наук, профессор Всеволод Васильевич Талантов.

Всеволод Васильевич родился 7 августа 1929 г. в селе Нижний Услон Верхнеуслонского района ТАССР в семье врача. В 1953 г. окончил с отличием Казанский государственный медицинский институт (КГМИ). Работал ординатором, ассистентом, доцентом кафедры терапии КГМИ. Основные результаты научных исследований В.В. Талантов получил в области эндокринологии.

В 1962 г. на Всесоюзной конференции эндокринологов В.В. Талантовым был поставлен вопрос о включении в учебные планы медицинских вузов нового предмета — эндокринологии. В 1967–1968 гг. при кафедре госпитальной терапии КГМИ был организован первый специальный курс по эндокринологии, в 1976 г. данный курс был преобразован в кафедру эндокринологии, первую среди вузов СССР. Заведующим кафедрой был избран Всеволод Васильевич Талантов.

Безусловно, В.В. Талантов стал основоположником эндокринологической службы республики Татарстан. В 1967 г. он был назначен главным внештатным эндокринологом Минздрава РТ. При его содействии была организована ассоциация врачей-эндокринологов РТ, которую почти

30 лет он возглавлял в качестве президента. При участии профессора В.В. Талантова в Казани созданы и организованы первые специализированные отделения для лечения больных с патологией эндокринной системы в 6-й и 7-й городских больницах Казани и Республиканской клинической больнице, Казанский городской и Республиканский эндокринологические диспансеры.

Получило признание новое научное направление, разработанное В.В. Талантовым и его учениками, — конституциональная диабетология. Его предложение по патогенетическому принципу рассмотрения вариантов и стадий сахарного диабета нашло подтверждение в новой классификации Всемирной организации здравоохранения.

В.В. Талантов — автор двухсот пятидесяти научных работ, в том числе четырёх монографий. Под его научным руководством подготовлены четыре доктора и пятнадцать кандидатов медицинских наук.

В.В. Талантов — член президиума правления Научного общества эндокринологов (ассоциации) России (СССР — до 1991 г.), редакционных советов пяти медицинских журналов. Был председателем учебно-методической комиссии при Главном управлении учебных заведений Минздрава СССР (1976–1995), почётным членом Научного общества эндокринологов России. Награждён тремя правительственными наградами, лауреат премии им. А.Г. Терегулова Академии наук РТ (2000).

Сотрудники кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, кафедры эндокринологии Казанской государственной медицинской академии и коллектив «Казанского медицинского журнала» выражают искренние соболезнования семье и близким Всеволода Васильевича.

РЕЗЮМЕ КОКРЕЙНОВСКИХ ОБЗОРОВ

Уважаемые читатели «Казанского медицинского журнала»!

В соответствии с договором между «Казанским медицинским журналом» и Кокрейновской библиотекой (Cochrane Library) мы продолжаем публикацию переводов на русский язык резюме на простом языке (Plain Language Summaries) систематических обзоров, опубликованных в базе Кокрейновской библиотеки. Переводы на русский язык подготовлены в Координационном центре Кокрейн Россия. Оригинальные версии резюме на английском языке этих и других кокрейновских обзоров, а также их переводы на русский язык заинтересованные читатели смогут найти в открытом доступе на сайтах www.cochrane.org и www.russia.cochrane.org/ru.

Коронавирус (COVID-19): доказательства, касающиеся интенсивной терапии

Эта Специальная коллекция создана в ответ на пандемию COVID-19 и регулярно обновляется. Она направлена на обеспечение немедленного доступа к систематическим обзорам, самым непосредственным образом относящимся к тактике ведения и лечения людей, госпитализированных с тяжёлыми острыми респираторными инфекциями. Эта коллекция включает обзоры, имеющие отношение к этапному руководству ВОЗ, которые были собраны Группой Кокрейновских обзоров по экстренной и неотложной помощи, а также опирается на знания Групп Кокрейн в поражённых регионах.

Хотя в обзорах этой Специальной коллекции оценивают вмешательства, упомянутые в этапном руководстве ВОЗ, применимость доказательств может быть ограничена из-за низкой

доли людей с вирусной инфекцией, включённых в первичные исследования.

Эта Специальная коллекция будет обновляться, чтобы обеспечить её применение по мере изменения ситуации и развития руководств ВОЗ. Она также будет опираться на знания групп Кокрейн в поражённых регионах.

