

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

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN
MEDICAL JOURNAL

TOM
CII

4

2021



Казанский мед. ж., 2021, 102, 4, 417–592

kazanmedjournal.ru elibrary.ru

1901 – 2021

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., 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
102

Issued since 1901
Published bimonthly

KAZAN MEDICAL JOURNAL

No.4
July–
August
2021

“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. 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 — Accountant

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

CONTENT

Теоретическая и клиническая медицина

Theoretical and clinical medicine

Мамедбейли А.К., Тагиева М.Р. (г. Баку) Факторы риска развития эпилепсии у детей с детским церебральным параличом	421	Mammadbayli A.K., Taghiyeva M.R. (Baku) Risk factors for developing epilepsy in children with cerebral palsy	
Таштанбекова Ч.Б., Евстратов А.А., Чуенкова Е.А., Зиганшина Л.Е. (г. Казань, г. Москва) Периоперационная антибиотикопрофилактика при абдоминальном родоразрешении в региональном перинатальном центре	428	Tashtanbekova Ch.B., Evstratov A.A., Chuenkova E.A., Ziganshina L.E. (Kazan, Moscow) Perioperative antibiotic prophylaxis for abdominal delivery at the regional perinatal center	
Киндербаева Н.К., Базира К., Карабекова Н.М., Маматова Р.М., Асел Ж., Нартаева А.К., Маматов С.М. (г. Бишкек, г. Ош) Анализ антитромботической терапии пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и пути повышения приверженности к лечению	439	Kinderbaeva N.K., Bazira K., Karabekova N.M., Mamatova R.M., Asel Zhenishkyzy, Nartaeva A.K., Mamatov S.M. (Bishkek, Osh) Analysis of antithrombotic therapy in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Kyrgyz Republic and ways to increase treatment adherence	
Курченкова О.В., Харламова У.В., Важенин А.В., Абдалов А.О. (г. Челябинск) Системное воспаление и трофологическая недостаточность у паллиативных онкологических пациентов	446	Kurchenkova O.V., Kharlamova U.V., Vazhenin A.V., Abdalov A.O. (Chelyabinsk) Systemic inflammation and nutritional insufficiency in palliative cancer patients	
Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Шулькин А.В., Герасимов А.А., Поваров В.О. (г. Рязань) Уровень маркеров апоптоза и пролиферации клеток в зоне рестеноза после реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей	453	Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Shchulkin A.V., Gerasimov A.A., Povarov V.O. (Ryazan) The level of markers of apoptosis and cell proliferation in the area of restenosis after lower extremity arterial reconstruction	
Потапов А.С., Александрова Э.Г., Юдина Е.В., Зиганшина Л.Е. (г. Казань, г. Москва) Совершенствование русскоязычных статей Википедии по лекарственным средствам с использованием новых знаний Кокрейн	459	Potapov A.S., Alexandrova E.G., Yudina E.V., Ziganshina L.E. (Kazan, Moscow) Improving the Russian-language Wikipedia articles on medicines using new knowledge Cochrane	
Грибанов И.А., Зарубина Е.Г. (г. Самара) Анализ микроциркуляторных нарушений у мужчин с опытом работы в ночное время более 10 лет	474	Gribanov I.A., Zarubina E.G. (Samara) Analysis of microcirculatory disorders in men with more than 10 years' experience on night work	
Абдурахманова З.М., Рамазанов М.Р., Сигал Е.И. (г. Махачкала, г. Казань) Хирургический компонент лечения рака молочной железы латеральной и центральной локализаций	479	Abdurakhmanova Z.M., Ramazanov M.R., Sigal E.I. (Makhachkala, Kazan) Surgical component of lateral and central breast cancer treatment	

Экспериментальная медицина

Experimental medicine

Воронцова Т.С., Васильева Н.Н., Исакова Л.С. (г. Ижевск) Влияние субстанции Р на гликопротеины сыворотки крови в условиях техногенного вращающегося электрического поля у животных с различной стрессоустойчивостью	486	Vorontsova T.S., Vasileva N.N., Isakova L.S. (Izhevsk) The effect of substance P on blood serum glycoproteins under technogenic rotating electric fields in animals with different stress resistance profiles	
Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Якушев Н.Н., Госсен И.Е. (г. Барнаул) Эффективность трипептида Leu-Ile-Lys в коррекции экспериментального уратного нефролитиаза	494	Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Kalnitsky A.S., Zharikova G.V., Yakushev N.N., Gossen I.E. (Barnaul) Efficacy of Leu-Ile-Lys tripeptide in the correction of experimental urate nephrolithiasis	
Тимербулатова Г.А., Дунаев П.Д., Димиев А.М., Габидинова Г.Ф., Хаертдинов Н.Н., Фахруллин Р.Ф., Бойчук С.В., Фатхутдинова Л.М. (г. Казань) Сравнительная характеристика различных волокнистых материалов в экспериментах <i>in vitro</i>	501	Timerbulatova G.A., Dunaev P.D., Dimiev A.M., Gabidinova G.F., Khaertdinov N.N., Fakhrullin R.F., Boichuk S.V., Fatkhutdinova L.M. (Kazan) Comparative characteristics of various fibrous materials in <i>in vitro</i> experiments	

Обзоры

Reviews

Хазова Е.В., Булашова О.В. (г. Казань) Роль системного воспаления при сердечной недостаточности	510	Khazova E.V., Bulashova O.V. (Kazan) The role of systemic inflammation in heart failure	
Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р. (г. Казань) Коронавирусная инфекция и микробиота кишечника	518	Safina D.D., Abdulkhakov S.R. (Kazan) Coronavirus infection and gut microbiota	
Алиева Г.Р. (г. Баку) Диагностическая ценность методов исследования при диагностике хронического панкреатита	528	Aliyeva G.R. (Baku) Diagnostic value of research methods in diagnostics of chronic pancreatitis	
Волгина С.Я., Ахметова А.Р., Шайдукова Л.К., Журкова Н.В., Кулакова Г.А. (г. Казань, г. Москва) Роль факторов риска в формировании нарушений развития речи и языка у детей дошкольного возраста	537	Volgina S.Ya., Ahmetova A.R., Shaidukova L.K., Zhurkova N.V., Kulakova G.A. (Kazan, Moscow) The role of risk factors in the development of speech and language disorders in preschool children	

Шаймиева Н.И., Хасанов Р.Ш., Олесова В.Н. (г. Казань, г. Москва) Клинико-экономическая оценка профилактики кариеса зубов с использованием фторсодержащих силантов	Shaymиеva N.I., Khasanov R.Sh., Olesova V.N. (Kazan, Moscow) Clinical and economic analysis of dental caries prevention using fluorine-containing sealants	545
---	--	-----

Клинические наблюдения

Clinical observations

Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М., Абдрахманов Р.М., Усманов В.В. (г. Казань, г. Заинск) Эксфолиативный дерматит как осложнение лекарственной токсидермии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19	Faizullina E.V., Khismatulina I.M., Abdrakhmanov R.M., Usmanov V.V. (Kazan, Zainsk) Exfoliative dermatitis as a complication of drug eruption associated with COVID-19	551
--	--	-----

Обмен клиническим опытом

Clinical experiences

Спиридонов В.А., Александрова Л.Г., Анисимов А.А., Латфуллина Р.Р., Кулакова Е.В. (г. Казань, г. Москва) Клинический случай возникновения особой юридической ответственности врача при совмещении специальностей	Spiridonov V.A., Alexandrova L.G., Anisimov A.A., Latfullina R.R., Kulakova E.V. (Kazan, Moscow) Clinical case of special legal liability which is the result of a doctor when combination of specialties	557
Зубков А.Ю., Нуриев И.Р., Ситдыкова М.Э. (г. Казань) Оценка эффективности методов трансуретральной электрорезекции в лечении немышечно-инвазивных форм (Ta-T1) новообразований мочевого пузыря	Zubkov A.Yu., Nuriev I.R., Sitydykova M.E. (Kazan) Evaluation of the effectiveness of methods of transurethral electroresection of bladder cancer	563

История медицины

History of medicine

Шулаев А.В., Иванов А.Ю., Иванова Р.Г., Шикалева А.А. (г. Казань) Становление гигиены и институционализация её преподавания как самостоятельной дисциплины высшей медицинской школы в России	Shulaev A.V., Ivanov A.Yu., Ivanova R.G., Shikaleva A.A. (Kazan) Formation of hygiene and institutionalization of its teaching as an independent discipline of higher medical school in Russia	570
Непомнящая Е.М., Моисеенко Т.И., Трифанов В.С. (г. Ростов-на-Дону) Современные аспекты морфологии рака эндометрия и нейроэндокринных опухолей (к 100-летию со дня рождения О.К. Хмельницкого)	Nepomnyashchaya E.M., Moiseenko T.I., Trifanov V.S. (Rostov-on-Don) Modern aspects of morphology of endometrial cancer and neuroendocrine tumors (to the 100th anniversary of the birth of O.K. Khmel'nitsky)	581

Юбилеи

Jubilees

Академику Александру Александровичу Баранову — 80 лет	80 years to Academician Alexander Alexandrovich Baranov	587
---	---	-----

Резюме Кокрейновских обзоров

Cochrane Review Summaries

Могут ли симптомы и данные клинического обследования точно диагностировать COVID-19?	Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19	589
Насколько точны экспресс-тесты для диагностики COVID-19?	Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection	590

Факторы риска развития эпилепсии у детей с детским церебральным параличом

Айтен Камаловна Мамедбейли, Медина Рауфовна Тагиева*

Азербайджанский медицинский университет,
г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Выявить наиболее важные факторы риска, влияющие на развитие эпилепсии у детей с церебральным параличом.

Методы. В исследование были включены 160 пациентов с детским церебральным параличом и церебральным параличом с эпилепсией, которые получали лечение в Детской неврологической больнице г. Баку. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа состояла из 110 (68,7%) пациентов с детским церебральным параличом и эпилепсией, вторая группа — из 50 (31,3%) пациентов с церебральным параличом, возраст детей колебался от 1 до 14 лет. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы SPSS версии 16.0. Критерий χ^2 использован для сравнения категориальных измерений. Т-критерий для независимых групп применяли для сравнения непрерывных измерений между группами. Для выявления факторов риска использован метод логистической регрессии. Во всех тестах уровень статистической значимости был принят равным $p < 0,05$.

Результаты. Между группами не было существенной разницы в распределении по возрасту и полу ($p=0,492$ и $p=0,818$ соответственно). У 10 (9,1%) детей основной группы в семейном анамнезе встречалась эпилепсия (отношение шансов 8,08, $p=0,028$). Неонатальные судороги были у 25 (22,7%) детей в основной группе и 3 (6%) в контрольной (отношение шансов 4,4, $p=0,010$). Наличие инфекции при беременности у матери встречалось как в основной (39,1%), так и в контрольной (20%) группе (отношение шансов 2,6, $p=0,018$). У пациентов с эпилепсией наиболее часто выявляли IV уровень поражения больших моторных функций (отношение шансов 12,8, $p=0,035$). Частота эпилепсии среди пациентов с церебральным параличом составила 68,7%. Средний возраст начала судорог был $19,2 \pm 26,6$ мес. Наиболее часто эпилептические приступы (55,5%) встречались при тетраплегической форме церебрального паралича.

Вывод. Наличие положительного семейного анамнеза эпилепсии, неонатальных судорог, перенесённые инфекционные заболевания у матери во время беременности, а также тяжёлый уровень повреждения моторных функций определены как предикторы развития эпилепсии у больных церебральным параличом; преждевременные роды, наличие гипоксическо-ишемического поражения, низкая масса тела при рождении, кровнородственный брак, многоплодная беременность или пол не признаны факторами риска развития эпилепсии у детей.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, эпилепсия, факторы риска.

Для цитирования: Мамедбейли А.К., Тагиева М.Р. Факторы риска развития эпилепсии у детей с детским церебральным параличом. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 421–427. DOI: 10.17816/KMJ2021-421.

Risk factors for developing epilepsy in children with cerebral palsy

A.K. Mammadbayli, M.R. Taghiyeva
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To identify the most important risk factors affecting the development of epilepsy in children with cerebral palsy.

Methods. The study included 160 cerebral palsy patients with and without epilepsy who received treatment at the Baku Children's Neurological Hospital. The patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 110 (68.7%) patients with cerebral palsy and epilepsy, and the second group consisted of 50 (31.3%) patients

with cerebral palsy. The age of children ranged from 1 to 14 years. Statistical data processing was performed by using the SPSS software version 16.0. The Chi-square test was used to compare categorical measurements. T-test for independent groups was used for comparison between groups of continuous measurements. Binary logistic regression was used for determining the risk factors. In all tests, the level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results. There was no significant difference in age and gender distribution between groups ($p=0.492$ and $p=0.818$, respectively). 10 (9.1%) children in the main group had a positive family history of epilepsy (odds ratio 8.08, $p=0.028$). Neonatal seizures were observed in 25 (22.7%) children in the main group and 3 (6%) children in the control group (odds ratio 4.4, $p=0.010$). The presence of infection during pregnancy in the mother was found in both the main (39.1%) and control (20%) groups (odds ratio 2.6, $p=0.018$). Level IV of the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) was the most frequent among patients with epilepsy (odds ratio 12.8; $p=0.035$). The incidence rate of epilepsy among cerebral palsy patients was 68.7%. The mean age of onset of seizures was 19.2 ± 26.6 months. The most frequent epileptic seizures (55.5%) occurred in spastic quadriplegic cerebral palsy.

Conclusion. The presence of a positive family history of epilepsy, neonatal seizures, maternal infection during pregnancy and severe GMFCS level were identified as factors for the development of epilepsy in patients with cerebral palsy; premature birth, presence of hypoxic-ischemic injury, low birth weight, consanguineous marriage, multiple pregnancies, or gender were not identified as risk factors for the development of epilepsy in children.

Keywords: children, cerebral palsy, epilepsy, risk factors.

For citation: Mammadbayli A.K., Taghiyeva M.R. Risk factors for developing epilepsy in children with cerebral palsy. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 421–427. DOI: 10.17816/KMJ2021-421.

Актуальность. Детский церебральный паралич (ДЦП) — термин, объединяющий группу хронических не прогрессирующих симптомокомплексов двигательных нарушений, вторичных по отношению к поражениям или аномалиям головного мозга, возникающим на ранних стадиях развития [1]. Частота возникновения эпилепсии у пациентов с ДЦП составляет 15–90% [2]. В течение последнего десятилетия в нескольких публикациях по клиническим особенностям детей с эпилепсией и ДЦП сообщили о распространённости и клинических характеристиках эпилепсии при различных формах ДЦП [2–5]. Также было последовательно продемонстрировано, что в большинстве случаев такая эпилепсия развивается в раннем возрасте. Наиболее часто в качестве факторов риска эпилепсии при ДЦП фигурируют неонатальные судороги и низкая масса тела при рождении.

В развитии эпилепсии и ДЦП многие авторы придают большое значение факторам, действующим в пре- и перинатальном периодах [5–8].

Цель данного исследования — выявление наиболее важных факторов риска, влияющих на развитие эпилепсии у детей с ДЦП.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 160 пациентов с ДЦП, которые получали лечение в Детской неврологической больнице г. Баку с октября 2017 г. по декабрь 2019 г. Демографическая информация была записана с помощью подробного анамнеза, собранного от родителей, включающего массу тела при рождении, гестационный возраст, наличие судорог в неонатальном периоде, кровное родство родителей

и семейную историю эпилепсии. Диагноз ДЦП был установлен в соответствии с рекомендациями по современной классификации церебрального паралича (ЦП) [1]. Согласно определению ЦП и его отдельных форм, критериями включения были стойкое нарушение двигательной функции и осанки, вызванное патологическим высоким мышечным тонусом, отсутствие прогрессирования заболевания, исключение наследственного характера заболевания. Двигательные нарушения подразумевают под собой наличие объективных изменений тонуса, силы мышц, осанки, рефлексов и двигательных навыков при неврологическом осмотре. Диагноз устанавливал детский невролог.

Были выделены следующие формы ЦП: спастическая гемиплегическая, спастическая диплегическая, двойная гемиплегия, гиперкинетическая, атактическая и смешанная. Для определения степени тяжести двигательных нарушений у детей применяли классификационную систему оценки двигательных функций Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [9].

Основные перинатальные факторы, по которым мы классифицировали больных: недоношенность (дети, родившиеся до 37-й недели беременности), масса тела при рождении (меньше или больше 2500 г), размер головы (нормоцефалия, микроцефалия или макроцефалия), гестационный возраст (доношенные дети — от 38 до 41 нед, недоношенные — от 30 до 37 нед, крайне недоношенные — менее 30 нед), метод родоразрешения (естественные роды, кесарево сечение). Эпилепсия была определена как от-

дельные случаи двух или более неспровоцированных приступов [10].

Всем больным была проведена рутинная электроэнцефалография (ЭЭГ) на аппарате фирмы НейроСпектр, 16 каналов с наложением электродов по международной системе 10/20. В некоторых случаях при трудности диагностики типа приступов была проведена видео-ЭЭГ-запись. Для выявления латентной эпилептиформной активности записи ЭЭГ были получены во время и после депривации сна. Тип судорог определяли по классификации Международной лиги против эпилепсии [10].

Всем пациентам была проведена магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга, результаты были описаны радиологами.

Исследование одобрено этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета (протокол №11 от 29.12.2019).

Статистическая обработка данных осуществлена с помощью программы SPSS версии 16.0. Категориальные измерения проанализированы как число и процент, а непрерывные измерения — как среднее значение и стандартное отклонение (медиана и минимум-максимум, где это необходимо). Критерий χ^2 использовали для сравнения категориальных измерений. Для выявления факторов риска применяли метод логистической регрессии. Т-критерий для независимых групп использовали для сравнения непрерывных измерений между группами. Во всех тестах уровень статистической значимости был принят равным $p < 0,05$, тем самым минимальная достоверность различий составляла 95%.

Результаты. Для изучения влияния эпилепсии на течение ДЦП были созданы и сопоставлены две группы сравнения. Первая группа (основная) состояла из 110 (68,7%) пациентов с ДЦП и эпилепсией, вторая группа (контрольная) — из 50 (31,3%) пациентов с ДЦП, возраст детей колебался от 1 до 14 лет. В основной группе 35 (31,8%) пациентов были девочками, 75 (68,2%) — мальчиками, средний возраст $4,7 \pm 3,3$ года. В контрольной группе 35 (70%) пациентов были мальчиками, 15 (30%) — девочками; средний возраст $4,3 \pm 3,5$ года. Не было существенной разницы в распределении по возрасту и полу в группах ($p=0,492$ и $p=0,818$ соответственно). Кроме того, не было статистически значимой разницы между двумя группами с точки зрения среднего возраста матери на момент рождения ребёнка ($25,4 \pm 4,5$ года у больных ДЦП с эпилепсией; $25,4 \pm 5,6$ года у больных ДЦП без эпилепсии) ($p=0,953$).

В табл. 1 представлены основные показатели в главной и контрольной группах.

Гипоксическо-ишемическое поражение мозга было одним из наиболее частых видов патологии у детей в обеих группах, в той или иной степени. Оно диагностировано у 97 (88%) детей с эпилепсией и 46 (92%) без эпилепсии.

Различия между группами не были статистически значимыми ($p > 0,05$) по показателям преждевременных родов, метода родоразрешения, низкой массы тела при рождении, многоплодной беременности и размера головы ребёнка.

Наличие инфекции при беременности у матери встречалось как в основной (39,1%), так и в контрольной (20%) группе. Большую часть из них составила группа TORCH-инфекций¹. Статистический анализ показал, что перенесённые инфекционные заболевания матери при беременности увеличивали риск эпилепсии в исследуемой группе пациентов с ЦП более чем в 2,5 раза ($OR=2,6$, 95% ДИ 1,2–5,6, $p=0,018$).

Нужно отметить, что у 24 (21,8%) родителей пациентов с ДЦП и эпилепсией и 8 (16%) родителей пациентов с ДЦП был кровнородственный брак (двоюродные и троюродные родственники). Кроме того, в основной группе у 10 (9,1%) детей было наличие эпилепсии в семейном анамнезе ($OR=8,08$, $p=0,028$).