Различная природа патогенов и способов их передачи по сравнению с тем, что в настоящее время известно о COVID-19, может ограничивать применимость доказательств, обобщённых в этих обзорах.

Пожалуйста, обратите внимание, что обзоры, включённые в эту Специальную коллекцию, суммируют доказательства, и их включение не означает, что рассмотренные вмешательства оказались эффективной профилактической мерой.

Высокопоточные носовые канюли для поддержания дыхания у взрослых реанимационных пациентов

Актуальность. Распространённой причиной поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является потребность в дыхательной (или респираторной) поддержке. Высокопоточные носовые канюли (HFNC) представляют собой небольшие пластиковые трубки, которые расположены в ноздрах пациента и доставляют нагретую смесь воздуха и кислорода с высокой скоростью пациенту, нуждающемуся в поддержании дыхания. Эти трубки часто используются в ОРИТ, однако нет убедительных доказательств, свидетельствующих о том, что они предоставляют пациентам долгосрочную пользу, такую как уменьшение продолжительности пребывания в ОРИТ или улучшение шансов на выживание.

Характеристика исследований. Доказательства актуальны по март 2016 г. Мы включили в обзор 11 исследований с 1972 участниками.

У большинства участников была дыхательная недостаточность, или они были только что сняты с аппарата искусственного дыхания. Во включённых исследованиях сравнивали HFNC с низкопоточным кислородом, подаваемым через лицевые маски, низкопоточные канюли или устройства, в которых используется небольшое давление для доставки кислорода. Мы провели повторный поиск в декабре 2016 г. и будем рассматривать все интересующие исследования при обновлении этого обзора.

Основные результаты. Мы не нашли доказательств того, что применение HFNC снизило частоту неэффективного лечения или риск смерти в сравнении с низкопоточными кислородными устройствами. Мы не нашли доказательств каких-либо преимуществ HFNC с точки зрения частоты нежелательных событий, продолжительности пребывания в ОРИТ или про-

должительности респираторной поддержки. Мы не выявили различий в уровнях кислорода или углекислого газа в крови участников и отметили, что любые различия в частоте дыхания были небольшими и не рассматривались как клинически важные. В исследованиях не сообщали о различиях в оцениваемых пациентами показателях комфорта. Только в одном исследовании выявили доказательства меньшей сухости во рту при использовании HFNC.

Качество доказательств. В большинстве исследований сообщали о методах неадекватно, и мы не знаем, мог ли риск смещения повлиять на результаты исследований. Мы выявили несколько приемлемых исследований и отметили некоторые различия среди участников во включённых исследованиях, особенно в причинах,

по которым требовалась респираторная поддержка. Мы использовали шкалу GRADE для оценки доказательств по каждому из наших исходов и пришли к выводу, что все доказательства были низкого или очень низкого качества.

Выводы. Мы не смогли собрать достаточно доказательств из исследований хорошего качества, чтобы определить, является ли применение HFNC безопасным и эффективным способом респираторной поддержки взрослых в ОРИТ.

Обзор следует цитировать таким образом:

Corley A, Rickard CM, Aitken LM, Johnston A, Barnett A, Fraser JF, Lewis SR, Smith AF. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 5. Art. No.: CD010172. DOI: 10.1002/14651858.CD010172.pub2.

Использование кроватей с поднятым головным концом в сравнении с плоскими кроватями для предотвращения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) у взрослых, нуждающихся в механической вентиляции лёгких

Актуальность. Взрослые, находящиеся в критическом состоянии, часто нуждаются в аппаратах, которые помогают им поддерживать дыхание. Одним из побочных эффектов использования этих аппаратов является повышенный риск развития пневмонии. Эта проблема известна как вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП). Она становится основной причиной смерти у больных, находящихся в критическом состоянии, а также может увеличивать продолжительность пребывания пациентов в стационаре и увеличивать расходы здравоохранения. Положение, в котором находятся пациенты во время вентиляции (угол наклона тела или головного конца кровати), может играть важную роль в предотвращении развития инфекционного процесса в лёгких.

Вопросы обзора. Подъём головной части больничной койки может предотвратить попадание источника инфекции в лёгкие. Мы оценили пользу и вред полупрежачего положения для профилактики ВАП у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии и нуждающихся в искусственной вентиляции лёгких. Мы также исследовали, какой угол подъёма головного конца кровати (в полупрежачее положение) является наилучшим.

Характеристика исследований. Мы включили 10 исследований с 878 участниками. 28 участников были потеряны для наблюдения. Доказательства актуальны по 27 октября 2015 г.

Все участники являлись пациентами отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и находились на искусственной вентиляции лёгких более чем 48 часов.

Основные результаты и качество доказательств. Среднее качество доказательств в 8 исследованиях с участием 759 участников показало, что полупрежачее положение (с углом наклона от 30° до 60°) снижает риск развития клинически выявляемой ВАП на 25,7% по сравнению с положением лёжа на спине (с углом наклона от 0° до 10°). На основании этих результатов можно ожидать, что из 1000 взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, уход за которыми производится в полупрежачем положении (30–60°) в течение более чем 48 часов, у 145 пациентов будет выявляться клинически ВАП по сравнению с 402 пациентами, находящимися в положении лёжа на спине (0–10°). Не было выявлено никаких существенных различий между этими двумя положениями в снижении микробиологически подтверждённой ВАП (очень низкое качество доказательств), смертности (низкое качество доказательств), продолжительности пребывания в ОРИТ (среднее качество доказательств), пребывания в стационаре (очень низкое качество доказательств), продолжительности времени вентиляции или использования антибиотиков. Основными ограничениями доказательств были небольшое число участников,

данные которых были использованы для анализов, и то, что в некоторых испытаниях исследователи знали, из какой группы были участники (риск смещения).

Только 2 исследования с 91 участником сравнивали различные степени наклона угла головного конца кровати (45° против $25\text{--}30^\circ$ в полулежачем положении). Доказательства очень низкого качества показали отсутствие статистически значимых различий во влиянии на ВАП (клинически подозреваемой и микробиологически подтверждённой), уровень смертности (в ОРИТ и по больнице), длительность пребывания в ОРИТ или использование антибиотиков. Только в 1 исследовании сообщалось о побочном эффекте в виде развития пролежней, но не было выявлено разницы между 45° полулежачей и 10° лежачей позициями. Не было зарегистрировано никаких других неблагоприятных

явлений, таких как тромбоэмболия или побочные эффекты, влияющие на частоту сердечных сокращений или артериальное давление.

Баланс между пользой и вредом полулежачего положения по-прежнему остаётся неопределённым из-за ограниченного числа исследований и низкого качества имеющихся данных. Требуется больше доказательств высокого качества для определения влияния нахождения в полулежачем положении в сравнении с положением лёжа на спине и определения оптимальной позиции тела.

Обзор следует цитировать таким образом:

Wang L, Li X, Yang Z, Tang X, Yuan Q, Deng L, Sun X. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 1. Art. No.: CD009946. DOI: 10.1002/14651858.CD009946.pub2.

Положение на животе (лицом вниз) при искусственной вентиляции лёгких у взрослых при острой дыхательной недостаточности

Вопрос обзора. Цель обзора — изучение влияния технологии «искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) в положении на животе» в отделении интенсивной терапии на одну из конечных точек — риск смерти (смертность). Мы также хотели идентифицировать негативные последствия и осложнения, ассоциированные с ИВЛ в положении на животе, а также пользу на отдалённых сроках.

Актуальность. Пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии (реанимации) и нуждающиеся в искусственной вентиляции лёгких вследствие повреждения лёгких из-за заболевания, имеют высокий риск смерти. Если лёгкие вовлекаются в процесс при заболевании, например при пневмонии, то они состоят из нормальных и поражённых участков. Восстановление нормальной воздушности занимает время, и пациенту может потребоваться механическая поддержка с помощью аппарата ИВЛ. Вентиляция лёгких является потенциально спасающим жизнь мероприятием, так как с её помощью поддерживается надлежащий уровень кислорода в крови и удаляется двуокись углерода. Тем не менее, само использование аппарата ИВЛ может вызвать воспаление и таким образом привести к дополнительным осложнениям со стороны лёгких. Чем интенсивнее аппарат ИВЛ должен работать, чтобы добиться нормальной оксигенации и удаления углекислого газа, тем больше вероятность того, что здо-

ровые участки лёгких могут быть повреждены и состояние человека ухудшится. ИВЛ в положении лицом вниз (на животе) вместо ИВЛ в положении лёжа на спине может улучшить эффективность работы аппарата ИВЛ, тем самым снижая эти нежелательные побочные эффекты.