Неонатальные судороги зафиксированы у 25 (22,7%) детей в основной группе и 3 (6%) в контрольной. Была получена статистически значимая разница между группами по этим показателям ($p < 0,05$). Факторный анализ выявил, что неонатальные судороги увеличивают риск эпилепсии ($OR=4,4$, 95% ДИ 1,2–15,3, $p=0,010$).

Средний возраст начала приступов составил $19,2 \pm 26,6$ мес: $12,6 \pm 2,24$ мес у пациентов с тетраплегической формой, $29 \pm 8,68$ мес при гемиплегической форме, $22 \pm 6,65$ мес при диплегической. Выявлено, что у пациентов с миоклониями и тоническими спазмами приступы начинались намного раньше, обычно в течение первого года жизни ($p < 0,05$).

Между группами было проведено сравнение результатов, полученных при нейровизуализации. Однако статистической разницы между пациентами с эпилепсией и без неё выявлено не было ($p=0,42$).

¹TORCH (от англ. Toxoplasmosis, Other viruses, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex viruses) — группа врождённых инфекций, включающая токсоплазмоз, другие вирусные инфекции, краснуху, цитомегаловирусную и вызванную вирусом простого герпеса инфекцию.

Таблица 1. Основные изучаемые показатели исследуемых групп

Показатель	Пациенты с ДЦП и эпилепсией, n (%)	Пациенты с ДЦП, n (%)	p	OR (95% ДИ для OR)
Пол: мальчики девочки	75 (68,2%) 35 (31,8%)	35 (70%) 15 (30%)	0,818	—
Кровнородственный брак родителей	24 (21,8%)	8 (16,0%)	0,394	—
Средний возраст матери, годы	25,4	25,4	0,417	—
Гестация: в срок преждевременно (<37 нед)	70 (63,6%) 40 (36,4%)	30 (60%) 20 (40%)	0,661	—
Гестоз	26 (23,6%)	10 (20,0%)	0,611	—
Инфекционные заболевания у матери во время беременности	43 (39,1%)	10 (20,0%)	0,018	2,6 (1,2–5,6)
Гипоксическо-ишемическое поражение мозга при рождении	97 (88%)	46 (92%)	0,015	—
Родоразрешение: естественные роды кесарево сечение	85 (77,3%) 25 (22,7%)	37 (74%) 13 (26%)	0,653	—
Масса тела при рождении: >2500 г <2500 г	74 (65%) 36 (35%)	34 (68%) 16 (32%)	0,989	—
Микроцефалия	17 (15,5%)	5 (10%)	0,355	—
Наличие эпилепсии в семейном анамнезе	10 (9,1%)	0	0,028	8,08
Типичные фебрильные судороги	21 (19,1%)	5 (10%)	0,150	—
Неонатальные судороги	25 (22,7%)	3 (6,0%)	0,010	4,4 (1,2–15,3)
Формы ДЦП: спастическая диплегия спастическая гемиплегия двойная гемиплегия экстрапирамидная атаксическая	16 (14,5%) 24 (21,8%) 61 (55,5%) 4 (3,6%) 5 (4,5%)	3 (6%) 15 (30%) 24 (48%) 5 (10%) 3 (6%)	0,368	—
Изменения при нейровизуализации: поражения белого вещества поражения серого вещества пороки развития сочетанные изменения гидроцефалия норма	45 (40,9%) 23 (20,9%) 7 (6,4%) 22 (20,9%) 2 (1,8%) 11 (10%)	20 (40%) 5 (10%) 3 (6%) 5 (10%) 0 9 (18%)	0,42	—
Итого	110	50	160	—

Примечание: ДЦП — детский церебральный паралич; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

У 80 пациентов определён уровень поражения больших моторных функций по шкале GMFCS. У пациентов с эпилепсией наиболее часто был IV уровень поражения больших моторных функций. Эта разница была статистически значимой (OR=12,8; p=0,035).

Изменения в группах согласно шкале GMFCS представлены на рис. 1.

Обсуждение. Известно, что пренатальные и перинатальные проблемы — одна из основных причин развития ЦП, но мало что известно о влиянии различных факторов на развитие

эпилепсии [2, 11]. Мы постарались изучить влияние возможных факторов путём сравнения пациентов с эпилепсией и без неё у детей с ДЦП. В литературе описывают влияние различных факторов на развитие эпилепсии при ЦП.

Так, Sadowska и соавт. (2020) выявили, что материнская гипертензия — значимый фактор риска, а родоразрешение путём кесарева сечения удваивает вероятность развития эпилепсии у пациентов с ЦП [12]. Результаты шведского исследования детей, родившихся в срок, показали, что риск возникновения эпилепсии,

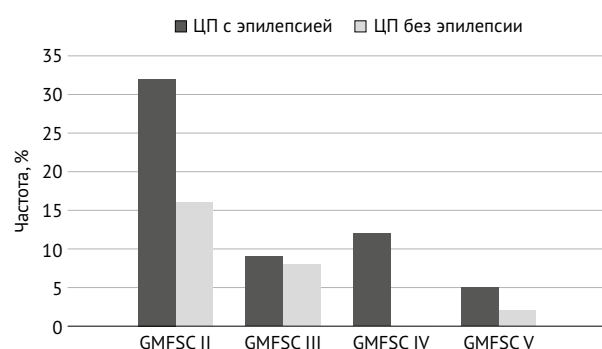


Рис. 1. Распределение уровней поражения больших моторных функций пациентов согласно шкале Gross Motor Function Classification System (GMFCS) по группам; ЦП — церебральный паралич

по-видимому, зависит от оценки ребёнка по шкале Апгар на 10-й минуте [13]. Zelnik и соавт. (2010) доказали связь между низкой оценкой по шкале Апгар (0–3 балла) на 1-й и 5-й минутах и дальнейшим развитием эпилепсии [8].

Хотя и в нашем исследовании было различие между группами в степени гипоксическо-ишемического поражения мозга детей, однако судить о нём как факторе риска трудно из-за ретроспективной оценки акушерского анамнеза.

Результаты различных исследований, определяющих взаимосвязь между гестационным возрастом или массой тела при рождении и развитием эпилепсии у больных ДЦП, противоречивы. Mert и соавт. (2011) выявили, что недоношенность и низкая масса тела при рождении не были связаны с развитием эпилепсии [7]. Kulak и соавт. (2003) определили повышенный риск эпилепсии у пациентов с низким весом при рождении [5]. С другой стороны, Zelnik и соавт. (2010) продемонстрировали, что эпилепсия чаще встречалась у младенцев, родившихся в срок, чем у недоношенных, тогда как они не нашли никакой связи между массой тела при рождении и риском развития эпилепсии [8]. Gururaj и соавт. (2003) тоже обнаружили связь между развитием эпилепсии и рождением в срок [4]. Sellier и соавт. (2012) при анализе данных в 17 европейских регистрах выявили определённую связь между развитием эпилепсии и степенью доношенности у младенцев [2]. Наше исследование не обнаружило взаимосвязь между сроком, массой тела при рождении и дальнейшим развитием эпилепсии у детей с ДЦП.

При анализе наших данных выявлено, что перенесённые инфекционные заболевания у матери во время беременности чаще были связаны с ЦП и эпилепсией (39,1%) по сравнению с пациентами только с ЦП (20%) ($p=0,018$).

Схожие данные получены в работе Wu и соавт. (2003), где был выявлен повышенный риск ЦП и эпилепсии при наличии у матери инфекции до или во время беременности [14].

Наличие эпилепсии в семейном анамнезе также может влиять на риск развития эпилепсии у детей с ДЦП [11, 13, 15, 16]. Множество работ демонстрирует, что наличие эпилепсии в семейном анамнезе увеличивает риск развития эпилепсии у пациентов с ДЦП [4, 5, 7]. В нашем исследовании положительный семейный анамнез эпилепсии отмечен в 9,1% случаев эпилепсии, в то время как в неэпилептических случаях их нет, а также такой анамнез связан с повышенным риском развития эпилепсии ($p<0,05$).

Неонатальные судороги — значительный фактор развития эпилепсии. Несколько проведённых ранее исследований детей с ЦП показывает, что риск развития эпилепсии больше у пациентов с неонатальными судорогами в анамнезе [2, 5–8]. Kulak и Sobaniec (2003) в своей работе указывают, что неонатальные судороги присутствовали у 14 (17%) детей, и они могут быть связаны со значительным риском эпилепсии у детей с ЦП [5]. Zelnik и соавт. (2010) наблюдали за 132 пациентами с ЦП и 65 пациентами с ЦП и эпилепсией для определения факторов риска развития эпилепсии. Они отметили, что у 22 (81,5%) из 27 пациентов с ЦП и неонатальными судорогами в анамнезе развилась эпилепсия [8]. В работе El-Tallawy и соавт. (2014) неонатальные судороги были сильными предикторами эпилепсии при ЦП [17]. При анализе доступной литературы мы не обнаружили исследований, опровергающих эти данные. В нашем исследовании эпилепсия встречалась в дальнейшем у 25 (22,7%) детей с неонатальными судорогами.

Хотя и известно [8, 11, 13], что перинатальные и постнатальные факторы увеличивают риск развития ЦП, мы не смогли обнаружить связь между ними ($OR<1$), за исключением неонатальных судорог ($OR=4,4$), а также перенесённых инфекционных заболеваний у матери при беременности ($OR=2,6$) и риском развития эпилепсии.

Частота эпилепсии среди пациентов с ДЦП составила 68,7%. Схожие данные встречались в работах польских и турецких исследователей [7, 11].

В нашем исследовании мы не обнаружили существенной корреляции между формой ЦП и развитием эпилепсии ($p=0,368$). Однако при анализе пациентов с ДЦП и эпилепсией, как и в своих предыдущих исследованиях [4–7], мы зафиксировали, что эпилепсия чаще встре-

чалась у детей с тетраплегией [61 (55,5%)] формой ДЦП, далее следуют гемиплегиическая [24 (21,8%)], диплегиическая [16 (14,5%)], атаксическая [5 (4,5%)] и экстрапирамидная [4 (3,6%)] формы. М. Carlsson и соавт. при исследовании 148 детей с ДЦП в Швеции также выявили, что наиболее часто эпилепсия развивалась у детей с тетраплегиической формой ДЦП [3]. Похожие данные есть в работе М. Sadowska (2020), где эпилепсия возникала у 42% детей с тетраплегией [11].

Тяжёлый уровень повреждения моторных функций по шкале GMCSF (IV) был выявлен в качестве фактора риска развития эпилепсии у наших пациентов (OR=12,8; $p=0,035$). Предыдущие исследования также показали, что степень тяжести повреждения мозга, а не форма ЦП увеличивает риск развития эпилепсии [6, 11].

Наши результаты показали изменения при нейровизуализации в группе с эпилепсией у 90%, в группе без эпилепсии — у 82% пациентов. Разница не была статистически значимой ($p=0,420$). Gururaj и соавт. в своей работе выявили изменения изображений головного мозга в 95% случаев с ЦП и эпилепсией и в 97% случаев с ЦП без эпилепсии [4]. Mert и соавт. в своём исследовании также не нашли связи между изменениями на магнитно-резонансной томограмме и развитием эпилепсии [7]. Согласно литературе, эпилепсия чаще встречается при повреждении серого вещества головного мозга [4, 8]. При изменениях белого вещества головного мозга эпилепсия развивается реже [12]. В нашем исследовании у пациентов с эпилепсией изменения серого вещества были выявлены чаще (20,9%) по сравнению с пациентами без эпилепсии (10%) ($p=0,092$). Частота повреждений белого вещества у наших пациентов в группах ($p=0,91$) не различалась (40,9 и 40%; $p=0,91$).

ВЫВОДЫ

1. Наличие положительного семейного анамнеза эпилепсии, неонатальных судорог, перенесённые инфекционные заболевания у матери во время беременности, а также тяжёлый уровень повреждения моторных функций определены как факторы риска развития эпилепсии у больных детским церебральным параличом.

2. Метод родоразрешения, размер головы, масса тела при рождении, наличие фебрильных судорог, а также изменения при нейровизуализации не были признаны факторами риска развития эпилепсии при церебральном параличе у детей.

Участие авторов. А.К.М. — руководитель работы; М.Р.Т. отвечала 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. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., Goldstein M., Bax M., Damiano D., Dan B., Jacobsson B. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Eur. J. Paediatr. Neurol. Suppl.* 2007; 109: 8–14.
2. Sellier E., Uldall P., Calado E., Sigurdardottir S., Torrioli M.G., Platt M.J., Cans C. Epilepsy and cerebral palsy: characteristics and trends in children born in 1976–1998. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2012; 16 (1): 48–55. DOI: 10.1016/j.ejpn.2011.10.003.
3. Carlsson M., Hagberg G., Olsson I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003; 45 (6): 371–376. DOI: 10.1017/S0012162203000719.
4. Gururaj A.K., Sztriha L., Bener A., Dawodu A., Eapen V. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Seizure.* 2003; 12 (2): 110–114. DOI: 10.1016/S1059131102002558.
5. Kulak W., Sobaniec W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in North-Eastern Poland. *Brain and Development.* 2003; 25 (7): 499–506. DOI: 10.1016/S0387-7604(03)00040-8.
6. Karatoprak E., Sözen G., Saltık S. Risk factors associated with epilepsy development in children with cerebral palsy. *Child's Nervous System.* 2019; 35 (7): 1181–1187. DOI: 10.1007/s00381-019-04152-w.
7. Mert G.G., Incecik F., Altunbasak S., Herguner O., Mert M.K., Kiris N., Unal I. Factors affecting epilepsy development and epilepsy prognosis in cerebral palsy. *Pediatr. Neurol.* 2011; 45: 89–94. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.03.001.
8. Zelnik N., Konopnicki M., Bennett-Back O., Castel-Deutsch T., Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010; 14: 67–72. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.06.002.
9. Palisano R.J., Cameron D., Resenbaum P.L., Walter S.D., Russell D. Stability of the gross motor function classification system. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006; 48: 424–428. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2006.tb01290.x.
10. Scheffer I.E., Berkovic S., Meletti S., Connolly M.B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G.W., Moshé S.L., Nordli D.R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.H., Zuberi S.M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58: 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
11. Cans C., Guillem P., Baille F., Arnaud C., Chalmers J., Cussen G., McManus V., Parkes J., Dolk H., Hagberg G., Hagberg B., Hensey O., Dowding V., Jarvis S., Colver A., Johnson A., Surmann G., Krägeloh-Mann I., Michaelis R., Pharoah P., Platt M.J., Topp M., Udall P., Torrioli M., Miceli M., Wichers M., van Nieuwenhuizen O. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE). *Dev. Med. Child Neurol.* 2000; 42: 816–824. DOI: 10.1017/S0012162200001511.
12. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Evaluation of risk factors for epilepsy in pediatric patients with cerebral palsy. *Brain Sci.* 2020; 10: 481. DOI: 10.3390/brainsci10080481.
13. Persson M., Razaz N., Tedroff K., Joseph K.S., Cnattingius S. Five and 10 minute Apgar scores and risks of

cerebral palsy and epilepsy: Population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 2018; 360: k207. DOI: 10.1136/bmj.k207.

14. Wu C.S., Pedersen L.H., Miller J.E., Sun Y., Streja E., Uldall P., Olsen J. Risk of cerebral palsy and childhood epilepsy related to infections before or during pregnancy. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57552. DOI: 10.1371/journal.pone.0057552.

15. Schneider R.E., Ng P., Zhang X., Andersen J., Buckley D., Fehlings D., Kirton A., Wood E., van Rensburg E., Shevell M.I., Oskoui M. The association between maternal

age and cerebral palsy risk factors. *Pediatr. Neurol.* 2018; 82: 25–28. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.01.005.

16. Aksu F. Nature and prognosis of seizures in patients with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 1990; 32: 661–668. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb08426.x.

17. Shehata G.A., El-Tallawy H.N., Farghaly W.M., Badary R., Rageh T.A. Epileptic and cognitive changes in children with cerebral palsy: An Egyptian study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014; 10: 971. DOI: 10.2147/NDT.S59600.

Периоперационная антибиотикопрофилактика при абдоминальном родоразрешении в региональном перинатальном центре

Чолпон Болотбековна Таштанбекова^{1*}, Алексей Андреевич Евстратов²,
Елена Александровна Чуенкова², Лилия Евгеньевна Зиганшина^{3,4}

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

²Республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия;

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва, Россия;

⁴Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Провести сравнительный фармакоэпидемиологический анализ и оценить рациональность использования антибиотиков у женщин, родоразрешённых кесаревым сечением.

Методы. Проведён ретроспективный анализ 1025 историй родов женщин после планового и экстренного кесарева сечения с детализированной оценкой применения антибиотиков в 2007–2009 гг. (523) и 2016–2017 гг. (502) — с интервалом 10 лет, за которые были внедрены новые клинические рекомендации, принципы рациональной фармакотерапии и доказательной медицины. Оценивали время введения первой дозы, продолжительность назначения, общее количество и общий объём введённых антибиотиков. Достоверность различий относительных показателей оценивали по Пирсону (χ^2).

Результаты. В первом периоде исследования (2007–2009 гг.) антибиотики назначали женщинам при плановом и экстренном кесаревом сечении в 100% случаев, во втором периоде (2016–2017 гг.) при плановом — в 98%, при экстренном — в 96% случаев. В первом периоде первую дозу антибиотика вводили: при плановом кесаревом сечении во время операции — в 110 (44%), после операции — в 139 (56%) случаях; при экстренном во время операции — в 139 (51%) случаях, после операции — в 135 (49%) случаях. Во втором периоде антибиотики вводили за 30–60 мин до операции при плановом в 263 (96%), при экстренном — в 218 (95%) случаях; после операции при плановом варианте — в 7 (2%) случаях, в 2 (1%) случаях — при экстренном ($p < 0,05$). Антибиотики применяли в первом периоде более 5–6 сут: при плановой операции — в 166 (67%) случаях, при экстренной — в 166 (61%); во втором периоде при плановой операции — в 43 (16%), при экстренной — в 38 (17%, $p < 0,05$). В первом периоде использовали 13 антибиотиков из 7 фармакотерапевтических групп, во втором — 7 из 5.

Вывод. За период с 2007 по 2017 г. использование антибиотиков стало соответствовать внедрённым клиническим рекомендациям при абдоминальном родоразрешении: произошло уменьшение длительности применения антибиотиков, изменились время введения первой дозы и спектр используемых антибиотиков.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, кесарево сечение, антибиотикопрофилактика, антибиотикотерапия, экстренное и плановое кесарево сечение.

Для цитирования: Таштанбекова Ч.Б., Евстратов А.А., Чуенкова Е.А., Зиганшина Л.Е. Периоперационная антибиотикопрофилактика при абдоминальном родоразрешении в региональном перинатальном центре. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 428–438. DOI: 10.17816/KMJ2021-428.

Perioperative antibiotic prophylaxis for abdominal delivery at the regional perinatal center

Ch.B. Tashtanbekova¹, A.A. Evstratov², E.A. Chuenkova², L.E. Ziganshina^{3,4}

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

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

Abstract

Aim. To conduct a comparative pharmacoepidemiological study and assess the rational use of antibiotics in women undergoing caesarean section.

Methods. A retrospective analysis of 1,025 birth histories of women after planned and emergency cesarean section was carried out with a detailed assessment of the use of antibiotics in 2007–2009 (523) and 2016–2017 (502) — with an interval of 10 years for which new clinical guidelines, principles of rational pharmacotherapy and evidence-based medicine were introduced. The time of administration of the first dose, duration of administration, consumption of antibiotics were assessed. The significance of differences in relative indicators was assessed according to Pearson (χ^2).

Results. Antibiotics were prescribed to women with planned and emergency caesarean section in 100% of cases in the first period of the study (2007–2009) and prescribed in 98% of women with planned caesarean section and 96% with emergency caesarean section in the second period (2016–2017). In the first period, the first dose of antibiotic was administered: in 110 (44%) cases during surgery and 139 (56%) cases after surgery in planned caesarean section; in 139 (51%) cases during surgery and 135 (49%) cases after surgery in emergency caesarean section. In the second period, antibiotics were administered 30–60 minutes before the operation in 263 (96%) cases in the planned caesarean section and 218 (95%) cases in the emergency; postoperative antibiotics were administered in 7 (2%) women in the planned caesarean section and 2 (1%) women in the emergency ($p < 0.05$). Greater than 5–6 days of antibiotics were used: in 166 (67%) women in the planned operation and 166 (61%) in the emergency for the first period; in 43 (16%) women with the planned operation, and 38 (17%, $p < 0.05$) women with an emergency for the second period. In the first period, 13 antibiotics from 8 pharmacotherapeutic groups were used and in the second period, 7 out of 5 were used.

Conclusion. From 2007 to 2017, the use of antibiotics has become to comply with the implemented clinical guidelines for abdominal delivery: the duration of antibiotic use has decreased, the time of administration of the first dose and the range of antibiotics used changed.

Keywords: pharmacoepidemiology, cesarean section, antibiotic prophylaxis, antibiotic therapy, emergency and planned cesarean section.

For citation: Tashtanbekova Ch.B., Evstratov A.A., Chuenkova E.A., Ziganshina L.E. Perioperative antibiotic prophylaxis for abdominal delivery at the regional perinatal center. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 428–438. DOI: 10.17816/KMJ2021-428.

Актуальность. Риск развития инфекций у женщин после кесарева сечения (КС) в 5–20 раз выше по сравнению с таковым у женщин, которые рожают естественным путём. Это инфекции органов малого таза, инфекции в области хирургического разреза, иногда инфекции мочевыводящих путей. Инфекционные осложнения могут быть очень серьёзными, в редких случаях даже способны приводить к материнской смертности [1].

В настоящее время доказано, что однократное введение антибиотика до начала операции по эффективности профилактики инфекций соответствует 5-дневному курсу применения антибиотика, проведённому после КС [2,3]. Профилактическое назначение антибиотиков после пережигания пуповины также эффективно в снижении риска инфекционной заболеваемости [4].

В Кокрейновском систематическом обзоре показано, что антибиотикопрофилактика снижает риск инфекционной заболеваемости при КС на 50–70% [5]. В другом систематическом обзоре авторы оценивали профилактическое введение антибиотиков до и после пережигания пуповины при КС. Они пришли к выводу, что введение антибиотика до пережигания пуповины эффективнее в отношении снижении частоты

послеоперационных инфекционных осложнений [6]. Профилактическое введение антибактериальных средств снижает бактериальную нагрузку. Строгое соблюдение сроков введения и рекомендаций по назначению антибактериальных средств играет важную роль в выздоровлении пациентки [7]. Несоблюдение этих правил и нерациональное применение антибиотиков повышают риск развития устойчивых штаммов бактерий [8].

Проблема нерационального применения антибиотиков широко распространена и имеет особую актуальность в стационарах Российской Федерации. Основными ошибками считают несоблюдение сроков введения и нерациональный выбор антибиотика [9,10]. Для улучшения практики с нерациональным назначением лекарств очень важно проведение фармакоэпидемиологических исследований. Такие исследования служат основным инструментом, позволяющим оценивать эффективность и безопасность лекарственных средств и получать сведения о применении лекарств в клинической практике, проводить сравнение, изучать изменение использования с течением времени и потребления лекарств для оптимизации их применения [11].

Улучшению использования лекарств способствуют регуляторные, административные и образовательные вмешательства, такие как клинические руководства, приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации и проведение курсов последипломного образования по клинической фармакологии для врачей по рациональному использованию лекарств, в частности антибактериальных средств [12–14].

Цель исследования — провести сравнительный фармакоэпидемиологический анализ практики использования антибактериальных средств при КС с интервалом 10 лет.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на базе Перинатального центра Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Источником информации были истории родов женщин после планового и экстренного КС.

Мы провели квази-случайную выборку историй родов женщин, подвергшихся плановой и экстренной операции КС, и осуществили ретроспективный анализ антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии у 1025 женщин, которым была выполнена операция КС.

Метод квази-случайной выборки заключался в отборе историй родов из стопок папок, расположенных по месяцам в алфавитном порядке: из каждой стопки, соответствующей букве алфавита, отбирали каждую пятую историю родов по порядку их расположения в стопке.

Мы провели выборку историй родов в два временных промежутка (периода): 2007–2009 и 2016–2017 гг. (с 10-летним интервалом). Распределение историй родов по годам получилось следующим: 2007 г. — 222 истории родов, 2009 г. — 301, 2016 г. — 198, 2017 г. — 304 истории родов. Выборку первого периода составили 523 истории родов (249 — плановое КС, 274 — экстренное КС), второго — 502 (275 — плановое КС, 227 — экстренное КС).

Для исследования мы создали базу данных в формате рабочей книги Excel. Сведения из историй родов вносили в базу данных ручным способом. Электронная запись по каждой роженнице в базе данных включала:

- назначенные лекарственные средства до, во время и после операции (дозы, пути и время введения, длительность применения);
- возраст;
- диагноз;
- срок гестации при родоразрешении;
- длительность пребывания в стационаре;
- показатели клинического состояния матери (артериальное давление, температура тела,

лабораторные анализы — лейкоциты, скорость оседания эритроцитов до и после оперативного вмешательства) и новорождённого (оценка по шкале Апгар, рост и масса тела при рождении, убыль массы тела). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (протокол №01/32/67 от 28.12.2017).

Статистический анализ включал вычисление средних величин (медиана), диапазона значений (минимальное и максимальное значения), относительных величин [доли (%) общего числа пациенток]. Для оценки достоверности различий относительных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия между выборками считали достоверными при значении $p < 0,05$. Критерий χ^2 Пирсона позволяет оценить статистическую значимость различий между двумя или несколькими относительными показателями (частоты, доли) при анализе выборки. Статистическую обработку проводили при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel.

Оценку объёма потребления антибактериальных средств до, во время, после операции и их суммарного потребления проводили по ATC/DDD-методологии (от англ. Anatomical Therapeutic Chemical classification/Defined Daily Dose), или АТХ/УСД (анатомическая терапевтическая химическая классификация/установленная суточная доза) с расчётом количества УСД на одну родильницу. Для расчёта потребления лекарственного средства, использованного в стационаре за время пребывания, суммарную дозу в миллиграммах/граммах, делили на УСД этого антибактериального средства, принятую Всемирной организацией здравоохранения [11, 15].

Расчёт УСД/родильница/сутки проводили по формуле:

$$\begin{aligned} \text{УСД/родильница/сутки} &= \\ &= \frac{\text{суммарная доза антибиотика (мг)} / \text{УСД (мг)}}{\text{число родильниц, получивших антибиотик/сутки}} \end{aligned}$$

Результаты. Возраст пациенток, включённых в исследование, колебался от 17 до 45 лет, возраст пациенток первого периода составил 28 (18–44) лет, второго периода — 30 (17–45) лет. Роженицы, включённые в два сравниваемых временных промежутка, не различались по возрасту и количеству предшествующих родов. В первом временном промежутке число первородящих составило 315 женщин, повторнородящих — 208, во втором первородящих было 208, повторнородящих — 294 женщины ($p > 0,05$).

Таблица 1. Время введения первой дозы антибиотика, n (%)

Время введения первой дозы антибиотиков	Первый временной промежуток, 2007–2009 гг., n=523		Второй временной промежуток, 2016–2017 гг., n=502	
	Плановое КС, n=249	Экстренное КС, n=274	Плановое КС, n=275	Экстренное КС, n=227
За 30–60 мин до операции	0	0	263 (96)*	218 (95)*
Во время операции	110 (44)	139 (51)	0*	0*
После операции	139 (56)	135 (49)	7 (2)*	2 (1)*
Не вводили	0	0	5(2)	7 (4)
Итого	249 (100)	274 (100)	275 (100)	227 (100)

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении планового с экстренным и экстренного с экстренным кесаревым сечением (КС) в первый и второй временные промежутки.

Анализ частоты назначения антибиотиков женщинам, подвергшимся плановой и экстренной операциям КС, показал, что в первом исследуемом периоде антибиотики были назначены в 100% случаев. Во втором периоде антибактериальные средства были назначены в 98% случаев ($n=270$) при плановом КС, в 2% случаев ($n=5$) антибиотики не назначали. При экстренном КС назначение антибактериальных средств было проведено в 96% случаев ($n=220$), не проведено — в 4% случаев ($n=7$).

Мы провели анализ времени введения первой дозы, длительности назначения антибиотиков, количества назначенных антибактериальных средств и рассчитали суммарный показатель потребления (суммарную УСД) для всех антибиотиков (до операции и после неё), суммарную антибактериальную нагрузку (потребление антибиотиков за весь период пребывания в стационаре), а также сравнили эти показатели в двух временных промежутках (периодах) (табл. 1).

В первом анализируемом периоде антибиотики назначали преимущественно эмпирически. Так, первая доза антибиотика была введена в 110 (44%) случаях при плановом КС и в 139 (51%) случаях при экстренном КС во время операции после пережатия пуповины. Приблизительно в половине случаев первая доза была введена после КС: в 139 (56%) при плановом КС и в 135 (49%) случаях при экстренном КС.

Современные клинические рекомендации [13] обосновывают рациональность введения антибактериальных средств за 30–60 мин до операции. При анализе времени введения первой дозы в историях родов женщин второго анализируемого периода показано, что антибиотики преимущественно были введены до начала оперативного вмешательства в 263 (96%) случаях при плановом КС и в 218 (95%) случаях при экстренном КС, что соответствует клини-

ческим рекомендациям [13]. В 7 (2%) при плановом КС и 2 (1%) случаях при экстренном КС антибиотики были назначены после операции. Антибиотикопрофилактика не была проведена в 5 случаях при плановом КС и 7 случаях при экстренном КС.

При проведении анализа по длительности применения антибактериальных средств статистическое различие было в однократном введении антибиотика до операции за 30–60 мин при сравнении первого со вторым временным промежутком, как при плановом и при экстренном КС (табл. 2)

Во втором временном промежутке за счёт того, что антибиотики вводили до оперативного вмешательства (однократное введение) при экстренном КС в 103 (44%) случаях, при плановом КС в 150 (55%) случаях произошло уменьшение назначения антибиотиков в послеоперационном периоде на 45% ($p < 0,05$).

В первом временном промежутке в основном длительность применения антибиотиков была более 5–6 сут (при плановом КС в 166 случаях — 67%, при экстренном в 166 случаях — 61%); во втором временном промежутке при плановом КС — в 43 (16%), при экстренном — в 38 (17%) случаях ($p < 0,05$; см. табл. 2).

Также можно отметить, что длительность применения антибиотиков в двух временных промежутках была более 7–8 дней, это характерно для пациенток с обострением хронических инфекционно-воспалительных процессов.

Были использованы антибактериальные средства из разных групп: в первом временном промежутке — 13 наименований препаратов из 8 фармакотерапевтических групп, во втором временном промежутке — 7 наименований препаратов из 5 фармакотерапевтических групп (табл. 3, 4).

В первом временном промежутке часто назначали ингибитор-защищённые аминопени-

Таблица 2. Длительность применения антибактериальных средств после операции кесарева сечения в первом и втором периодах, n (%)

Длительность назначения курса	Первый временной промежуток, 2007–2009 гг., n=523		Второй временной промежуток, 2016–2017 гг., n=502	
	Плановое кесарево сечение, n=249	Экстренное кесарево сечение, n=274	Плановое кесарево сечение, n=275	Экстренное кесарево сечение, n=227
Однократное введение	13 (5)	12 (4)	150 (55)*	103 (44)*
В течение 3 сут	20 (8)	22 (8)	42 (15)	41 (18)
В течение 4 сут	49 (19,5)	47 (17)	36 (13)	36 (16)
В течение 5–6 сут	166 (67)	166 (61)	43 (16)*	38(17)*
В течение 7–8 сут	1 (0,5)	27 (10)	1 (0,5)	2 (1)
Не проведена	0 (0)	0 (0)	5 (2)	7(4)
Итого	249 (100)	274 (100)	275 (100)	227 (100)

Примечание: *p < 0,05 при сравнении планового с экстренным, экстренного — с экстренным кесаревым сечением в первом и втором временных промежутках.

Таблица 3. Перечень антибактериальных средств, назначенных в первом временном промежутке исследования

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Дозировка
Ингибитор-защищенные аминопенициллины, J01C	Ампициллин + сульбактам	Амписид	1000 мг + 500 мг
	Амоксициллин + клавулановая кислота	Амоксиклав	1000 мг + 200 мг
Цефалоспорины (I–III поколений), J01D A	Цефазолин (I)	—	1000 мг
	Цефутоксим (II)	—	1500 мг
	Цефеперидон (III)	Цефобид, медацеф	1000 мг
	Цефотаксим (III)	—	1000 мг
	Цефтриаксон (III)	Лендацин	1000 мг
Макролиды, J01F	Азитромицин	Сумамед	500 мг
Фторхинолоны, J01MA	Ципрофлоксацин	—	500 мг
	Ципрофлоксацин	—	200 мг/100 мл
Аминогликозиды, J01G	Гентамицин	—	80 мг/2 мл
Линкозамиды, J01FF	Клиндамицин	Далацин	100 мг
Другие антибактериальные средства, G01AF01	Метронидазол	—	500 мг/100 мл
Противогрибковые средства, A07AA02	Нистатин	—	500 000 ЕД

циллины, антибиотики цефалоспоринового ряда, метронидазол и противогрибковое средство нистатин (табл. 5).

Среди пенициллинов в основном использовали ампициллин + сульбактам во время операции после пережата пуповины (в 13% случаев) и после операции (в 29% случаев), амоксициллин + клавулановую кислоту применяли реже. Среди цефалоспоринов чаще всего назначали цефазолин во время операции после пережата (в 3,5% случаев) и после операции (в 11% случаев). Из цефалоспоринов III поколения назначали цефеперидон после операции (в 3% слу-

чаев), цефтриаксон во время операции после пережата пуповины (в 0,5% случаев) и после операции (в 0,7% случаев), также были единичные случаи назначения цефутоксима и цефотаксима.

Кроме того, назначали метронидазол в 9% случаев во время операции, в 7% случаев после операции и нистатин в 9% случаев, а также применяли ципрофлоксацин в 4% случаев, что считают противопоказанием для этой категории. Другие классы антибактериальных средств (макролиды, линкозамиды, аминогликозиды) назначали реже (табл. 6).

Таблица 4. Перечень антибактериальных средств, назначенных во втором временном промежутке исследования

Фармакотерапевтическая группа	Наименование лекарственного средства	Дозировка
Цефалоспорины, J01D A	Цефазолин (I)	1000 мг
	Цефтриаксон (III)	1000 мг
Ингибитор-защищённые аминопенициллины, J01C	Амоксициллин + клавулановая кислота	1000 мг + 200 мг
Фторхинолоны, J01M A	Левифлоксацин	500 мг
	Ципрофлоксацин	200 мг/100 мл
Макролиды, J01F	Эритромицин	500 мг
Другие антибактериальные средства, G01AF01	Метронидазол	500 мг/100 мл

Таблица 5. Частота назначения антибактериальных средств в первом временном промежутке, n (%)

Наименование лекарственного средства	Во время операции	После операции
Ампициллин + сульбактам	67 (13)	152 (29)
Амоксициллин + клавулановая кислота	11 (2)	15 (3)
Цефазолин (I)	18 (3,5)	55 (11)
Цефуросим (II)	1 (0,2)	1 (0,2)
Цефазепазон (III)	—	16 (3)
Цефотаксим (III)	—	2 (0,4)
Цефтриаксон (III)	3 (0,5)	4 (0,7)
Ципрофлоксацин	5 (1)	19 (3)
Гентамицин	—	2 (0,3)
Клиндамицин	—	6 (1)
Азитромицин	—	1 (0,2)
Метронидазол	9 (2)	38 (7)
Нистатин	—	48 (9)

Таблица 6. Частота назначения антибактериальных средств во втором временном промежутке, n (%)

Наименование лекарственного средства	До операции, n=490	После операции, n=490
Цефазолин (I)	487 (99)	69 (14)
Цефтриаксон (III)	3 (1)	158 (32)
Амоксициллин + клавулановая кислота	—	2 (0,4)
Левифлоксацин	—	2 (0,4)
Ципрофлоксацин	—	1 (0,2)
Эритромицин	—	1 (0,2)
Метронидазол	—	9 (0,18)

Во втором временном промежутке из антибиотиков цефалоспоринового ряда до операции однократно преимущественно назначали цефазолин (в 99% случаев) и в 1% случаев цефтриаксон. После операции в 14% случаев продолжали использование цефазолина, для последующего применения в 32% случаев применяли цефтриаксон.

Назначения фторхинолонов (в 0,6% случаев) и амоксициллина + клавулановой кис-

лоты (в 0,4% случаев) были связаны с риском обострения хронического эндометрита (см. табл. 6). Эритромицин назначали из-за аллергической реакции на цефалоспорины.

Следующим этапом мы провели расчёт объёма потребления в УСД всех антибактериальных средств, которые применяли для антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии в первом и втором временных промежутках с помощью DDD-методологии. Также с помощью DDD-ме-

Таблица 7. Потребление антибактериальных средств системного действия в первом временном промежутке исследования: в единицах установленной суточной дозы (УСД), Ме [min–max]

Наименование лекарственного средства (международное непатентованное наименование)	2007–2009 гг., n=523		
	До операции	После операции (число УСД в сутки)	Суммарная антибактериальная нагрузка (число УСД за весь период госпитализации)
Ампициллин + сульбактам	0,5 [0,25–0,5]	0,5	3 [0,5–6]
Амоксициллин + клавулановая кислота	0,8	0,8 [0,8–1,0]	2,5 [1,2–4,5]
Цефазолин (I)	0,7 [0,3–0,7]	0,7 [0,3–1,0]	3,3 [0,3–5,0]
Цефуросим (II)	0,5	0,5	1,0
Цефеперзон (III)	0,5	0,5	2,0 [1,0–3,0]
Цефотаксим (III)	—	0,5	1,5
Цефтриаксон (III)	0,5	1,1 [0,5–1,5]	4,6 [3,0–7,0]
Ципрофлоксацин	0,25	0,6 [0,3–2,0]	0,9 [0,25–2,5]
Гентамицин	—	1,0	3,0
Клиндамицин	—	3,0 [2,0–6,0]	11,0 [10,0–12,0]
Азитромицин	1,0	2,0	2,0
Метронидазол	0,3	0,7 [0,3–1,0]	1,2 [0,3–2,0]
Нистатин	—	1,3	5,3 [2,6–8,0]

Таблица 8. Потребление антибактериальных средств системного действия во втором временном промежутке исследования в единицах установленной суточной дозы (УСД), Ме [min–max]

Наименование лекарственного средства (международное непатентованное наименование)	2016–2017 гг., n=502		
	До операции	После операции (число УСД в сутки)	Суммарная антибактериальная нагрузка (число УСД за весь период госпитализации)
Цефазолин (I)	0,3	0,8 [0,65–1,0]	3,3 [0,7–5,0]
Цефтриаксон (III)	0,5	1,3 [1,0–2,0]	5,0 [1,0–10,0]
Амоксициллин + клавулановая кислота	—	0,3	0,3
Левифлоксацин	—	2,0	6,0
Ципрофлоксацин	—	0,3	0,9
Эритромицин	—	1,0	1,0
Метронидазол	—	1,0	3,0

тодологии осуществлён расчёт суммарной антибактериальной нагрузки (все дни, которые пациентка получала антибактериальные средства) и объёма потребления в УСД (условная суточная доза) за 1 день. Результаты приведены в табл. 7 и 8.

Потребление антибактериальных средств различалось в первом и во втором временных промежутках.

При сравнении потребления амоксициллина + клавулановой кислоты в первом вре-

менном промежутке УСД препарата больше в 8 раз (2,5 УСД) по сравнению со вторым временным промежутком (0,3 УСД), так как амоксициллин + клавулановую кислоту часто применяли в первом временном промежутке. Суммарное потребление цефазолина и ципрофлоксацина показало одинаковую УСД в обоих временных промежутках — по 3,3 и 0,9 УСД соответственно. По потреблению цефтриаксона было различие на 0,4 УСД (в первом временном промежутке 4,6 УСД, во втором временном

промежутке 5 УСД). Потребление других антибактериальных средств приведено в табл. 7 и 8.

Суммарная антибактериальная нагрузка в первом временном промежутке составила 3,4 УСД, во втором временном промежутке — 2,5 УСД, то есть потребление антибактериальных средств снизилось на 0,9 УСД во втором временном промежутке.