Характеристика исследований. Мы нашли и включили в этот обзор рандомизированные контролируемые испытания, проведённые среди взрослых, которые сравнивали обычную вентиляцию лёгких в положении лёжа на спине с ИВЛ в положении лёжа на животе.

Основные результаты. Отчёты 9 испытаний, включавших 2165 пациентов (10 публикаций), показали, что вентиляция в положении лёжа на животе не была более полезной для всех пациентов, требующих вентиляции; но были определены некоторые ситуации, в которых этот вид помощи может улучшить выживаемость. В одной группе пациентов с крайне тяжёлым поражением лёгких было выявлено снижение смертности, так же как у пациентов, у которых лечение было начато рано и продолжалось в течение длительного периода времени. Были описаны осложнения. Наиболее распространёнными из них были пролежни и закупорка трахеальной трубки или обструкция. Были также выявлены низкое артериальное давление и нарушения ритма сердца. Клиницисты должны быть осведомлены об этом и предпринимать превентивные меры, когда это возможно. Применение ИВЛ в положении лёжа

на животе для всех пациентов реанимации, которые имеют низкий уровень оксигенации крови, не рекомендуется, но некоторые группы пациентов, например те, у кого особенно низкое содержание кислорода, получают пользу, если ИВЛ будет проводиться в положении на животе. Дальнейшие клинические испытания помогли бы выявлению потенциальной пользы для таких групп пациентов, но дальнейшие испытания могут не быть проведены из-за наблюдаемой очень большой пользы от лечения у пациентов с очень низким уровнем кислорода. В отсутствие новых испытаний метаанализ, основанный на индивидуальных данных пациентов, может облегчить дальнейшую оценку.

Качество доказательств. Качество доказательств в отношении первичных исходов в этом

систематическом обзоре было низким в результате серьёзной несогласованности (непоследовательности исследований) и серьёзного потенциального смещения.

Доказательства актуальны на 31 января 2014 г. Мы провели повторный поиск в базах CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL и LILACS в июне 2015 г. 5 новых исследований, представляющих потенциальный интерес, были добавлены в список «Исследования, ожидающие классификации» и будут включены в формальные результаты обзора при его обновлении.

Обзор следует цитировать таким образом:

Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD008095. DOI: 10.1002/14651858.CD008095.pub2.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) для критически больных взрослых

Вопрос обзора. Влияние ЭКМО на выживание критически больных взрослых.

Актуальность. Экстракорпоральная мембранная оксигенация — это форма жизнеобеспечения, направленная на обеспечение работы сердца и лёгких. Для пациентов с тяжёлой дыхательной недостаточностью ЭКМО обеспечивает экстракорпоральный газовый обмен. Для людей с тяжёлой сердечной недостаточностью или остановкой сердца ЭКМО (ЕСМО) [экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация (ЭКСЛР, ECPР)] обеспечивает газообмен и системное кровообращение. Применение ЭКМО связано с некоторыми рисками (например, кровотечения, образование тромбов).

Характеристика исследований. Мы нашли 4 исследования, в которых случайным образом определили 389 пациентов для получения ЭКМО по сравнению с обычной поддержкой лёгких. Во все исследования были включены пациенты с острой дыхательной недостаточностью. Мы не нашли завершённых исследований у пациентов с острой сердечной недостаточностью или остановкой сердца. Мы нашли 1 продолжающееся исследование у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и 2 продолжающихся исследования у пациентов с острой сердечной недостаточностью (остановка сердца). Доказательства актуальны по август 2014 г.

Основные результаты. Клинические различия в уходе за пациентами с острой дыхательной недостаточностью не позволили нам объединить результаты отдельных исследований. Индивиду-

альные исследования показали отсутствие различий в смертности от всех причин во время или в течение 6 месяцев у пациентов, получивших ЭКМО, по сравнению с теми, кто не получил. В 1 исследовании выживаемость была низкой в обеих группах, но ни один из выживших пациентов не имел ограничений в своей ежедневной деятельности через 6 месяцев после выписки. Другое исследование показало, что у пациентов, переведённых в центр ЭКМО для рассмотрения перевода на ЭКМО, улучшилась выживаемость без тяжёлой инвалидности через 6 месяцев после начала исследования. В 3 исследованиях пациенты группы ЭКМО получили больше переливаний крови. В одном исследовании сообщили о большем числе немозговых кровотечений в группе ЭКМО, а в другом — о 2 серьёзных неблагоприятных событиях в группе ЭКМО. В другом исследовании сообщили о 3 неблагоприятных событиях в группе ЭКМО.