Обсуждение. Рациональное назначение противомикробных препаратов женщинам детородной возрастной группы имеет большое значение. На рациональное применение лекарственных средств влияют инструменты лекарственной политики, которые регулируют и существенно меняют практику назначения лекарственных средств, приводят к применению лекарств в правильной дозе и в нужном режиме введения, что предотвращает ошибочное назначение [12, 13]. Время введения первой дозы лекарственного средства влияет на продолжительность пребывания пациентов в лечебном учреждении, а также на экономические затраты.

В крупном многоцентровом исследовании, проведённом в Российской Федерации в 2006 г., оценивали время введения первой дозы и выбор антибиотика. Результаты исследования показывают распространённость нерационального применения антибиотиков. Результаты нашего исследования первого временного промежутка демонстрируют распространённость нерационального выбора антибиотиков [9, 10].

Результаты нашего исследования первого временного промежутка подтвердили, что не был соблюден чёткий срок введения первой дозы, продолжительность приёма антибиотиков длилась более 5–6 сут, выбор антибиотика был нерациональным. Также часто назначали метронидазол и нистатин, что следует считать избыточным назначением.

Во втором временном промежутке вводили антибиотики за 30–60 мин до операции, что признано хорошей клинической практикой, так как сокращает частоту, уменьшает степень тяжести послеоперационных осложнений и соответствует международным стандартам доказательной медицины во всём мире.

В российских клинических рекомендациях для антибиотикопрофилактики рекомендованы: цефалоспорины I–II поколения (цефазолин в дозе 1 г, цефуроксим 1,5 г внутривенно) и ингибитор-защищённые аминопенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота 1,2 г, амоксициллин + сульбактам 1,5 г, ампициллин + сульбактам 1,5 г внутривенно) как препараты первого выбора и наиболее эффектив-

ные, и безопасные. Если в анамнезе пациенток есть аллергические реакции на пенициллины и/или цефалоспорины, рекомендована комбинация клиндамицина (600 мг) и гентамицина (80–120 мг) внутримышечно, внутривенно капельно.

Также современные клинические рекомендации обосновывают рациональность введения антибактериальных средств за 30–60 мин до операции, а ненужность продолжения введения профилактического антибактериального средства более 24 ч после операции обосновывают тем, что это не приводит к повышению эффективности [14].

В нашем исследовании во втором временном промежутке назначали до операции цефазолин (1 г), что соответствует рекомендациям клинических руководств, но назначение цефтриаксона в послеоперационном периоде в 32% случаев остаётся общей нерешённой проблемой, в 2 случаях назначали в комбинации с фторхинолонами и метронидазол из-за риска обострения хронического эндометрита [16]. Во втором временном промежутке для профилактики до операции ингибитор-защищённые аминопенициллины не были назначены, в первом временном промежутке их назначали чаще, как во время, так и после операции.

Национальный институт здравоохранения и клинического совершенства Соединённого Королевства в 2016 г. сообщил, что препаратом выбора служит цефуроксим для внутривенного введения в однократной дозе 750 мг, который используют для профилактики при плановом и экстренном КС. Повторную дозу иногда назначают пациенткам с факторами риска [17, 18].

В клинических рекомендациях Американского колледжа акушеров и гинекологов рекомендуют введение цефазолина в дозе 1 г за 60 мин до операции. Если есть аллергические реакции на цефалоспорины, рекомендован клиндамицин [19]. Внутривенное предоперационное введение антибиотиков для профилактики при КС значительно снижает частоту инфекционных осложнений в послеродовом периоде у матери по сравнению с введением после перерезания пуповины [2].

Никакие пероральные антибактериальные препараты не рекомендованы в профилактике во всех международных и национальных руководствах. Также в Кокрейновском систематическом обзоре после клинического улучшения неосложнённого эндометрита, который лечили с помощью внутривенной терапии, использование дополнительной пероральной терапии не доказало свою эффективность [20].

Международные и глобальные клинические руководства по применению антибиотикопрофилактики у женщин, перенёвших КС, в отношении профилактики инфекций в области хирургического вмешательства утверждают, что антибиотикопрофилактику следует проводить до разреза кожи, и нет необходимости в дополнительных дозах после хирургического разреза [21].

Национальное клиническое руководство, разработанное Шотландской межвузовской сетью рекомендаций по антибиотикопрофилактике в хирургии, рекомендует использовать одну стандартную дозу антибиотика узкого спектра для профилактики инфекций [22]. Руководства по клинической практике, одобренные Исполнительным комитетом и советом Общества акушеров и гинекологов Канады, рекомендуют использовать однократную дозу цефалоспоринов I поколения за 15–60 мин до разреза кожи, без дополнительных доз, что соответствует российским клиническим руководствам и современной практике назначения антибиотиков [23].

В национальных и международных руководствах рекомендуют использовать разовое введение антибиотика для профилактики инфекций. Предпочтительны антибиотики цефалоспоринового ряда, хотя по результатам Кокрейновского обзора ингибитор-защищённые аминопенициллины ни в чем не уступают по эффективности [24].

Во втором временном промежутке исследования назначение ингибитор-защищённых аминопенициллинов зарегистрировано только в 2 случаях. За эти годы антибиотики группы цефалоспоринов стали лидерами по назначению и почти полностью вытеснили ингибитор-защищённые аминопенициллины из практики.

Проведено крупное проспективное исследование в Швейцарии, учёные оценивали влияние введения антибиотиков до операции и после пережата пуповины на риск развития инфекционного осложнения в области хирургического разреза. Авторы пришли к выводу, что введение антибиотиков до операции и после пережата пуповины сопряжено с одинаковым риском инфекционных осложнений [25].

Авторы из Индии оценивали эффективность внутривенного введения цефазолина в сочетании с плацебо и цефазолина в сочетании с азитромицином до оперативного вмешательства при КС. Они сделали вывод, что назначение цефазолина с азитромицином намного эффективнее и способствует снижению затрат [26].

В нашем исследовании приведена практика назначения антибактериальных средств в

двух временных промежутках с интервалом 10 лет. Выявлены различия по времени введения первой дозы, длительности назначения антибактериальных средств и спектру антибиотиков, которые применяли в этих двух периодах. В первом периоде первая доза антибиотика была введена в 110 (44%) случаях при плановом КС и в 139 (51%) случаях при экстренном КС во время операции после пережата пуповины. Приблизительно в половине случаев первая доза была введена после КС: в 139 (56%) при плановом КС и 135 (49%) случаях при экстренном КС.

Во втором периоде антибиотики преимущественно были введены до начала оперативного вмешательства: в 263 (96%) случаях при плановом КС и в 218 (95%) случаях при экстренном КС. Во втором временном промежутке за счёт того, что антибиотики вводили до оперативного вмешательства (однократное введение), при экстренном КС в 103 (44%) случаях, при плановом КС в 150 (55%) случаях произошло уменьшение назначения антибиотиков в послеоперационном периоде на 45% ($p < 0,05$).

Результаты нашего исследования могут внести вклад в пересмотр отечественных клинических рекомендаций.

ВЫВОДЫ

Использование антибиотиков в диапазоне 10 лет различалось по следующим позициям.

1. Время введения первой дозы антибиотика: в первом временном промежутке препарат вводили преимущественно во время и после операции, во втором временном промежутке — до операции.

2. Длительность использования антибиотиков: в первом временном промежутке исследования антибиотики вводили преимущественно более 5–6 сут, во втором временном промежутке исследования — только в 1-е сутки.

3. Спектр использованных антибиотиков: в первом временном промежутке исследования вводили антибиотики разных групп, во втором временном промежутке исследования применяли преимущественно антибиотики цефалоспоринового ряда.

4. Разница по суммарной антибактериальной нагрузке в двух временных промежутках составила 0,9 установленной суточной дозы.

5. За 10-летний промежуток времени антибиотики цефалоспоринового ряда почти полностью вытеснили из практики ингибитор-защищённые аминопенициллины. Общей нерешённой проблемой осталось избыточное использование цефалоспоринов III поколения цефтриаксона.

Участие авторов. Ч.Б.Т. — исследование, сбор и анализ данных, первоначальная версия рукописи; Е.А.Ч. и А.А.Е. — сбор материала и консультирование; Л.Е.З. — концепция работы, администрирование проекта и руководство, анализ и валидация данных, редактирование рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Smaill F.M., Gyte G.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (1): CD007482. DOI: 10.1002/14651858.CD007482.pub2.
2. Mackeen A.D., Packard R.E., Ota E., Berghella V., Baxter J.K. Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (12): CD009516. DOI: 10.1002/14651858.CD009516.pub2.
3. Westen E.H., Kolk P.R., van Velzen C.L., Unkels R., Mmuni N.S., Hamisi A.D., Nakua R.E., Vlek A.L., van Beekhuizen H.J. Single-dose compared with multiple day antibiotic prophylaxis for cesarean section in low-resource settings, a randomized controlled, noninferiority trial. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015b; 94 (1): 43–49. DOI: 10.1111/aogs.12517.
4. Lamont R.F., Joergensen J.S. Prophylactic antibiotics for caesarean section administered preoperatively rather than post cord clamping significantly reduces the rate of endometritis. *Evid. Based Med.* 2014; 19 (1): 17. DOI: 10.1136/eb-2013-101429.
5. Smaill F.M., Grivell R.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (10): CD007482. DOI: 10.1002/14651858.CD007482.pub3.
6. Bollig C., Nothacker M., Lehane C., Motschall E., Lang B., Meerpohl J.J., Schmucker C.M. Prophylactic antibiotics before cord clamping in cesarean delivery: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018; 97 (5): 521–535. DOI: 10.1111/aogs.13276.
7. Gouvêa M., Novaes C. de O., Pereira D.M., Iglesias A.C. Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review. *Braz. J. Infect. Dis.* 2015; 19 (5): 517–524. DOI: 10.1016/j.bjid.2015.06.004.
8. Всемирная организация здравоохранения. *Устойчивость к антибиотикам — серьёзная угроза общественному здравоохранению*. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/> (дата обращения: 15.02.2021). [WHO. *Antibiotic resistance is a serious threat to public health*. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/> (access date: 15.02.2021). (In Russ.)]
9. Чилова Р.А., Ищенко А.И., Рафальский В.В., Антонович Н.И., Белкина Е.И., Гайсарова А.Р., Манеева Е.С., Недорозенюк И.В., Очеретная Э.В., Панова И.С., Рожав М.В., Суплотова О.В., Торопова И.А., Шевченко Н.П. Практика периоперационной антибиотикопрофилактики при операции кесарева сечения в стационарах Российской Федерации. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап.* 2006; 8 (1): 48–53. [Tchilova R.Ya., Istchenko A.I., Rafalskiy V.V., Antonovitch N.I., Belkina E.I., Gaisarova A.R., Maneeva E.S., Nedorozenyuk I.V., Otcheretnaya E.V., Panova I.S., Rozhaev M.V., Suplotova O.V., Toropova I.A., Shevchenko N.P. Antimicrobial prophylaxis in Cesarean section in Russian hospitals. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2006; 8 (1): 48–53. (In Russ.)]
10. Таштанбекова Ч.Б., Чуенкова Е.А., Евстратов А.А. Сравнительный анализ назначения антимикробных препаратов при операции кесарева сечения в интервале 10 лет. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап.* 2018; 20 (S1): 43. [Tashtanbekova Ch.B., Chuyenkova Ye.A., Yevstratov A.A. Comparative analysis of the prescription of antimicrobial drugs for caesarean section in the interval of 10 years. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2018; 20 (S1): 43. (In Russ.)]
11. Зиганшина Л.Е., Магсумова Д.Р., Кучаева А.В., Пикуза О.И., Герасимов В.Б., Яворский А.Н. АТС/ДДД; классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. *Качествен. клин. практика*. 2004; (1): 28–33. [Ziganshina L.E., Magsumova D.R., Kuchayeva A.V., Pikuza O.I., Gerasimov V.B., Yavorsky A.N. ATC/DDD; Classification system in pharmacoepidemiological studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2004; (1): 28–33. (In Russ.)]
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 ноября 2012 г. №583н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при родоразрешении посредством кесарева сечения». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8898-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-6-noyabrya-2012-g-583n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-medsinskoy-pomoschi-pri-rodorazreshenii-posredstvom-kesareva-secheniya> (дата обращения: 15.02.2021). [The Order of Ministry of Health Care of the Russian Federation No. 583n, issued at 6 November 2012. “On approval of the standard of specialized medical care for delivery by caesarean section”. (In Russ.)]
13. Серов В.Н., Адамян Л.В., Филиппов О.С., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Кан Н.Е., Шамаков Р.Г., Баев О.Р., Тютюнник В.Л., Пырегов А.В., Филиппович Г.В., Стрижаков А.Н., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Ерофеев Е.Н., Цхай В.Б., Салов И.А., Макаров О.В., Тетруашвили Н.К., Клименченко Н.И., Дробинская А.Н. Российские клинические рекомендации (протокол лечения). «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода», утв. МЗ РФ 6 мая 2014 г. (15-4/10/2/-3190). М. 2014. <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf> (дата обращения: 15.12.2020). [Serov V.N., Adamyan L.V., Filippov O.S., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Kan N.E., Shmakov R.G., Baev O.R., Tyutyunik V.L., Pyregov A.V., Filippovich G.V., Strizhakov A.N., Bashmakova N.V., Malgina G.B., Erofeev E.N., Tskhai V.B., Salov I.A., Makarov O.V., Tetruashvili N.K., Klimenchenko N.I., Drobinskaya A.N. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Kesarevosechenie. Pokazaniya, metody obezbolivaniya, khirurgicheskaya tekhnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posle operatsionnogo perioda. [Russian clinical recommendations. Caesarean section. Indications, pain relief methods, surgical technique, antibiotic prophylaxis, postoperative period management.] approved Ministry of Health of the Russian Federation May 6, 2014 (15-4/10/2/-3190). М. 2014. <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf> (access date: 15.02.2021). (In Russ.)]
14. Александрова Э.Г., Абакумова Т.Р., Евстигнеев С.В., Титаренко А.Ф., Хазиахметова В.Н., Зиганши-

на Л.Е. Программа мониторинга и обучения использованию лекарств в многопрофильном учреждении здравоохранения: влияние на использование антибиотиков. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 403–411. [Aleksandrova E.G., Abakumova T.R., Evstigneev S.V., Titarenko A.F., Khaziakhmetova V.N., Ziganshina L.E. Multidisciplinary health care monitoring and training program: impact on antibiotic use. *Kazan Medical Journal.* 2020; 101 (3): 403–411. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-403.

15. WHO. *ATC/DDD Index 2021*. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (access date: 15.02.2021).

16. Tashtanbekova Ch.B., Evstratov A.A., Chuenkova E.A., Ziganshina L.E. *Antibiotic use for caesarean section prophylaxis at a specialized regional perinatal centre. International Society to Improve the Use of Medicines. People improving the use of medicines: What we know & don't know.* 2020; 79.

17. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). *Caesarean section*. NICE Clinical Guideline. London: The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press. <http://guidance.nice.org.uk/CG132/Guidance/pdf> (access date: 10.02.2021).

18. Gholitabar M., Ullman R., James D., Griffiths M. Caesarean section: Summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2011; 343: 7108. DOI: 10.1136/bmj.d7108.

19. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 199: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132 (3): e103–e119. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002833.

20. Mackeen A.D., Packard R.E., Ota E., Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2: CD001067. DOI: 10.1002/14651858.CD001067.pub3.

21. Berrios-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W., Leas B., Stone E.C., Kelz R.R., Reinke C.E., Morgan S., Solomkin J.S., Mazuski J.E., Dellinger E.P., Itani K.M.F., Berbari E.F., Segreti J., Parvizi J., Blanchard J., Allen G., Kluytmans J.A.J.W., Donlan R., Schechter W.P.; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017; 152 (8): 784–791. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0904.

22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Antibiotic prophylaxis in surgery*. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. 2008; 1–71.

23. Van Schalkwyk J., Van Eyk N.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Infectious Diseases Committee. Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010; 32 (9): 878–892. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34662-X.

24. Gyte G.M.L., Dou L., Vazquez J.C. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 11: CD008726. DOI: 10.1002/14651858.CD008726.pub2.

25. Sommerstein R., Marschall J., Atkinson A., Surbek D., Dominguez-Bello M.G., Troillet N., Widmer A.F.; Swissnoso. Antimicrobial prophylaxis administration after umbilical cord clamping in cesarean section and the risk of surgical site infection: a cohort study with 55,901 patients. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2020; 9: 201. DOI: 10.1186/s13756-020-00860-0.

26. Jyothi M.S., Kalra J.K., Arora A., Patil A., Suri V., Jain V., Shafiq N., Saini S.S., Gautam V. Randomized controlled trial of cefazolin monotherapy versus cefazolin plus azithromycin single dose prophylaxis for cesarean deliveries: A developing country's perspective. *J. Family Med. Prim. Care.* 2019; 8: 3015–3021. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_593_19.

Анализ антитромботической терапии пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и пути повышения приверженности к лечению

Назгуль Кажобековна Киндербаева¹, Канат кызы Базира¹,
Назгул Маматкановна Карабекова², Роза Маматовна Маматова²,
Жениш кызы Асел², Аида Канатбековна Нартаева¹,
Сагынали Мурзаевич Маматов^{1*}

¹Кыргызская государственная медицинская академия
им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

²Ошский государственный университет, г. Ош,
Кыргызская Республика

Реферат

Цель. Анализ антикоагулянтной терапии пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и пути повышения приверженности к лечению в рамках работы специализированной команды.

Методы. В ходе исследования провели наблюдение за 250 пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в возрасте от 65 до 74 лет (средний возраст $70,7 \pm 4,39$ года). Пациенты были разделены на три группы: первая группа — 105 человек ретроспективного изучения, которым был назначен варфарин; вторая группа — 57 пациентов на ривароксабане; третья группа — 88 человек на варфарине. Вторая и третья — группы проспективного изучения, которые находились под контролем специализированной команды врачей. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, сопутствующим заболеваниям. Статистический анализ данных и математическая обработка проведены с использованием методов описательной и вариационной статистики. Большинство параметров представлено в абсолютных числах и процентах. Количественные данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты. Все пациенты, вошедшие в исследование, имели высокий риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 и низкий риск развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (средний балл $1,49 \pm 0,04$), им была назначена антикоагулянтная терапия. К концу года наблюдения от начала терапии антикоагулянтами приверженными к лечению оказались только 9,5% пациентов, во второй группе — 43,8%, в третьей — 70,5% пациентов. Причиной отказа от приёма варфарина в подавляющем большинстве случаев стали невозможность контроля международного нормализованного отношения, медицинские противопоказания, а в случае назначения ривароксабана — высокая стоимость препарата. Результаты работы показали, что основная часть пациентов с фибрилляцией предсердий (90,5%) в рутинной клинической практике амбулаторного приёма получают неадекватную антитромботическую терапию. В то же время у незначительного числа больных (9,5%), получающих варфарин, данный вид терапии можно признать адекватным (60% и более времени пребывания в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения 2,0–3,0).

Вывод. Назначение антикоагулянтной терапии под контролем специализированной команды способствует значительному улучшению приверженности пациентов к лечению; обнадеживающим в перспективе следует признать применение препаратов из группы новых пероральных антикоагулянтов, не требующих рутинного мониторинга показателей коагулограммы.

Ключевые слова: гериатрия, пожилые люди, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, варфарин, приверженность к лечению.

Для цитирования: Киндербаева Н.К., Базира К., Карабекова Н.М., Маматова Р.М., Асел Ж., Нартаева А.К., Маматов С.М. Анализ антитромботической терапии пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и пути повышения приверженности к лечению. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 439–445. DOI: 10.17816/KMJ2021-439.

Analysis of antithrombotic therapy in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Kyrgyz Republic and ways to increase treatment adherence

N.K. Kinderbaeva¹, K. Bazira¹, N.M. Karabekova², R.M. Mamatova², Zh. Asel², A.K. Nartaeva¹, S.M. Mamatov¹

¹I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Abstract

Aim. To analyze anticoagulant therapy in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation and ways to increase adherence in the work of a specialized team.

Methods. The study followed 250 patients with non-valvular atrial fibrillation aged 65 to 74 years (mean age 70.7±4.39 years). The patients were divided into three groups: the first group included 105 people, who were prescribed warfarin in a retrospective study; the second group — 57 people treated with rivaroxaban, and the third group — 88 people treated with warfarin. The second and third groups were prospective study groups which were supervised by a specialized team of physicians. The groups were matched on sex and age, comorbidities. Statistical data analysis and mathematical processing were performed by using the methods of descriptive and variational statistics. Most parameters reported as absolute values and percentages, while quantitative data — the 25th and 75th percentiles.

Results. All patients included in the study had a high risk of developing thromboembolic complications by their CHA₂DS₂-VASc score (≥ 2) and a low risk of developing hemorrhagic complications on the HAS-BLED scale (average score 1.49±0.04). They were prescribed anticoagulant therapy. By the end of the year follow-up from the start of anticoagulant therapy, only 9.5% of patients were treatment adherent, in the second group — 43.8%, in the third group — 70.5% of patients. The reason for refusing to take warfarin in the vast majority of cases was the inability to control the international normalized ratio, medical contraindications, and the high cost of the drug in prescribing rivaroxaban. The results showed that the majority of patients with atrial fibrillation (90.5%) receive inadequate antithrombotic therapy in routine outpatient clinical practice. At the same time, in a very small number of patients (9.5%) receiving warfarin, this type of therapy can be considered adequate (60% or more of the stay time in the therapeutic range of international normalized ratio of 2.0 to 3.0).

Conclusion. Anticoagulant therapy prescription under the supervision of a specialized team contributes to a significant improvement in treatment adherence (from 43.8 to 70.5%); promising in the future is the use of drugs from the group of new oral anticoagulants that do not require routine monitoring of coagulogram.

Keywords: geriatrics, elderly, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, warfarin, adherence to treatment.

For citation: Kinderbaeva N.K., Bazira K., Karabekova N.M., Mamatova R.M., Asel Zh., Nartaeva A.K., Mamatov S.M. Analysis of antithrombotic therapy in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Kyrgyz Republic and ways to increase treatment adherence. *Kazan Medical Journal.* 2021; 102 (4): 439–445. DOI: 10.17816/KMJ2021-439.

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частая аритмия у пожилых людей, с распространённостью 1–2% в западных популяциях. На территории Киргизии распространённость патологии не изучали. Ожидается, что количество пациентов с ФП в мире увеличится в 2,5 раза в течение следующих 50 лет среди стареющего населения [1]. По данным обновлённой рекомендации Европейского общества кардиологов, ФП обозначена как полиморбидный, непрерывно развивающийся синдром, в основу стратегии лечения которого положена комплексная оценка пациента, включающая риск инсульта, наличие и тяжесть симптомов и оценку структурного заболевания сердца и сопутствующей патологии [2].

Согласно прогнозам, ожидают быстрого увеличения количества больных с ФП в ближайшие десятилетия [3,4]. Самым тяжёлым осложнением ФП признан кардиоэмболический инсульт, ассоциирующийся с удвоением смертности и повышенным риском инвалидизации по сравнению с инсультом, не связанным с ФП [5]. По этой причине долгосрочную профилактику инсульта у пациентов с ФП считают важнейшим направлением их лечения. Стандартом терапии для предотвращения связанного с ФП инсульта служит постоянный приём антикоагулянтов [1,6], эффективность которых в настоящее время не вызывает сомнений.

Назначение пероральных антикоагулянтов и достижение соответствующей приверженно-

сти к лечению у пациентов с ФП в Кыргызской Республике остаётся нерешённой проблемой. Недавние исследования наших авторов показали на выборке из 377 пациентов с неклапанной ФП, что должная антикоагулянтная терапия была назначена только в 43% случаев, а адекватная антикоагуляция к концу года была достигнута только у 12,2% пациентов [7].

В этой связи представляются весьма актуальными необходимость проведения дальнейшей объективной оценки ситуации по антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и поиск путей повышения их приверженности к лечению.

Цель исследования — анализ антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого возраста с ФП неклапанной этиологии и пути повышения приверженности в рамках работы специализированной команды.

Материал и методы исследования. Нами проведено неинтервенционное ретроспективное и проспективное исследование, в котором приняли участие 250 пациентов с неклапанной ФП, проживающих на территории Чуйской области Кыргызской Республики.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов 65–74 года;
- наличие у пациентов ФП неклапанной этиологии;
- наличие показаний к назначению антикоагулянтной терапии (по шкале CHA₂DS₂-VASc¹ ≥1 балл);
- согласие пациента на участие в исследовании (подписанное информированное добровольное согласие).

Пациенты, которые не соответствовали всем критериям включения, были исключены.

Ретроспективная часть исследования включала анализ амбулаторных медицинских карт 105 пациентов с неклапанной ФП в возрасте 65–74 лет (средний возраст 70,4±8,92 года), которым был назначен варфарин за период с 2017 по 2020 г. Базой исследования послужил Объединённый центр семейной медицины Чуйской области. Эти пациенты составили первую группу исследования.

Проспективная часть исследования включало 145 пациентов с неклапанной ФП, также в возрасте 65–74 лет (средний возраст 68,7±6,82 года), которые в зависимости от вида принимаемого антикоагулянта, были определены во вторую и третью группы:

- вторая группа — 57 человек (средний возраст 69,1±5,73 года), которым был назначен

новый пероральный антикоагулянт ривароксабан;

- третья группа — 88 человек (средний возраст 71,8±4,35 года), которым был назначен варфарин.

Базой исследования служила Городская клиническая больница №1, где расположена кафедра госпитальной терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

Обе группы находились под контролем специализированной команды, которая была создана из сотрудников кафедры и состояла из врачей (терапевта, кардиолога, гематолога), лаборанта и медицинской сестры. Работа команды с пациентами сводилась к своевременной коррекции дозы варфарина, при необходимости — к своевременному обследованию и госпитализации; предоставлению пациенту необходимой информации об особенностях образа жизни, связанных с приёмом нескольких препаратов, обо всех геморрагических осложнениях. В течение года наблюдения каждый пациент имел контакт с врачом по телефону не менее 6 раз и получал ответы на все свои вопросы.

На проведение исследования получено разрешение локального комитета по биоэтике Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (протокол №6 от 11 декабря 2017 г.).

У пациентов, принимающих варфарин, рассчитывали время нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом окне от 2,0 до 3,0 — целевой уровень. Среди плохо контролируемых пациентов нами проведён опрос с целью выяснения причины их нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО.

Для скрининга приверженности пациентов к приёму лекарственного препарата во всех группах исследования нами проведён тест Мориски–Грина [8], который включал 4 вопроса: пропускает ли больной приём лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо; забывает ли он принимать лекарства и внимательно ли относится к рекомендованному времени приёма препаратов. На каждый вопрос предлагали выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ оценивали в 1 балл. Пациентов, набравших 4 балла, считали приверженными к терапии, 1–2 балла — не приверженными к лечению, 3 балла — недостаточно приверженными, с риском перехода в группу не приверженных к лечению.

¹ CHA₂DS₂-VASc — шкала для оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий (n=250), получавших лечение разными антикоагулянтными препаратами

Характеристика пациентов	Значение			Значимость различий между группами		
	Первая группа, варфарин (ретроспективное изучение)	Вторая группа, ривароксабан	Третья группа, варфарин	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Всего	105	57	88	0,005	0,005	0,005
Средний возраст, годы	70 (65; 81)	69 (65; 79)	71 (65; 83)	0,25	0,32	0,41
Мужчины, n (%)	31 (29,5)	18 (31,6)	27 (30,7)	0,37	0,47	0,72
Женщины, n (%)	74 (70,5)	39 (68,4)	61 (69,3)	0,18	0,22	0,19
Артериальная гипертензия, n (%)	69 (65,7)	39 (68,4)	60 (68,1)	0,43	0,039	0,032
ИБС, n (%), в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	51 (48,6) 19 (18,0)	29 (50,8) 9 (15,8)	41 (46,6) 17 (19,3)	0,044 0,18	0,031 0,27	0,58 0,62
Сахарный диабет 1-го и 2-го типов, n (%)	21 (20,0)	17 (29,8)	15 (17,0)	0,015	0,026	0,020
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	15 (14,2)	9 (15,8)	11 (12,5)	0,27	0,033	0,19
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	14 (13,3)	8 (14,0)	7 (7,9)	0,19	0,23	0,037
Хроническая болезнь почек, n (%)	6 (5,7)	—	1 (1,1)	0,031	0,17	0,029
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED (среднее значение)	1,4	1,3	1,4	0,24	0,33	0,18
Риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (среднее значение)	3,7	3,8	3,9	0,34	0,37	0,25

Примечание: p₁₋₂ — значимость различий между первой и второй группами; p₂₋₃ — значимость различий между второй и третьей группами; p₁₋₃ — значимость различий между первой и третьей группами (критерий Манна-Уитни); ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТЭО — тромбоэмболические осложнения; HAS-BLED [от англ. Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly] — шкала для оценки риска кровотечений; CHA₂DS₂-VASc — шкала для оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Статистический анализ данных и математическая обработка проведены с использованием программы Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica Excel, пакета прикладных программ Statistica 8.0. Применяли методы описательной и вариационной статистики. Большинство параметров представлено в абсолютных числах и процентах. Количественные данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Сравнение частот проводили с использованием z-критерия (сайт http://vassarstats.net/propdiff_ind.html). Для оценки статистической значимости различий использовали U-критерий Манна-Уитни. Учитывая эффект множественных сравнений, вводили поправку Бонферрони.

Различия признавали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании сравниваемые группы по возрасту и полу были сопоставимы (p > 0,05). Среди пациентов с ФП неклапанной этиологии выявлены сопутствующие заболевания, которые представлены в табл. 1.

Все пациенты имели высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-Vasc ≥ 2 и низкий риск развития геморрагических осложнений (средний балл 1,49±0,04 по шкале HAS-BLED), то есть имели прямые показания к назначению антикоагулянтной терапии.

По данным обзора R.A.Rodriguezetal (2013), приверженность к лечению антагонистами

витамина К в разных исследованиях варьировала от 42 до 78% [9]. Согласно данным крупного регистра пациентов с ФП (ORBIT-AF), 10% пациентов, принимающих варфарин, через год отказались от его приёма [10]. В нашем исследовании в первой группе пациентов, которым был назначен варфарин, 43,8% больных отказались от его приёма через 3 мес, 74,3% — через 6 мес, 82,9% — через 9 мес, 90,5% — через год. Это означает, что в реальной клинической практике врача семейной медицины только 9,5% пациентов остаются приверженными к антикоагулянтной терапии.

Иначе ситуация обстоит при назначении антикоагулянтной терапии под контролем специализированной команды врачей. Если по выводам обсервационных исследований приверженность к приёму пероральных антикоагулянтов к концу года варьирует от 38 до 99,7% [11], то у наших пациентов из второй группы, которые принимали ривароксабан, через 12 мес она составила 43,8%. Хотя на протяжении года наблюдения количество приверженных к терапии пероральными антикоагулянтами также имело тенденцию к значительному уменьшению (рис. 1).

Обнадёживающие результаты получены в третьей группе исследования, где пациенты принимали варфарин и всё это время находились под контролем команды специалистов. Приверженными к концу срока наблюдения оставались 70,5% пациентов, что значимо больше по сравнению как с первой ($p < 0,001$), так и со второй ($p < 0,032$) группой исследования.

По данным литературы, частые причины прекращения лечения напрямую были связаны с предпочтением врача в 47,7%, отказом пациента — в 21,1%, кровотечением во время приёма препарата — в 20,2% случаев [10].

В первой группе пациентов нашего исследования причиной отказа от приёма варфарина оказалась невозможность контроля МНО в 41,0%, страх развития кровотечения со стороны врача — в 33,3%, отмена препарата во время кровотечения — в 16,2% случаев. Среди причин отказа от назначения препарата были также противопоказания медицинского характера (анемии, нарушение функций почек, обострение язвенной болезни желудка, непереносимость препарата и т.д.) — у 21 (8,3%) пациента.

Во второй группе причиной отказа от ривароксабана, на которую указали 56,2% пациентов, была высокая стоимость препарата. Однако эти пациенты по рекомендации команды специалистов и по их согласию были переведены на

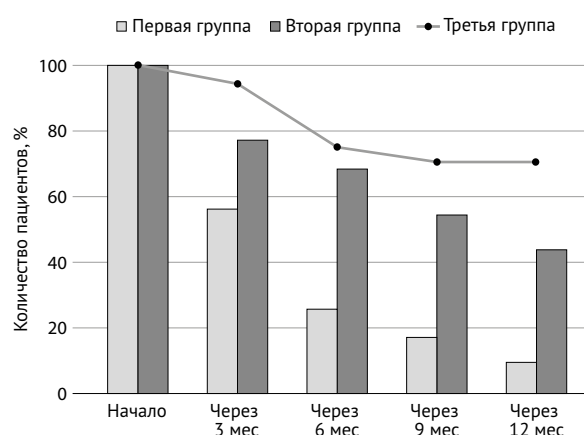


Рис. 1. Динамика количества пациентов, приверженных к терапии пероральными антикоагулянтами, в течение 12 мес наблюдения по изучаемым группам

более дешёвый варфарин, и сегодня они продолжают антикоагулянтную терапию.

В третьей группе исследования 29,5% больных отказались от варфарина по причине невозможности контроля МНО.

Влияние на приверженность к лечению может оказать и длительность терапии, что наглядно показали результаты исследовательской базы данных общей врачебной практики Великобритании. Так, по их результатам, однолетняя приверженность составила 70% [11]. В нашем исследовании однолетняя приверженность в первой группе пациентов на варфарине составила 9,5%, тогда как в третьей группе, которая находилась под контролем команды специалистов, она составила 70% ($p < 0,001$).

Согласно опросу по шкале Мориски–Грина (табл. 2) в первой группе показатели приверженности пациентов к варфарину были низкими, так как пациенты не соблюдали режим лечения: 85,5% больных забывали принимать назначенный препарат, 76,4% не соблюдали время приёма, 70,9% пропускали приём препарата, если чувствовали себя хорошо, 78,2% не принимали препарат вовсе.

Результаты исследования во второй и третьей группах оказались достоверно лучше ($p < 0,003$), чем в первой группе. Это означает, что под контролем специализированной команды пациенты были более дисциплинированными и приверженными к лечению. Так, забывали принимать назначенный препарат во второй и третьей группах соответственно 50,9 и 47,3% (85,5% в первой группе, $p < 0,003$), относились внимательно к часам приёма — 49,1 и 52,6% (23,6% в первой группе, $p < 0,002$), пропускали приём препарата, если чувствовали себя хорошо — 15,8 и 12,3% (70,9% в первой группе,

Таблица 2. Данные ответов на вопросы шкалы Мориски–Грина за период исследования в группах сравнения через 12 мес от начала терапии

Вопросы шкалы Мориски–Грина	Значение			Значимость различий между группами		
	Первая группа (варфарин, n=55)	Вторая группа (ривароксабан, n=57)	Третья группа (варфарин, n=57)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Забывали принять препараты, n (%)	47 (85,5)	29 (50,9)	27 (47,3)	0,003	0,411	0,003
Относились внимательно к часам приёма препарата, n (%)	13 (23,6)	28 (49,1)	30 (52,6)	0,002	0,372	0,002
Пропускали приём препаратов, если чувствовали себя хорошо, n (%)	39 (70,9)	9 (15,8)	7 (12,3)	0,001	0,257	0,001
Пропускали приём препаратов, n (%)	43 (78,2)	6 (10,5)	9 (15,8)	0,0001	0,182	0,0001

Примечание: p₁₋₂ — значимость различий между первой и второй группами; p₂₋₃ — значимость различий между второй и третьей группами; p₁₋₃ — значимость различий между первой и третьей группами (критерий Манна–Уитни)

p < 0,001), не принимали препарат вовсе — 10,5 и 15,8% (78,2% в первой группе, p < 0,0001).

Низкий комплаенс, выявленный нами в первой группе, зарегистрирован и в российском исследовании А.А. Елисеевой и К.И. Гариной (2014) [12]. Согласно их данным, по шкале комплаентности Мориски–Грина 81% пациентов с ФП оказались не приверженными к терапии (забывали принять лекарственное средство, невнимательно относились к часам приёма, пропускали приём препаратов, если чувствовали себя хорошо) [12].

Изучение расчёта времени МНО в нашем исследовании показало, что у 90,5% пациентов первой группы, получавших варфарин, показатель МНО находился в терапевтическом диапазоне менее 60% времени (у остальных 9,5% показатель МНО находился в терапевтическом диапазоне более 60% времени), что по общепринятым представлениям может свидетельствовать о неэффективной и/или небезопасной антикоагулянтной терапии. Тогда как в сравниваемой третьей группе пациентов, которые принимали варфарин под контролем команды специалистов, терапевтический диапазон МНО имел более 60% времени, а значение МНО поддерживалось в пределах целевых значений 2,0–3,0 (p < 0,002).

Что касается геморрагических событий, то осложнения терапии в виде кровотечений зафиксированы у пациентов первой группы в 16,2% случаев, второй группы — в 8,7% (p < 0,01, для различий с первой группой), третьей группы — в 4,5% (p < 0,003, для различий

с первой и второй группами). За время наблюдения ТЭО были отмечены лишь у 2 пациентов первой группы, во второй и третьей группах ТЭО не выявлены, что, скорее всего, связано с малыми сроками наблюдения в нашем исследовании.

Литературные источники подтверждают эффективность и хороший профиль безопасности ривароксабана, который демонстрирует значительно более высокие показатели приверженности к лечению в сравнении с варфарином. Так, в исследовании XANTUS была подтверждена высокая приверженность к терапии ривароксабаном. Отмечены высокие показатели постоянства терапии и удовлетворённости лечением (80% пациентов продолжали принимать препарат в течение года, 75% пациентов были удовлетворены/очень удовлетворены лечением) [13]. По данным проспективного Дрезденского регистра (1204 пациента с ФП), более 78% пациентов продолжают принимать ривароксабан через 2 года терапии [14]. Пациенты нашего исследования, принимающие ривароксабан, также выразили удовлетворённость лечением, во всех случаях отказа мы имели дело только с дорогостоящей заменой препарата.

ВЫВОДЫ

1. Основная часть пациентов с фибрилляцией предсердий (90,5%) в рутинной клинической практике амбулаторного приёма в Кыргызской Республике получают неадекватную антитромботическую терапию. В то же время у 9,5% больных, получающих варфарин, данный вид

терапии можно признать адекватным (60% и более времени пребывания в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения — 2,0–3,0).

2. Назначение антикоагулянтной терапии под контролем специализированной команды способствует улучшению приверженности к лечению. Так, приверженными в течение года наблюдения остаются 25 (43,8%) из 57 больных во второй группе ($p < 0,002$ для различий с первой и третьей группами) и 62 (70,5%) из 88 пациентов в третьей группе ($p < 0,001$ для различий с первой и второй группами).

3. Обнадеживающим в перспективе следует считать применение препаратов из группы новых пероральных антикоагулянтов, не требующих рутинного мониторинга показателей коагулограммы.