Качество доказательств. Клиническая практика, планирование исследований и способы использования ЭКМО значительно различались в разных исследованиях. Технологические разработки (контуры, насосы и механические лёгкие) со временем улучшили свою работу и безопасность пациентов при использовании ЭКМО. Эти клинические различия в уходе за пациентами с острой дыхательной недостаточностью не позволили нам объединить результаты отдельных исследований. У критически больных взрослых людей ЭКМО может быть или не быть более эффективным в улучшении

выживаемости по сравнению с обычной поддержкой лёгких. Результаты проводимых исследований помогут нам лучше понять роль ЭКМО и ЭКСЛР (ЕСМО и ЕСРР) в лечении пациентов с острой дыхательной или сердечной недостаточностью.

Обзор следует цитировать таким образом:

Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD010381. DOI: 10.1002/14651858.CD010381.pub2.

Различные методы искусственной вентиляции (с контролируемым давлением в сравнении с контролируемым объёмом) у людей с острой дыхательной недостаточностью вследствие повреждения лёгких

Вопрос обзора. Мы рассмотрели доступные доказательства безопасности и эффективности искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) с контролируемым давлением в сравнении с ИВЛ с контролируемым объёмом у взрослых в критическом состоянии с острой дыхательной недостаточностью в результате повреждения лёгких. Мы нашли три соответствующих исследования.

Актуальность. Острая дыхательная недостаточность вследствие острого повреждения лёгких (ОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является распространённой причиной госпитализации в отделения интенсивной терапии (ОИТ) во всём мире. 30–50% пациентов с ОПЛ/ОРДС умирают в ОИТ, в больнице или во время последующего наблюдения. Людей с ОПЛ/ОРДС подключают к искусственной вентиляции лёгких, чтобы дать лёгким время для восстановления. Однако состояние лёгких может ухудшиться, если объём подаваемого воздуха слишком велик или уровень давления в лёгких слишком высок.

Мы хотели выяснить, эффективнее ли искусственная вентиляция лёгких с контролируемым (управляемым) давлением путём изменения объёма воздуха (ИВЛ с контролируемым давлением) по сравнению с ИВЛ с изменяющимся давлением лёгких с фиксированным объёмом подаваемого воздуха (ИВЛ с контролируемым объёмом).

Характеристика исследований. В 3 рандомизированных испытаниях сравнили ИВЛ с КД и ИВЛ с КО, включая в общей сложности 1089 взрослых с ОПЛ/ОРДС из 43 отделений интенсивной терапии в пяти высокоразвитых странах. Ни одно из клинических испытаний не было финансировано производителями. Доказательства актуальны на октябрь 2014 г.

Основные результаты. Мы не были уверены, были ли различия в доле пациентов, умерших в больнице, между двумя группами. На каждые 1000 человек, находившихся на ИВЛ с КО, сообщали о 636 смертельных случаях. Исходя из наших результатов, мы могли бы ожидать число смертей в диапазоне от

на 210 смертей меньше до на 13 смертей больше при применении ИВЛ с КД. Мы обнаружили, что влияние на смертность в ОИТ и на смертность на 28-й день лечения было одинаково неопределённым. Наши результаты включают в себя возможность того, что ИВЛ с КО или ИВЛ с КД могут быть лучше для уменьшения продолжительности вентиляции или развития травматического повреждения лёгких, вызванных вентиляцией (баротравма). Ни одно из исследований не предоставило достоверной информации о том, в какой степени тип вентиляции лёгких влияет на недостаточность других органов, а также о различиях в рисках инфицирования и качестве жизни после выписки из отделения интенсивной терапии.

Качество доказательств. В целом доказательства в отношении смертности были умеренного качества. Для таких исходов, как продолжительность вентиляции, баротравма и органная недостаточность, доказательства были ограничены малым числом исследований, различными методами, использованными в исследованиях, и различиями в представлении результатов, что затрудняло интерпретацию.

Выводы. Имеющихся доказательств недостаточно для подтверждения того, что ИВЛ с КД имеет какое-либо преимущество перед ИВЛ с КО в улучшении исходов у людей с острым повреждением лёгких, находящихся на искусственной вентиляции лёгких. Дальнейшие исследования, включающие большее число участников, находящихся на ИВЛ с КД или ИВЛ с КО, могли бы предоставить надёжные доказательства, на которых могут основываться надёжные выводы.

Обзор следует цитировать таким образом:

Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD008807. DOI: 10.1002/14651858.CD008807.pub2.

Высокие и низкие уровни положительного давления в конце выдоха у пациентов с острым повреждением лёгких и острым респираторным дистресс-синдромом

Острое повреждение лёгких (ALI) и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) являются острыми и тяжёлыми состояниями, влияющими на структуру и функцию лёгких, которые вызваны повышенной проницаемостью альвеолярно-капиллярного барьера, приводящей к воспалительному повреждению. Смертность от ALI и ARDS снизилась с течением времени и в настоящее время составляет 43%. Пациентам с ALI и ARDS требуется искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), но это вмешательство может вызвать повреждение лёгких, вызванное ИВЛ-аппаратом (вентилятором). По этой причине терапевтическая цель для таких пациентов основана на защитной вентиляции лёгких. Использование высокого уровня положительного давления в конце выдоха (РЕЕР) является частью стратегии, направленной на снижение повреждения лёгких, вызванного вентилятором. РЕЕР — это механический манёвр, который оказывает положительное давление на лёгкие и используется главным образом для коррекции гипоксемии, вызванной альвеолярной гиповентиляцией. В этом Кокрейновском обзоре мы оцениваем пользу и вред от высокого и низкого уровня РЕЕР у пациентов с ALI и ARDS. Проведение этого обзора было и уместным, и необходимым, поскольку оптимальный уровень РЕЕР у этих пациентов всё ещё остаётся противоречивым, и имеющиеся данные указывают на отсутствие различий в смертности. Мы включили 7 исследований с участием в общей сложности 2565 участников и обнаружили, что высокий уровень РЕЕР по сравнению с низким уровнем не приводил к снижению смертности в стационаре, хотя мы и видели

тенденцию к снижению смертности. Мы также нашли доказательства клинической гетерогенности среди включённых исследований (клиническая гетерогенность касается различий между участниками, вмешательствами и исходами, которые могут повлиять на результаты использования РЕЕР). Включённые исследования были от среднего до хорошего качества. Мы не обнаружили существенной разницы в отношении баротравмы, определяемой как наличие пневмоторакса на рентгенограмме грудной клетки или вставление отводящей трубки при установленном или подозреваемом пневмотораксе. Более того, мы убедились, что высокий уровень РЕЕР улучшал оксигенацию (насыщение кислородом крови и тканей) у участников вплоть до 1-го, 3-го и 7-го дня. Число дней без ИВЛ (вентилятора) не показало существенных различий между двумя группами (термин «дни без вентилятора» относится к числу дней между успешным отлучением от искусственной вентиляции лёгких и 28-м днём после включения в исследование), и имеющихся данных было недостаточно для объединения продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, какие пациенты должны получать высокие уровни РЕЕР и как лучше всего применять это вмешательство.

Обзор следует цитировать таким образом:

Santa Cruz R, Rojas JJ, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD009098. DOI: 10.1002/14651858.CD009098.pub2.

Использование качественных данных для выявления факторов, влияющих на использование медицинскими работниками отделения интенсивной терапии руководств по выведению взрослых и детей из режима искусственной вентиляции лёгких

Актуальность. Многие критически больные взрослые и дети, находящиеся в отделении интенсивной терапии (ОИТ), не могут самостоятельно дышать. Когда это происходит, их переводят на механическую (искусственную)

вентиляцию лёгких (ИВЛ) с помощью аппарата, который помогает им дышать. Слишком долгое пребывание на аппарате ИВЛ увеличивает вероятность его вредного воздействия, включая травмы и инфекции лёгких, а также осложнения,

связанные с длительной неподвижностью, такие как образование сгустков крови (тромбов) в ногах или лёгких. Соответственно исследователи пытаются найти способы снятия людей с этих аппаратов (вентиляторов), то есть отлучения от ИВЛ, насколько можно быстрее и безопаснее. Одним из способов является использование руководящих принципов (рекомендаций) или протоколов. 2 недавних Кокрейновских обзора объединили доказательства их различных исследований. Некоторые исследования показали, что протоколы были успешными в сокращении времени, проведённого на аппарате ИВЛ, в то время как другие исследования показали, что использование протоколов не влияло на время, проведённое на аппарате ИВЛ. Эти противоречивые результаты могли быть вызваны целым рядом факторов. Учёные, изучающие эти факторы, использовали методы качественного анализа [в противоположность методам количественных исследований], которые обычно включают в себя общение с людьми или наблюдение за поведением людей, или и то, и другое.