Участие авторов. С.М.М. — руководитель исследования; Н.К.К., К.Б., Н.М.К. и Ж.А. — проведение исследования, сбор материала, анализ данных, написание рукописи; Р.М.М. и А.К.Н. — статистическая обработка материала и редактирование рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-C., Heidbuchel H., Hindriks J., Hindricks G., Manolis A., Oldgren J., Popescu B., Schotten U., Putte B., Vardas P. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (38): 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G., Dilaveris P., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J., La Meir M., Lane D., Lebeau J.-P., Lettino M., Lip G., Pinto F., Thomas G., Valgimigli M., Van Gelder I., Van Putte B., Watkins C. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14 (11): 627–628. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.153.
- Yoon M., Yang P.S., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.-S., Kim J.Y., Sung J.-H., Pak H.N., Lee M.-H., Joung B., Lip G. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb. Haemost.* 2019; 119 (10): 1695–1703. DOI: 10.1055/s-0039-1693516.
- Lane D.A., Skjøth F., Lip G.Y.H., Larsen T.B., Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J. Am Heart Assoc.* 2017; 6 (5): e005155. DOI: 10.1161/JAHA.116.005155.
- Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Mackey R.H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Palaniappan L., Pandey D.K., Thiagarajan R.R., Reeves M.J., Ritchey M., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sasson C., Towfighi A., Tsao C.W., Turner M.B., Virani S.S., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135 (10): e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- Базира К.К., Мусакеев А.О., Киндербаева Н.К., Кундашев У.К., Мамажакып У.Ч., Эсенгелдиева О.Э., Маматов С.М. Анализ антитромботической терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021; (1): 40–47. [Bazira K.K., Musakeev A.O., Kinderbaeva N.K., Kundashev U.K., Mamazhakyp Y.Ch., Esengeldieva O.E., Mamatov S.M. Analysis of antithrombotic therapy in the elderly in medical clinical practice of family medicine centers of the Kyrgyz Republic. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2021; (1): 40–47. (In Russ.)] DOI: 10.25555/THR.2021. 0960.
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care.* 1986; 24 (1): 67–74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
- Rodriguez R.A., Carrier M., Wells P.S. Non adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *Thromb. Haemost.* 2013; 11 (2): 390–394. DOI: 10.1111/jth.12086.
- O'Brien E.C. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am. Heart J.* 2014; 168 (4): 487–494. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.002.
- Raparelli V., Proietti M., Cangemi R., Lip G., Lane D., Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb. Haemost.* 2017; 117 (2): 209–218. DOI: 10.1160/TH16-10-0757.
- Елисеева А.А., Гарина К.И. Отношение к заболеванию и комплаентность больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста и гендерного фактора. *Бюлл. мед. интернет-конференций.* 2014; 4 (5): 510–511. [Eliseeva A.A., Garina K.I. Otnoshenie k zabolevaniyu i komplaentnost' bol'nykh s fibrillyatsiei predserdii v zavisimosti ot vozrasta i gendernogo faktora. *Byul. Meditsinskikh internet-konferentsii.* 2014; 4 (5): 510–511. (In Russ.)]
- Camm A.J., Amarencu P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhl S., Eickels M., Turpie A.G. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (14): 1145–1153. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv466.
- Hecker J., Marten S., Keller L., Helmert S., Michalski F., Werth S., Sahin K., Tittel L., Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb. Haemost.* 2016; 115 (5): 939–949. DOI: 10.1160/TH15-10-0840.

Системное воспаление и трофологическая недостаточность у паллиативных онкологических пациентов

Ольга Валерьевна Курченкова^{1*}, Ульяна Владимировна Харламова^{1,2},
Андрей Владимирович Важенин^{1,2}, Александр Олегович Абдалов¹

¹Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной
медицины, г. Челябинск, Россия;

²Южно-Уральский государственный медицинский университет,
г. Челябинск, Россия

Реферат

Цель. Изучение взаимосвязи между симптомами трофологической недостаточности и системным воспалением у онкологических паллиативных пациентов.

Методы. Обследованы 106 онкологических пациентов паллиативного профиля на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»: 54 (50,9%) мужчины и 52 (49,1%) женщины в возрасте 61 [54; 67] года. Все пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование в рамках утверждённых стандартов оказания специализированной медицинской помощи. Системное воспаление оценивали по уровню острофазовых белков (С-реактивного белка и фибриногена). Проводили изучение интегральных клинико-лабораторных, соматометрических показателей. Оценивали индекс питательного риска.

Результаты. У онкологических паллиативных пациентов отмечено статистически значимое снижение концентрации гемоглобина, лимфоцитов, альбумина. Выявлена активация системного воспаления, проявляющаяся гиперфибриногенемией и повышением уровня С-реактивного белка. Изучение соматометрических показателей выявило статистически значимое снижение индекса массы тела, окружности плеча, толщины кожно-жировой складки плеча, тенденцию к снижению тощей массы тела. При оценке индекса питательного риска у 22 (20,8%) обследованных пациентов обнаружена лёгкая нутритивная недостаточность, у 28 (26,4%) — признаки тяжёлой трофологической недостаточности. Максимальная диагностическая значимость показателя С-реактивного белка для прогнозирования наличия трофологической недостаточности зафиксирована при 80,4% чувствительности и 52,7% специфичности (AUC=0,671, 95% доверительный интервал 0,573–0,759, $p=0,001$), что соответствовало пороговому значению содержания С-реактивного белка 31 мг/л.

Вывод. У 50 (47,2%) обследованных пациентов отмечены признаки нутритивной недостаточности, статистически значимое снижение концентрации гемоглобина, лимфоцитов, альбумина, активация системного воспаления, проявляющаяся гиперфибриногенемией и повышением уровня С-реактивного белка; выявлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка и наличием нарушений трофологического статуса.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, системное воспаление, паллиативная помощь.

Для цитирования: Курченкова О.В., Харламова У.В., Важенин А.В., Абдалов А.О. Системное воспаление и трофологическая недостаточность у паллиативных онкологических пациентов. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 446–452. DOI: 10.17816/KMJ2021-446.

Systemic inflammation and nutritional insufficiency in palliative cancer patients

O.V. Kurchenkova¹, U.V. Kharlamova^{1,2}, A.V. Vazhenin^{1,2}, A.O. Abdalov¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. To study the relationship between the symptoms of nutritional insufficiency and systemic inflammation in cancer palliative patients.

Methods. 106 palliative cancer patients were examined at Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine: 54 (50.9%) men and 52 (49.1%) women aged 61 [54; 67] years. All patients underwent laboratory and instrumental examination within the approved standards of specialized medical care. Systemic inflammation was assessed by the levels of acute phase proteins (C-reactive protein, fibrinogen). The study of integrated clinical and laboratory, somatometric parameters was carried out. The nutritional risk index was assessed.

Results. Palliative cancer patients showed a statistically significant decrease in the concentration of hemoglobin, lymphocytes, and albumin. The activation of systemic inflammation that manifested by hyperfibrinogenemia and an increase in the level of C-reactive protein was revealed. The study of somatometric parameters revealed a statistically significant decrease in body mass index, shoulder circumference, subscapular skinfold thickness, and a tendency to reduce lean body mass. The nutritional risk index assessment showed mild nutritional insufficiency in 22 (20.8%) of the examined patients and severe nutritional insufficiency in 28 (26.4%) patients. The maximum diagnostic significance of the level of C-reactive protein for prediction the nutritional insufficiency was achieved at 80.4% sensitivity and 52.7% specificity (AUC=0.671, 95% confidence interval [0.573; 0.759], $p=0.001$), which corresponded to a C-reactive protein threshold of 31 mg/l.

Conclusion. 50 (47.2%) of the examined patients showed signs of nutritional insufficiency, a statistically significant decrease in hemoglobin and albumin concentration, as well as lymphocyte count, activation of systemic inflammation, manifested by hyperfibrinogenemia, and an increase in the level of C-reactive protein; it was revealed a statistically significant relationship between C-reactive protein level and malnutrition.

Keywords: nutritional insufficiency, systemic inflammation, palliative care.

For citation: Kurchenkova O.V., Kharlamova U.V., Vazhenin A.V., Abdalov A.O. Systemic inflammation and nutritional insufficiency in palliative cancer patients. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 446–452. DOI: 10.17816/KMJ2021-446.

Актуальность. Нутритивная недостаточность — характерное проявление онкологического процесса любой локализации, достигающее максимальной выраженности у паллиативных онкологических больных [1–4]. По данным ряда авторов, у многих госпитализированных онкологических пациентов выявляют трофологическую недостаточность [5, 6].

Воспаление было идентифицировано как признак рака и, возможно, необходимое состояние для опухолевого роста [7]. Известно, что большинство онкологических симптомов ассоциировано с воспалением. В ответ на развитие онкологического процесса происходит выброс в кровь медиаторов воспаления, приводя к формированию метаболической дисфункции. При этом уровень воспалительных медиаторов коррелирует с распространённостью опухолевого процесса.

Одновременно происходит активация симпатической вегетативной нервной и гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой систем, следствием чего становится гиперпродукция гормонов надпочечников, а также выброс медиаторов воспаления и развитие воспалительного ответа [7–9]. Медиаторы воспалительного ответа увеличивают синтез белков острой фазы, стимулируют мышечный протеолиз, глюконеогенез, потребление глюкозы, активируют липолиз, снижают липогенез. Кроме

того, провоспалительные цитокины усиливают синтез анорексигенных гормонов, что сопровождается снижением потребления пищи, дисбалансом метаболических процессов [10].

Выделяемые опухолью липид-мобилизующий и протеин-мобилизующий факторы способствуют потере жировой и мышечной тканей, увеличению энергетических потребностей [11, 12]. Ряд исследований подтверждает наличие взаимосвязи между системным воспалением и общими онкологическими проявлениями, одним из которых бывает нарушение питательного статуса [13, 14].

Цель исследования — изучение взаимосвязи между симптомами трофологической недостаточности и системным воспалением у онкологических паллиативных пациентов.

Материал и методы исследования. Дизайн исследования: наблюдательное, аналитическое, одномоментное (поперечное). Протокол исследования утверждён этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета: протокол №8 от 25 сентября 2020 г.

Критерии включения в исследование:

- наличие злокачественных новообразований паллиативного профиля;
- возраст пациентов старше 18 лет;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- наличие сопутствующей патологии: острые инфекционные заболевания, системные аутоиммунные заболевания, психические заболевания; обострение хронических неинфекционных заболеваний;
- перенесённые оперативные вмешательства в течение последних 2 мес;
- отказ пациента от обследования.

Обследованы 106 онкологических пациентов паллиативного профиля на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»: 54 (50,9%) мужчины и 52 (49,1%) женщины в возрасте 61 [54; 67] года. Все пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование в рамках утверждённых стандартов оказания специализированной медицинской помощи. Группу контроля составили 20 человек (10 мужчин и 10 женщин) сопоставимого возраста (59 [50; 64] лет) без злокачественных новообразований, обострения и декомпенсации хронических неинфекционных заболеваний, острых и хронических инфекционных заболеваний, обследованных в рамках профилактического медицинского осмотра и диспансеризации.

Пациентам рассчитывали значение индекса коморбидности Charlson [15] и индекса Карновского (ECOG) [16]. Хронический болевой синдром оценивали по 3-балльной шкале вербальной оценки выраженности боли, по визуально-аналоговой шкале и на основании изменения приёма обезболивающих препаратов (изменение кратности приёма либо переход на другую ступень анальгезирующих препаратов) [17].

Системное воспаление оценивали по уровню острофазовых белков [С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена]. Определение уровня высокочувствительного СРБ производили твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе Hitachi-912 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd (Швейцария). Уровень фибриногена определяли с использованием реактивов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) на 4-канальном полуавтоматическом коагулометре DiaMed-CD-4 (Швейцария).

В качестве лабораторных маркёров нутритивной недостаточности определяли количество лимфоцитов периферической крови (кл./мл³), уровень альбумина (г/л), общего белка (г/л).

Проводили изучение показателей индекса массы тела (кг/м²), окружности плеча, толщины кожно-жировой складки плеча, живота, бедра, тощей массы тела [ТМТ (кг) = 0,029 × фактическая экскреция креатинина + 7,39], идеальной массы тела [у мужчин = (рост в см – 100) –

((рост в см – 152) × 0,2); у женщин = (рост в см – 100) – ((рост в см – 152) × 0,4)].

Оценивали индекс питательного риска (NRI — от англ. nutritiv risk index) по формуле:

$$NRI = 1,519 \times \text{альбумин (г/л)} + 41,7 \times \frac{\text{реальная масса тела (кг)}}{\text{идеальная масса тела (кг)}}$$

В зависимости от полученного результата пациента относили к группе отсутствия трофологических нарушений (NRI >97,5), лёгкой нутритивной недостаточности (NRI=97,5–83,5) или тяжёлой недостаточности питания (NRI <83,5) [18].

Статистическая обработка материала проведена при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0 (США). При нормальном законе распределения признака в выборке количественные значения представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me; 25–75%). Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия χ^2 Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 — с помощью точного двустороннего теста Фишера.

Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова–Смирнова. Поскольку закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различий двух независимых выборок проверяли по U-критерию Манна–Уитни, более двух — по H-критерию Краскела–Уоллеса. Для оценки сопряжённости процессов использовали корреляционный анализ с определением коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r).

Для суждения о том, какие из независимых предикторов оказывают наибольшее влияние на зависимые переменные, проводили логистический регрессионный анализ, ROC-анализ с построением характеристических кривых соотношения чувствительности и специфичности (ROC-кривых). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Уровень индекса коморбидности составил 3 [2; 5] балла, интенсивность хронического болевого синдрома — 2 [2; 3] балла, значение индекса Карновского — 2 [2; 3] балла. Похудание за последние 6 мес отмечено у 86 (81,1%) паллиативных онкологических больных, оно составило от 2 до 30 кг. У 56 (52,8%) больных присутствовала тошнота, а у 32 (30,2%) — рвота.

Согласно табл. 1 у онкологических паллиативных пациентов обнаружено статистически значимое снижение уровня гемоглобина,

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика онкологических паллиативных пациентов

Характеристики	Паллиативные онкологические пациенты (n=106)	Группа контроля (n=20)	p
Возраст, годы	61 [54,0; 67,0]	57 [50,0; 64,0]	0,659
Гемоглобин, г/л	95,0 [81,5; 108,3]	132 [123,0; 135,0]	0,002
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,77 [1,05; 1,97]	2,1 [1,3; 2,5]	0,041
Лимфоциты, %	18,0 [14,5; 26,2]	29,8 [23,3; 38,2]	0,012
Общий белок, г/л	65,0 [60,0; 69,5]	67,0 [64,0; 72,5]	0,341
Альбумин, г/л	33,4 [28,9; 40,0]	45,2 [43,5; 45,3]	0,001
С-реактивный белок, мг/л	33,0 [9,0; 77,0]	5,0 [3,0; 13,0]	0,001
Фибриноген, г/л	3,8 [3,25; 4,8]	3,4 [2,7; 3,5]	0,038

Таблица 2. Оценка компонентного состава тела у паллиативных онкологических больных

Характеристики	Паллиативные онкологические пациенты (n=106)	Группа контроля (n=20)	p
Тошая масса тела, кг	9,54 [8,0; 10,2]	10,1 [9,7; 10,6]	0,051
Масса тела, кг	67,0 [53,0; 76,0]	82,0 [75,0; 90,5]	0,001
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	24,7 [20,5; 30,4]	29,1 [26,4; 32,2]	0,021
Окружность плеча, мм	31 [24,0; 35,25]	35,0 [30,0; 42,0]	0,042
Толщина кожно-жировой складки плеча, мм	15,0 [10,0; 25,0]	26,0 [19,5; 33,0]	0,014
Толщина кожно-жировой складки живота, мм	30,0 [14,3; 30,0]	29,0 [23,0; 36,0]	0,241
Толщина кожно-жировой складки бедра, мм	28,0 [14,3; 30,0]	27,0 [22,5; 32,5]	0,325

лимфоцитов, альбумина. Выявлена активация системного воспаления, проявляющаяся гиперфибриногенемией и повышением содержания СРБ.

Изучение соматометрических показателей выявило статистически значимое снижение индекса массы тела, окружности плеча, толщины кожно-жировой складки плеча, тенденцию к снижению ТМТ у онкологических паллиативных больных. Достоверных различий показателей толщины кожно-жировой складки живота и бедра в обследуемых группах не выявлено (табл. 2).

При оценке индекса NRI у 56 (52,8%) онкологических паллиативных больных не выявлено признаков недостаточности питания, у 22 (20,8%) отмечена лёгкая нутритивная недостаточность, у 28 (26,4%) — признаки тяжёлой трофологической недостаточности.

В ходе корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между уровнем СРБ и наличием трофологической недостаточности ($r=0,33$; $p=0,002$), ТМТ ($r=0,3$; $p=0,017$). Отмечена ассоциация между концентрацией фибриногена и СРБ ($r=0,56$; $p=0,0003$), ТМТ ($r=0,30$; $p=0,050$).

Проведение логистического регрессионного анализа выявило взаимосвязь между уровнем

СРБ у пациентов паллиативного профиля и наличием нарушений трофологического статуса ($\beta=0,28$, $p=0,011$).

Максимальная диагностическая значимость показателя СРБ для прогноза наличия трофологической недостаточности зарегистрирована при 80,4% чувствительности и 52,7% специфичности ($\text{AUC}=0,671$, 95% доверительный интервал 0,573–0,759, $p=0,001$), что соответствовало пороговому значению показателя СРБ 31 мг/л (рис. 1).

Обсуждение. В ходе нашего исследования у 50 (47,2%) обследованных паллиативных онкологических пациентов выявлены признаки нутритивной недостаточности. Полученные результаты согласуются с данными о том, что нутритивная недостаточность — актуальная проблема современной онкологии [19–21].

У обследованных больных интенсивность хронического болевого синдрома составила 2 [2; 3] балла у 86 (81,1%) паллиативных онкологических больных, похудание и тошноту отметили 56 (52,8%) пациентов, рвоту — 32 (30,2%) человека. Наши данные согласуются с исследованиями ряда авторов, указывающих, что ключевую роль в истощении играют интоксикационный синдром, дисфагические (снижение

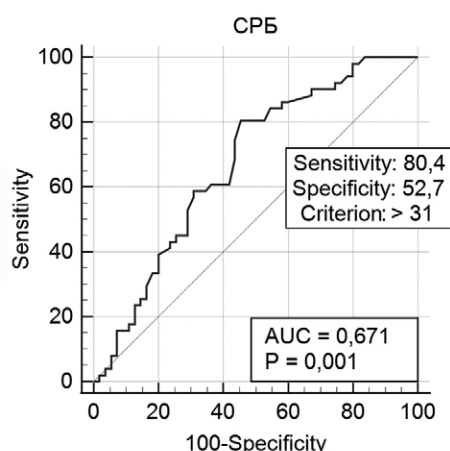


Рис. 1. Диагностическая эффективность показателя С-реактивного белка для прогноза наличия нутритивной недостаточности у онкологических паллиативных больных

аппетита, извращение вкусовых свойств пищи) и диспептические расстройства, хронический болевой синдром [22–24].

Тенденция к уменьшению ТМТ в обследованной когорте может свидетельствовать о развитии синдрома гиперметаболизма (белково-энергетической недостаточности), при котором, согласно литературным данным, протеолиз скелетной мускулатуры в условиях гиперметаболизма сопровождается снижением уровня аминокислот на 40% нормальных значений, а также потерей общего объема мышечной массы на 15%. Белковый обмен у онкологических больных ускорен, деградация белков превалирует над белковым синтезом, что ведёт к потере азотсодержащих компонентов организма [25].

Включённые в исследование онкологические пациенты продолжали получать специальную терапию, при этом специфическое противоопухолевое лечение углубляет имеющиеся расстройства питания и всегда способствует развитию значительной трофической недостаточности у ранее неистощённых больных [26,27].

Достоверных различий показателей толщины кожно-жировых складок бедра и живота у онкологических паллиативных больных и группы контроля в данном исследовании не выявлено. Очевидно, сочетание признаков нутритивной недостаточности с сохранённой толщиной кожно-жировой складки указывает на развитие саркопенического типа ожирения, ассоциированного со старением, гиподинамией, сопутствующей коморбидной патологией [28–30], а также с выявленным нами провоспалительным состоянием в обследованной группе больных. У обследованных онкологических

паллиативных больных отмечена активация системного воспаления, проявляющаяся гиперфибриногенемией и повышением уровня СРБ. Обнаружены взаимосвязи между показателями системного воспаления и наличием нарушений трофологического статуса, подтверждающие, что в формировании нутритивной недостаточности значимое место принадлежит системному воспалению [7,14,29].

Таким образом, у онкологических паллиативных пациентов формируется системный воспалительный процесс, одним из проявлений которого бывает трофологическая недостаточность.

ВЫВОДЫ

1. У 50 (47,2%) обследованных пациентов отмечены признаки нутритивной недостаточности, статистически значимое снижение количества гемоглобина ($p=0,002$), лимфоцитов ($p=0,012$) и альбумина ($p=0,001$), активация системного воспаления, проявляющаяся гиперфибриногенемией ($p=0,038$) и повышением уровня С-реактивного белка ($p=0,001$).

2. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка и наличием нарушений трофологического статуса ($\beta=0,28$, $p=0,011$).

3. Комбинация злокачественного новообразования и отягощённого профиля терапевтической коморбидности усугубляет нарушения трофологического статуса, что влияет на качество жизни пациента.

4. Наше исследование показывает необходимость проведения нутритивной поддержки на всех этапах обследования и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Участие авторов. О.В.К. — анализ и интерпретация данных, написание текста, обзор литературы; У.В.Х. — разработка концепции и дизайна, написание текста, обзор литературы, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; А.В.В. — обоснование рукописи, окончательное её утверждение для публикации; А.О.А. — анализ и интерпретация данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Хороненко В.Э., Сергиенко А.Д., Мандрыка Е.А., Ягубян Р.С., Хомяков В.М., Рябов А.Б. Оценка нутри-

тивного статуса у онкологических больных. *Трудный пациент*. 2018; 16 (5): 22–26. [Khoronenko V.E., Sergienko A.D., Mandryka E.A., Yagubyan R.S., Khomyakov V.M., Ryabov A.B. Assessment of nutritional status in cancer patients. *Trudnyy patsient*. 2018; 16 (5): 22–26. (In Russ.)]

2. Макеева Т.К., Галкин А.А. Трофологический статус больных раком желудка. *Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. Медицина*. 2008; (S1): 105–117. [Makeeva T.K., Galkin A.A. Nutritional status of the gastric cancer patients. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2008; (S1): 105–117. (In Russ.)]

3. Снеговой А.В., Бесова Н.С., Веселов А.В., Кравцов С.А., Ларионова В.Б., Сельчук В.Ю., Сокуренок В.П., Хомяков В.М. Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных. *Злокачеств. опухоли*. 2016; 4 (S2): 434–450. [Snegovoy A.V., Besova N.S., Veselov A.V., Kravzhov S.A., Larionova V.B., Selyichuk V.Yu., Sukurenko V.P., Khomyakov V.M. Practice recommendations p for nutritional support in cancer patients. *Zlokachestvennye opukholi*. 2016; 4 (S2): 434–450. (In Russ.)] DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-434-450.

4. Бабков О.В., Рудаков Д.А., Луфт В.М., Захаренко А.А., Безмозгин Б.Г., Суков Д.А., Тен О.А., Лапичкий А.В. Нутритивная поддержка больных колоректальным раком, осложнённым перифокальным инфильтратом и абсцессом. *Medline.ru. Рос. биомед. ж.* 2014; 15 (1): 1–7. [Babckov O.V., Rudakov D.A., Luft V.M., Zakharenko A.A., Bezmozgin B.G., Surov D.A., Ten O.A., Lapitskiy A.V. Nutrition support of patients with colorectal cancer, complicated perifocal inflammation and abscess formation. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2014; 15 (1): 1–7. (In Russ.)]

5. Mayne S.T., Playdon M.C., Rock C.L. Diet, nutrition, and cancer: past, present and future. *Nature Rev. Clin. Oncol.* 2016; 13 (8): 504. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.24.

6. Capra S., Ferguson M., Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome — nutrition issues for patients. *Nutrition*. 2001; 17 (9): 769–772. DOI: 10.1016/S0899-9007(01)00632-3.

7. Laird B.J., McMillan D.C., Fayers P., Fearon K., Kaasa S., Fallon M.T., Klepstad P. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncologist*. 2013; 18 (9): 1050–1055. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0120.

8. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю. Практические рекомендации по коррекции синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных. *Злокачеств. опухоли*. 2015; 4 (S): 412–416. [Snegovoy A.V., Kononenko I.B., Larionova V.B., Maznyuk L.V., Saltanov A.I., Selchuyuk V.Yu. Practice recommendations for the correction of anorexia-cachexia syndrome in cancer patients. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015; 4 (S): 412–416. (In Russ.)]

9. Grafetstätter M., Hüsing A., Maldonado S.G., Sookthai D., Johnson Th., Pletsch-Borba L., Katzke V.A., Hoffmeister M., Bugert P., Kaaks R., Kühn T. Plasma fibrinogen and sP-selectin are associated with the risk of lung cancer in a prospective study. *Cancer Epidemiol. Prevent. Biomarkers*. 2019; 28 (7): 1221–1227. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1285.

10. Ryan A.M., Power D.G., Daly L., Cushen S.J., Bhuchalla E.Ni., Prado C.M. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016; 75 (2): 199–211. DOI: 10.1017/S002966511500419X.

11. Matthys P., Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition*. 1997; 13 (9): 763–770. DOI: 10.1016/S0899-9007(97)00185-8.

12. Tan B.H.L., Birdsell L.A., Martin L., Baracos V.E., Fearon K.C.H. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (22): 6973–6979. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1525.

13. Донскова Ю.С. Диагностическое и прогностическое значение биологических маркёров системной воспалительной реакции и сепсиса в онкохирургии. *Онкохирургия*. 2012; 4 (1): 65–72. [Donskova Ju.S. Diagnostic and prognostic role of biomarkers of systemic inflammatory response and sepsis in oncology. *Onkhirurgiya*. 2012; 4 (1): 65–72. (In Russ.)]

14. Dolan R.D., McSorley S.T., Horgan P.G., Laird L., McMillan D.C. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 2017; (116): 134–146. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.002.

15. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 1987; (40): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

16. De Kock I., Mirhosseini M., Lau F., Thai V., Downing M., Quan H., Lesperance M., Yang J. Conversion of Karnofsky performance status (KPS) and eastern cooperative oncology group performance status (ECOG) to palliative performance scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools. *J. Palliative Care*. 2013; (29): 163–169. DOI: 10.1177/082585971302900305.

17. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Алексеева Г.С., Костин А.А., Старинский В.В., Алексеев Б.Я., Александрова Л.М. *Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава России. 2015; 48. [Karin A.D., Abuzarova G.R., Khoronenko V.E., Alekssyeva G.S., Kostin A.A., Starinskii V.V., Alekseev B.Ya., Aleksandrova B.Ya. *Farmakoterapiya hronicheskogo boleвого синдрома у онкологических пациентов*. (Pharmacotherapy of chronic pain syndrome in cancer patients.) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — filial FGBU FMIC im. P.A. Gercena Minzdrava Rossii. 2015; 48. (In Russ.)]

18. Andreoli A., De Lorenzo A., Cadeddu F., Iacopino L., Grande M. New trends in nutritional status assessment of cancer patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; (15): 469–480. PMID: 21744742.

19. Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Fearon K., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S., Krznaric Z., Laird B., Larsson M., Laviano A., Mühlebach S., Muscaritoli M., Oldervoll L., Ravasco P., Solheim T., Strasser F., Schueren M., Preiseret J.-Ch. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutrition*. 2017; 36 (1): 11–48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.

20. Савушкин А.В., Хачатурова Э.А., Капитанов М.В., Ерошкина Т.Д. Оценка нутритивной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих колоректальным раком. *Колоректология*. 2016; (3): 43–47. [Savushkin A.V., Khachaturova E.A., Kapitanov M.V., Eroshkina T.D. Assessment of malnutrition in elderly and senior patients with colorectal cancer. *Koloproktologiya*. 2016; (3): 43–48. (In Russ.)]

21. Arends J., Baracos V., Bertz H., Bozzetti F., Calder P.C., Deutz N.E.P., Erickson N., Laviano A., Lisan-

ti M.P., Lobo D.N., McMillan D.C., Muscaritoli M., Ockenga J., Pirlich M., Strasser F., Schueren M., Van-Gossum A., Vaupel P., Weimann A. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin. Nutrition*. 2017; 36: 1187–1196. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017.

22. Anatole C., Hebutterne X., Coriat R., Durand J.-Ph., Mir O., Mateus Ch., Cacheux W., Lemarie E., Michallet M., de Montreuil C.B. Defining the clinical condition of cancer patients: it is time to switch from performance status to nutritional status. *Supportive Care in Cancer*. 2011; 19 (7): 869–875. DOI: 10.1007/s00520-011-1122-z.

23. Donohoe C.L., Ryan A.M., Reynolds J.V. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2011; (1): 5. DOI: 10.1155/2011/601434.

24. Farhangfar A., Makarewicz M., Ghosh S., Jha N., Scrimger R., Gramlich L., Baracos V. Nutrition impact symptoms in a population cohort of head and neck cancer patients: multivariate regression analysis of symptoms on oral intake, weight loss and survival. *Oral Oncol.* 2014; 50 (9): 877–883. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.06.009.

25. Костюкевич О.И., Свиридов С.В., Рылова А.К., Рылова Н.В., Корсунская М.И., Колесникова Е.А. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения. *Терап. архив*. 2017; 12 (2):

216–225. [Kostyukevich O.I., Sviridov S.V., Rylova A.K., Rylova N.V., Korsunskaya M.I., Kolesnikova E.A. Malnutrition: from pathogenesis to current methods for diagnosis and treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 12 (2): 216–225. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh20178912216-225.

26. Nitenberg G., Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2000; 34 (3): 137–168. DOI: 10.1016/s1040-8428(00)00048-2.

27. Anandavadivelan P., Brismar T.B., Nilsson M., Johar A.M., Martin L. Sarcopenic obesity: a probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clin. Nutrition*. 2016; 35 (3): 724–730. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.011.

28. Мисникова И.В., Ковалёва Ю.А., Климина Н.А. Саркопеническое ожирение. *ПМЖ*. 2017; 25 (1): 24–29. [Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A., Klimina N.A. Sarcopenic obesity. *RMZh*. 2017; 25 (1): 24–29. (In Russ.)]

29. Al-Jaouni R., Schneider S.M., Rampal P., Hébuterne X. Effect of age on substrate oxidation during total parenteral nutrition. *Nutrition*. 2002; 18 (1): 20–25. DOI: 10.1016/S0899-9007(01)00697-9.

30. Sargento L., Longo S., Lousada N., dos Reis R.P. The importance of assessing nutritional status in elderly patients with heart failure. *Curr. Heart Failure Rep.* 2014; 11 (2): 220–226. DOI: 10.1007/s11897-014-0189-5.

Уровень маркёров апоптоза и пролиферации клеток в зоне рестеноза после реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей

Роман Евгеньевич Калинин¹, Игорь Александрович Сучков¹,
Эмма Анатольевна Климентова^{2*}, Алексей Владимирович Шулькин¹,
Александр Андреевич Герасимов, Владислав Олегович Поваров¹

¹Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань, Россия;

²Областная клиническая больница, г. Рязань, Россия

Реферат

Цель. Оценка количества маркёров апоптоза и пролиферации клеток, а также их взаимосвязей в зоне рестеноза артериальных реконструкций.

Методы. В исследование включены 14 пациентов с диагнозом «Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Посттромботическая окклюзия бедренно-подколенных шунтов». Все пациенты были мужского пола с III стадией заболевания по классификации А.В. Покровского–Фонтейна. Средний возраст пациентов составил $65 \pm 3,4$ года. Давность заболевания $9 \pm 2,5$ мес после первоначального вмешательства. У пациентов во время выполнения повторных артериальных реконструкций забирали интраоперационный материал — дистальный анастомоз бедренно-подколенного шунта. В качестве контроля использовали образцы артериальной стенки, полученные во время эксплантации органов от посмертных доноров без облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Количество образцов — 8. Участок их забора — подколенная артерия. После забора образцов их измельчали и готовили гомогенат с последующим определением белков p53, тромбоцитарного фактора роста BB, Bcl2 и Вах с помощью иммуноферментного метода. Статистический анализ проведён с использованием пакета программ Statistica 10.0. Групповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Коэффициенты корреляции определяли с помощью теста Спирмена. Данные представлены медианой и межквартильным интервалом.

Результаты. В образцах с рестенозом количество белка p53 составило 0,07 ед./мг и было значимо снижено в сравнении с контрольными образцами — 0,14 ед./мг ($p=0,015$). Количество тромбоцитарного фактора роста BB составило 0,17 нг/мг ($p=0,05$), Bcl2 — 1,61 нг/мг ($p=0,008$), Вах — 6,0 нг/мг ($p=0,25$) в зоне рестеноза и было повышено в сравнении с их количеством в контрольных образцах (0,04; 0,9 и 4,4 нг/мг соответственно). Выявлена взаимосвязь между p53 и тромбоцитарным фактором роста BB ($r=-0,724$, $p=0,002$), тромбоцитарным фактором роста BB и Bcl2 ($r=0,672$, $p=0,003$) в образцах с рестенозом зоны вмешательства.

Вывод. Сниженная активность апоптоза, выражающаяся в низких значениях белка p53 на фоне повышенного соотношения Bcl2/Вах, связана с усилением пролиферативного ответа клеток сосудистой стенки в зоне рестеноза артериальной реконструкции.

Ключевые слова: Bcl2, Вах, p53, апоптоз, рестеноз, тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF BB).

Для цитирования: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Шулькин А.В., Герасимов А.А., Поваров В.О. Уровень маркёров апоптоза и пролиферации клеток в зоне рестеноза после реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 453–458. DOI: 10.17816/KMJ2021-453.

The level of markers of apoptosis and cell proliferation in the area of restenosis after lower extremity arterial reconstruction

R.E. Kalinin¹, I.A. Suchkov¹, E.A. Klimentova², A.V. Shchulkin¹, A.A. Gerasimov², V.O. Povarov¹

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia

Abstract

Aim. To assess the number of markers of apoptosis and cell proliferation, as well as their relationships in the area of restenosis of arterial reconstructions.

Methods. The study included 14 patients with a diagnosis of “arteriosclerosis obliterans of the lower extremities. Post-thrombotic occlusion of femoropopliteal bypass”. All patients were males with stage III disease according to the Fontaine classification modified by A.V. Pokrovsky. The average age of the patients was 65 ± 3.4 years. The mean disease duration was 9 ± 2.5 months after the initial intervention. Intraoperative material — distal anastomosis of femoropopliteal bypass — was taken from patients during arterial reconstructions. As a control, we used arterial wall samples obtained at organ procurement from postmortem donors without arteriosclerosis obliterans of the lower extremities. The number of samples is 8. The site of their collection is the popliteal artery. After sampling, they were crushed, and a homogenate was prepared, followed by the determination of the amount of p53, PDGF BB, Bcl2, and Bax proteins using the enzyme immunoassay. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 software. Group differences were assessed by using the Mann–Whitney test. Correlation coefficients were determined using the Spearman test. Data are presented as medians and interquartile ranges.

Results. In tissue samples of restenosis, the amount of p53 protein was 0.07 units/mg and was significantly reduced compared with the control samples — 0.14 units/mg ($p=0.015$). The amount of platelet-derived growth factor PDGF BB was 0.17 ng/mg ($p=0.05$), Bcl2 — 1.61 ng/mg ($p=0.008$), Bax — 6.0 ng/mg ($p=0.25$) in the restenosis area and was increased in comparison with the control samples (0.04 ng/mg, 0.9 ng/mg, 4.4 ng/mg, respectively). A relationship between p53 and platelet-derived growth factor BB ($r=-0.724$, $p=0.002$), platelet-derived growth factor BB and Bcl2 ($r=0.672$, $p=0.003$) was revealed in samples from restenosis tissue obtained during arterial reconstructions.

Conclusion. The decreased apoptosis, expressed in a low level of p53 protein, with an increased Bax/Bcl-2 ratio is associated with an increase in the proliferative response of vascular wall cells in the area of restenosis of arterial reconstruction.

Keywords: Bcl2, Bax, p53, apoptosis, restenosis, PDGF BB.

For citation: Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Shchulkin A.V., Gerasimov A.A., Povarov V.O. The level of markers of apoptosis and cell proliferation in the area of restenosis after lower extremity arterial reconstruction. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 453–458. DOI: 10.17816/KMJ2021-453.

Актуальность. В настоящий момент отмечают постоянный рост количества реконструктивно-восстановительных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей. Успех хирургического лечения ведёт к купированию ишемии нижних конечностей и улучшению качества жизни пациента. Однако развитие рестеноза зоны вмешательства сводит на нет успех операций и требует повторных реконструкций.

Гиперплазия неоинтимы (НИ) — одна из основных причин, ведущих к рестенозу. Пролиферативный ответ интимы представляет собой часть процесса нормального заживления сосудистой стенки после операционной травмы. Однако в ряде случаев происходит развитие неконтролируемой гиперплазии НИ, предотвращение и контроль которой остаются нерешённой проблемой [1].

В последнее время ряд исследований, посвящённых изучению патогенеза данного осложнения, показывает, что система апоптоза может играть важную роль в развитии гиперплазии НИ [2].

Апоптоз — форма генетически запрограммированной гибели клеток, которая играет

ключевую роль в регуляции клеточного состава различных тканей, в том числе и артериальной стенки, как в норме, так и при атеросклеротическом поражении [3,4].

Современные методы диагностики (световая микроскопия, проточная цитометрия и др.) позволяют определять морфологические признаки апоптоза — уменьшение размера клетки, сморщивание цитоплазматической мембраны, конденсация ядра, разрывы нитей ядерной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и др. Более информативным способом служит определение биохимических маркёров апоптоза, дающее практические точки приложения для терапевтического воздействия при лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) [5].

В доступной литературе баз данных Pubmed, Elibrary, Google Scholar, Medline исследований, посвящённых изучению лабораторных маркёров апоптоза в зоне рестеноза у пациентов ОААНК, найдено не было.

К основным маркёрам, участвующим в регуляции системы апоптоза в клетках сосудистой стенки относятся белки семейства Bcl2, p53 [6].

p53 представляет собой стресс-зависимый белок, который активируется различными стимулами (повреждение ДНК, гипоксия, окислительный стресс), присутствующими при атеросклерозе. После активации он тормозит смену фаз клеточного цикла, поддерживая тем самым стабильный клеточный состав. Своё участие в регулировании апоптоза он осуществляет либо через белки семейства Bcl2 (индуцируя проапоптотический белок Bax при ингибировании антиапоптотического белка Bcl2), либо через рецепторный путь (индуцируя взаимодействие Fas-рецептора с Fas-лигандом с последующей активацией каспаз) [7].

R.Y. Cao и соавт. (2017) показали, что у мышей, лишённых гена белка p53, происходит ускоренное развитие атеросклеротического поражения, причём гладкомышечные клетки (ГМК) имеют увеличенную скорость пролиферации на фоне незначительной их гибели [8].

Другой активный участник системы апоптоза — семейство белков Bcl2. К основным его представителям относятся антиапоптотический белок Bcl2 и проапоптотический белок Bax. Их соотношение Bcl2/Bax в митохондриальной мембране определяет судьбу клетки и называется проапоптотическим индексом. Данные белки были обнаружены в клетках атеросклеротической бляшки (преимущественно ГМК и макрофаги) при различной локализации поражения [9]. Рядом учёных показано, что два противоположных клеточных процесса, пролиферация и апоптоз, существуют вместе в зоне рестеноза сонной артерии крысы после баллонной ангиопластики [10].

Роль пролиферации и миграции клеток в формировании гиперплазии НИ в зоне рестеноза доказана экспериментальными и клиническими исследованиями. Один из ключевых представителей пролиферации и миграции клеток, принимающий участие в формировании гиперплазии НИ, — тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF BB — от англ. platelet-derived growth factor). В ответ на операционную травму он активируется в первые часы и индуцирует миграцию ГМК из меди в интиму. Применение ингибиторов PDGF BB в экспериментальных моделях приводило к уменьшению формирования НИ. Однако взаимосвязь и соотношение PDGF BB с маркерами апоптоза в развитии гиперплазии НИ изучены недостаточно, а полученные результаты противоречивы [11].

Цель. Исходя из вышеизложенного, была сформулирована цель нашего исследования: оценка количества маркеров апоптоза и проли-

ферации клеток, а также их взаимосвязей в зоне рестеноза артериальных реконструкций.

Материал и методы исследования. В когортное исследование были включены 14 пациентов с 2019 по 2020 г. с диагнозом «ОААНК. Посттромботическая окклюзия синтетических бедренно-подколенных шунтов выше щели коленного сустава». Все пациенты были мужского пола с III стадией заболевания по классификации А.В. Покровского–Фонтейна. Средний возраст пациентов составил $65 \pm 3,4$ года, давность заболевания — $9 \pm 2,5$ мес после первоначального реконструктивно-восстановительного вмешательства.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова (№7 от 03.03.2020).

После проведённого дополнительного обследования (ультразвуковое дуплексное сканирование, ангиография артерий нижних конечностей) пациенты подвергались повторным артериальным реконструкциям на базе Областной клинической больницы г. Рязани. Интраоперационно производили забор материала, представляющего собой дистальный анастомоз синтетического бедренно-подколенного шунта (раннее шунтабельная артерия, участок самого протеза с неоинтимальной выстилкой).

В качестве контроля использовали образцы артериальной стенки, полученные во время эксплантации органов от посмертных доноров без ОААНК (по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей). Количество образцов — 8. Участок их забора — подколенная артерия. Все доноры были мужского пола, средний возраст составил $61 \pm 4,4$ года. Различия по возрасту между исследуемой группой и группой контроля отсутствовали ($p=0,143$).

Образцы измельчали и готовили гомогенат с помощью лизирующего буфера Thermo Fisher Scientific (США) и роторного высокоскоростного гомогенизатора DIAx 900 (Heidolph, Германия) (насадка 6G), со скоростью 24 000 об./мин в течение 60 с при температуре $+2$ °C. Полученный гомогенат центрифугировали при 1000 g в течение 10 мин (температура $+2$ °C). В полученном супернатанте определяли количество протеина Bcl-2 с помощью коммерческого набора Invitrogen (США), уровень Bcl2-ассоциированного белка X (Bax — от англ. Bcl2 associated X protein) — с помощью набора Cloud-Clone Corporation (Китай) количество белка p53 — с помощью набора Invitrogen (США), количество PDGF BB — с помощью набора Invitrogen (США) методом иммуноферментного анализа.

Таблица 1. Маркёры апоптоза и пролиферации клеток у пациентов с рестенозом зоны реконструкции

Показатели, Ме [Q ₁ –Q ₃]	p53, ед./мг	PDGF BB, нг/мг	Bcl2, нг/мг	Bax, нг/мг	Bcl2/Bax
Образцы с рестенозом зоны артериальной реконструкции	0,07 [0,06; 0,08]	0,17 [0,09; 0,34]	1,61 [1,21; 1,8]	6,0 [5,1; 7,2]	0,28
Образцы с нормальной артериальной стенкой	0,14 [0,09; 0,24]	0,04 [0,02; 0,09]	0,9 [0,77; 1,26]	4,4 [3,2; 6,7]	0,20
p	0,015*	0,05*	0,008*	0,25	0,473

Примечание: *статистически значимое отличие ($p < 0,05$); Ме — медиана; Q₁–Q₃ — нижний и верхний квартили; PDGF BB — тромбоцитарный фактор роста BB.

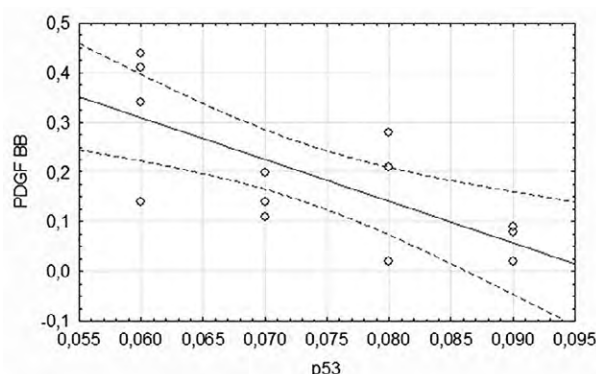


Рис. 1. Обратная корреляционная взаимосвязь между показателями белка p53 и тромбоцитарным фактором роста BB (PDGF BB) у пациентов с рестенозом зоны реконструкции

Полученные показатели пересчитывали на содержание белка, которое оценивали по методу Бредфорда с помощью Coomassie Plus (Bradford) AssayKit (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистический анализ полученных данных производили после оценки распределения показателей по критерию Шапиро–Уилка ($p > 0,05$) с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. В связи с отклонением от нормального распределения данных для дальнейшего анализа применяли непараметрические тесты. Групповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Коэффициенты корреляции определяли с помощью теста Спирмена. Данные представлены медианой и межквартильным интервалом — Ме (Q₁–Q₃). Принятый уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

Результаты. В ходе исследования было показано, что количество белка p53 в образцах с рестенозом было ниже значений в нормальной артериальной стенке — в 2 раза ($p = 0,015$).

Количество PDGF BB в образцах с рестенозом превышало на 23,5% его количество в контрольных образцах ($p = 0,05$).

В зоне рестеноза количество антиапоптотического белка Bcl2 было повышено на 59% ($p = 0,008$), а проапоптотического белка Bax —

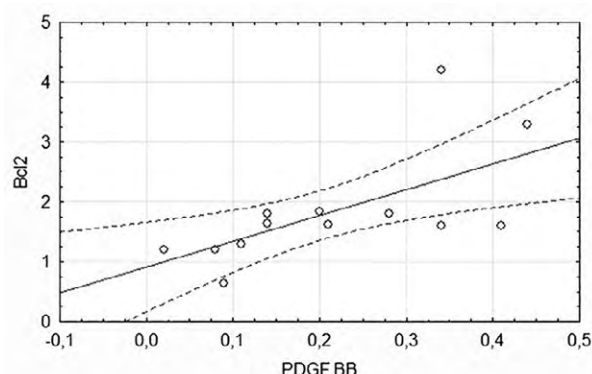


Рис. 2. Прямая корреляционная взаимосвязь между тромбоцитарным фактором роста BB (PDGF BB) и белком Bcl2 у пациентов с рестенозом зоны реконструкции

на 73% ($p = 0,25$), соотношение Bcl2/Bax — на 71% ($p = 0,473$) по сравнению с их количеством в контрольных образцах (табл. 1).

При проведении корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь между p53 и PDGF BB ($r = -0,724$, $p = 0,002$), а также между PDGF BB и Bcl2 ($r = 0,672$, $p = 0,003$) в образцах с рестенозом зоны вмешательства (рис. 1, 2). В контрольных образцах была обнаружена прямая взаимосвязь между PDGF BB и Bax ($r = 0,754$, $p = 0,031$).

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что в нормальной артериальной стенке существует баланс между апоптозом клеток и их пролиферацией. Корреляционная взаимосвязь между PDGF BB и проапоптотическим белком Bax доказывает, что эти два процесса взаимосвязаны и уравнивают друг друга. В норме в ответ на гибель клеток в сосудистой стенке происходит компенсаторное замещение за счёт увеличения пролиферации и миграции соседних клеток на фоне роста новых под действием митогенных сигналов, вырабатываемых апоптотическими клетками [12].

Совсем иную картину мы получили в образцах с рестенозом зоны вмешательства.

Повышенный уровень PDGF BB свидетельствует о высокой пролиферативной активности

клеток в области рестеноза. Пролиферация клеток, образование и ремоделирование внеклеточного матрикса — общеизвестные механизмы образования рестенозных повреждений.

В свою очередь белок p53 в низких количествах не смог вызвать активацию апоптоза через белок Вах, а даже наоборот, за счёт его контроля в регуляции клеточного цикла способствовал пролиферации клеток, усиливая митогенный эффект PDGF BB, что подтверждено проведённым корреляционным анализом. Остановка клеточного цикла, регуляция системы апоптоза, подавление пролиферации и миграции клеток — основные точки приложения действия белка p53, что было доказано в различных работах. Так, увеличенная экспрессия гена белка p53 приводит к уменьшению утолщения интимы на $\approx 80\%$ в послеоперационном периоде [13].

Это обусловлено тем, что повышенное количество белка p53 ведёт к уменьшению включения тимидина в пролиферирующие ГМК, стимулированного PDGF BB. После этого в данных клетках быстрее заканчивается фаза смены фенотипа на синтетический, следовательно, они меньше пролиферируют и мигрируют в формирующуюся НИ.

S.J. George продемонстрировал на животных, что сверхэкспрессия p53 способствует активации апоптоза при ингибировании миграции ГМК, что приводит к уменьшению толщины НИ после аутовенозного шунтирования [14]. G. Bauriedel и соавт. показали с помощью TUNEL-метода, что область рестеноза содержит меньшее количество апоптотических клеток, чем атеросклеротическая бляшка [15]. Любопытное исследование провёл S. Scott, применяя брахитерапию для лечения рестеноза, что приводило к активации p53 и индукции апоптоза в рестенозных ГМК. Данные клетки оказались более чувствительны к апоптозу вызванному p53, чем неповреждённые клетки сосудистой стенки [16].

Интересен тот факт, что в данных образцах мы обнаружили статистически значимое повышение количества антиапоптотического белка Bcl2. В ранее проведённых исследованиях было отмечено, что клетки в зоне гиперплазии НИ менее чувствительны к апоптозу, чем клетки меди. Однако механизм данного процесса был до конца не определён [17].

Мы можем предположить, что именно повышенный уровень белка Bcl2 защищает пролиферирующие клетки НИ от гибели, увеличивая период их жизни (прямая корреляционная взаимосвязь между Bcl2 и PDGF BB). С одной сто-

роны, такое повышение количества белка Bcl2 может быть обусловлено сменой фенотипа ГМК от сократительного к синтетическому после операционной травмы. С другой стороны, белок p53 осуществляет своё действие — запуск апоптоза через семейство белков Bcl2 (увеличивая соотношение Вах/Bcl2) и пониженный его уровень могли способствовать повышению количества Bcl2.

В образцах с рестенозом количество Вах было повышено, но статистически незначимо, поэтому он не смог уравновесить такой усиленный пролиферативный ответ, что возможно, повлияло на развитие данного осложнения.

К ограничениям нашего исследования можно отнести то обстоятельство, что пока были определены только основные маркёры митохондриального пути апоптоза (белки Bcl2 и Вах). На наш взгляд, также необходимо изучить состояние рецепторного пути апоптоза — системе «рецептор Fas — лиганд Fas» и её соотношение с маркёрами Bcl2, Вах, p53 и PDGF BB. Дальнейший поиск показателей, ведущих к развитию рестеноза зоны реконструкции, позволит найти новые стратегии в предотвращении данного осложнения.

ВЫВОДЫ

1. Сниженная активность апоптоза, выражающаяся в низких значениях белка p53 (0,07 ед./мг) на фоне повышенного соотношения Bcl2/Вах (0,28), ведёт к усилению пролиферативного ответа клеток сосудистой стенки в зоне рестеноза артериальной реконструкции.

2. При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между p53 и тромбоцитарным фактором роста BB ($r=-0,724$, $p=0,002$), тромбоцитарным фактором роста BB и Bcl2 ($r=0,672$, $p=0,003$) в образцах с рестенозом зоны вмешательства.

Участие авторов. Р.Е.К. и И.А.С. — концепция и дизайн исследования; Э.А.К. и А.В.Щ. — анализ полученных данных, хирургическое лечение, написание текста, список литературы; А.А.Г. — хирургическое лечение; О.В.П. — анализ полученных данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu Z.R., He Q., Wu W.B., Chang G., Yao C., Zhao Y., Wang M., Wang S.M. MiR-140-3p is involved in

in-stent restenosis by targeting C-Myb and BCL-2 in peripheral artery disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018; 25 (11): 1168–1181. DOI: 10.5551/jat.44024.

2. Zhu H., Zhang Y. Life and death partners in post-PCI restenosis: Apoptosis, autophagy, and the cross-talk between them. *Curr. Drug Targets.* 2018; 19 (9): 1003–1008. DOI: 10.2174/1389450117666160625072521.

3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Егоров А.А. К вопросу о роли апоптоза в развитии атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции. *Новости хир.* 2020; 28 (4): 418–427. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Klimentova E.A., Egorov A.A. To the question of the role of apoptosis in the development of atherosclerosis and restenosis of the reconstruction zone. *Novosti khirurgii.* 2020; 28 (4): 418–427. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2020.4.418.

4. Климентова Э.А., Сучков И.А., Егоров А.А., Калинин Р.Е. Маркёры апоптоза и пролиферации клеток при воспалительно-фибропролиферативных заболеваниях сосудистой стенки (обзор). *Соврем. технол. в мед.* 2020; 12 (4): 119–128. [Klimentova E.A., Suchkov I.A., Egorov A.A., Kalinin R.E. Apoptosis and cell proliferation markers in inflammatory-fibroproliferative diseases of the vessel wall (review). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine.* 2020; 12 (4): 119–128. (In Russ.)] DOI: 10.17691/stm2020.12.4.13.

5. Banfalvi G. Methods to detect apoptotic cell death. *Apoptosis.* 2017; 22 (2): 306–323. DOI: 10.1007/s10495-016-1333-3.

6. Gross A., Katz S.G. Non-apoptotic functions of BCL-2 family proteins. *Cell Death Differ.* 2017; 24 (8): 1348–1358. DOI: 10.1038/cdd.2017.22.

7. Kolovou V., Tsipis A., Mihos C., Katsiki N., Vartela V., Koutelou M., Manolopoulou D., Leondiadis E., Iakovou I., Mavrogieni S., Kolovou G. Tumor protein p53 (TP53) gene and left main coronary artery disease. *Angiology.* 2018; 69 (8): 730–735. DOI: 10.1177/0003319718760075.

8. Cao R.Y., Eves R., Jia L., Funk C.D., Jia Z., Mak A.S. Effects of p53-knockout in vascular smooth muscle cells on atherosclerosis in mice. *PLoS One.* 2017; 12 (3): e0175061. DOI: 10.1371/journal.pone.0175061.

9. Kale J., Osterlund E.J., Andrews D.W. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death.

Cell Death Differ. 2018; 25 (1): 65–80. DOI: 10.1038/cdd.2017.186.

10. Igase M., Okura T., Kitami Y., Hiwada K. Apoptosis and Bcl-xs in the intimal thickening of balloon-injured carotid arteries. *Clin. Sci. (Lond.).* 1999; 96 (6): 605–612. PMID: 10334966.

11. Chen S., Dong S., Li Z., Guo X., Zhang N., Yu B., Sun Y. Atorvastatin calcium inhibits PDGF- $\beta\beta$ -induced proliferation and migration of VSMCs through the G0/G1 cell cycle arrest and suppression of activated PDGFR β -PI3K-Akt signaling cascade. *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 44 (1): 215–228. DOI: 10.1159/000484648.

12. Aravani D., Foote K., Figg N., Finigan A., Uryga A., Clarke M., Bennett M. Cytokine regulation of apoptosis-induced apoptosis and apoptosis-induced cell proliferation in vascular smooth muscle cells. *Apoptosis.* 2020; 25 (9–10): 648–662. DOI: 10.1007/s10495-020-01622-4.

13. Yonemitsu Y., Kaneda Y., Tanaka S., Nakashima Y., Komori K., Sugimachi K., Sueishi K. Transfer of wild-type p53 gene effectively inhibits vascular smooth muscle cell proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Circ. Res.* 1998; 82 (2): 147–156. DOI: 10.1161/01.res.82.2.147.

14. George S.J., Angelini G.D., Capogrossi M.C., Baker A.H. Wild-type p53 gene transfer inhibits neointima formation in human saphenous vein by modulation of smooth muscle cell migration and induction of apoptosis. *Gene Ther.* 2001; 8 (9): 668–676. DOI: 10.1038/sj.gt.3301431.

15. Bauriedel G., Hutter R., Schluckebier S., Welsch U., Prescott M.F., Kandolf R., Lüderitz B. Decreased apoptosis as a pathogenic factor in intimal hyperplasia of human arteriosclerosis lesions. *Z. Kardiol.* 1997; 86 (8): 572–580. DOI: 10.1007/s003920050096.

16. Scott S., O'Sullivan M., Hafizi S., Shapiro M., Bennett M.R. Human vascular smooth muscle cells from restenosis or in-stent stenosis sites demonstrate enhanced responses to p53: implications for brachytherapy and drug treatment for restenosis. *Circ. Res.* 2002; 90 (4): 398–404. DOI: 10.1161/hh0402.10590.

17. Walsh K., Smith R.C., Kim H.S. Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture. *Circ. Res.* 2000; 87 (3): 184–188. DOI: 10.1161/01.res.87.3.184.

Совершенствование русскоязычных статей Википедии по лекарственным средствам с использованием новых знаний Кокрейн

Александр Сергеевич Потапов^{1*}, Эльвира Григорьевна Александрова¹,
Екатерина Викторовна Юдина^{2,4}, Лилия Евгеньевна Зиганшина^{2,3}

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

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования, г. Москва, Россия;

³Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

⁴Городская детская больница №1, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Оценить эффективность Инициативы Кокрейн Россия по совершенствованию статей русскоязычной Википедии включением информации из Кокрейнских систематических обзоров для обеспечения точности и непредвзятости их содержания как информационной основы качественного использования лекарств врачами и населением.

Методы. Статьи Википедии по отобранным лекарствам мы совершенствовали введением доказательств из Кокрейнских систематических обзоров — «Кокрейнизировали». Провели параллельное открытое нерандомизированное контролируемое интервенционное исследование. Выделили две группы лекарств и статей Википедии о них: группа вмешательства («Кокрейнизация») и контрольная (по 36 статей). Статьи контрольной группы не редактировали. Оценили изменение числа посещений страниц Википедии за год (2018–2019), статистическую значимость различий оценивали по критерию Уилкоксона.

Результаты. Отредактировали 36 статей Википедии, из них статей по средствам для лечения мигрени — 13, сахарного диабета — 9, боли и воспаления — 14. Эти статьи составили группу вмешательства. Контрольную группу составили статьи по сердечно-сосудистым (11), желудочно-кишечным (14) и дерматологическим (11) средствам. Использовали информационную панель Инициативы Кокрейн Россия в Википедии для сравнения количества просмотров статей до и после вмешательства и аналитику Кокрейн по востребованности переводов резюме Кокрейнских систематических обзоров. После «Кокрейнизации» количество просмотров статей Википедии (2018–2019) увеличилось по общему числу/средним показателям просмотров статей на средства для лечения: мигрени — на 18%/47%, боли и воспаления — на 16%/43%, сахарного диабета — на 18%/0%. Анализ отчётов Кокрейн показал рост числа просмотров резюме Кокрейнских систематических обзоров на сайте cochrane.org в целом в 9 раз, с русскоязычных браузеров — в 11 раз. Совершенствование лекарственных статей русскоязычной Википедии введением сведений из Кокрейнских систематических обзоров сопровождалось увеличением их востребованности по числу просмотров в целом на 34% при аналогичном увеличении в контроле (без вмешательства) (p-value опытной группы — 0,002, контрольной — 0,000). Статьи на лекарства, включённые в Российский перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов или Модельный список основных лекарств Всемирной организации здравоохранения, получили больше просмотров.

Вывод. Роль вмешивающихся факторов обосновывает целесообразность разработки методологии изучения полезности совершенствования статей Википедии, отличной от методологии контролируемого исследования; необходимо дальнейшее включение знаний Кокрейн в Википедию.

Ключевые слова: Кокрейн, Кокрейнская библиотека, Википедия, доказательства Кокрейн.

Для цитирования: Потапов А.С., Александрова Э.Г., Юдина Е.В., Зиганшина Л.Е. Совершенствование русскоязычных статей Википедии по лекарственным средствам с использованием новых знаний Кокрейн. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 459–473. DOI: 10.17816/KMJ2021-459.

Improving the Russian-language Wikipedia articles on medicines using new knowledge Cochrane

A.S. Potapov¹, E.G. Alexandrova¹, E.V. Yudina^{2,4}, L.E. Ziganshina^{2,3}

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia;

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (RMANPO), Moscow, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁴City Children's Hospital № 1, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of the Cochrane Russia Initiative to improve the articles of the Russian-language Wikipedia by including information from Cochrane Systematic Reviews (CSR) to ensure the accuracy and impartiality of their content as an information basis for the quality use of medicines by doctors and the public.

Methods. Wikipedia articles on selected drugs were improved by introducing evidence from Cochrane Systematic Reviews — “Cochrenized”. A parallel open-label non-randomized controlled intervention study was conducted. We assigned 2 groups of drugs and Wikipedia articles about them: the intervention group (“Cochrenization”) and the control group (36 articles each). Control group articles were not edited. The change in the number of visits to Wikipedia pages for the year (2018–2019) was measured, the statistical significance of the differences was assessed by using the Wilcoxon signed-rank test.

Results. We edited 36 Wikipedia articles, including 13 articles on migraine treatment, 9 diabetes mellitus, 14 pain and inflammation articles. These articles constituted the intervention group. The control group consisted of articles on cardiovascular (11), gastrointestinal (14) and dermatological agents (11). We used the Cochrane Russia Initiative dashboard on Wikipedia to compare the number of article views before and after the intervention and Cochrane analytics on demand for translations of Cochrane systematic reviews summaries. After “Cochrenization”, the number of Wikipedia article views (2018–2019) increased in total/average article views for treatments: migraines by 18%/47%, pain and inflammation — 16%/43%, diabetes mellitus — 18%/0%. Analysis of Cochrane reports showed an increase in the number of views of Cochrane systematic reviews summaries on the Cochrane.