Вопрос обзора. Какие факторы влияют на то, как медицинские работники используют протоколы для отлучения взрослых и детей от искусственной вентиляции лёгких?

Методы. Чтобы определить исследования с использованием методов качественного исследования, мы провели поиск в соответствующих электронных базах данных журналов в феврале 2015 г. Мы также провели поиск по спискам цитированной литературы найденных статей, связались с авторами всех исследований, включённых в 2 предыдущих обзора и в наш качественный синтез, а также связались со специалистами в области механической вентиляции. Мы объединили результаты соответствующих исследований, чтобы получить обобщение доказательств о том, что влияет на использование протоколов медицинскими работниками. Затем мы объединили наш синтез с результатами 2 предыдущих обзоров, чтобы помочь объяснить, почему некоторые исследования показали эффективность протоколов, а другие — нет. Мы смогли сделать это, разработав объяснения того, как различные факторы работают вместе, чтобы способствовать или препятствовать использованию протоколов. Мы изложили эти объяснения в «логической модели».

Основные результаты. Наш синтез включил 11 исследований с участием около 267 участников; ещё 5 исследований ожидают классификации. Мы определили несколько потенциальных барьеров и способствующих факторов для использования протоколов. Во-первых, врачи

использовали протоколы только при определённых обстоятельствах; в противном случае они предпочитали отлучать, используя свои собственные знания и навыки. Относительно неопытным медсёстрам часто не хватало уверенности. Протокол может стимулировать их участие в отлучении от ИВЛ, потому что он содержит чёткие инструкции, а также помогает им чувствовать себя в большей безопасности (более уверенно). Хотя более опытные медсёстры также признавали эти положительные качества, они критиковали протоколы, которые иногда предписывали им отлучить вопреки их собственному клиническому суждению. Во-вторых, практические меры по оказанию помощи в ОИТ могут либо помочь, либо помешать медработникам работать вместе и таким образом повлиять на то, насколько (хорошо) был использован протокол. В-третьих, использование протокола отражает то, как медицинские работники взаимодействуют друг с другом в целом. Например, степень опыта, которым обладают медсестра или врач, может повлиять на уверенность окружающих в том, что они могут безопасно отлучать от ИВЛ. По этой причине врачи, как правило, неохотно привлекают медсестёр, которых они считали относительно неопытными в отлучении, даже когда существовал протокол. Более того, тот факт, что врачи имели более высокий профессиональный статус или должность, означал, что медсёстрам было трудно участвовать в отлучении от ИВЛ, в том числе и с помощью протокола, если только врачи, с которыми они работали, не позволяли это сделать.

Качество доказательств. Мы разработали 35 кратких отчётов-утверждений. Из них: мы оценили уверенность в 17 утверждениях как «низкую», в основном потому что доказательства, использованные для их разработки, были получены только из небольшого числа исследований. Мы оценили уверенность в 13 утверждениях как «умеренную», в основном потому что доказательства, использованные для их разработки, были получены из очень хорошо проведённых исследований, и мы оценили уверенность в 5 утверждениях как «высокую», в основном потому что доказательства, использованные для их разработки, были получены из большинства исследований.

Обзор следует цитировать таким образом:

Jordan J, Rose L, Dainty KN, Noyes J, Blackwood B. Factors that impact on the use of mechanical ventilation weaning protocols in critically ill adults and children: a qualitative evidence-synthesis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD011812. DOI: 10.1002/14651858.CD011812.pub2.

Исправление к статье Сазанов Г.В., Белоконь О.С. Казанский медицинский журнал. 2020; 101 (2): 284-288. DOI: 10.17816/KMJ2020-284.

На странице 284 в названии статьи вместо «Влияние предилатации на частоту возникновения нарушений коронарного кровообращения у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST» следует читать «Влияние предилатации на частоту возникновения феномена no/slow-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST».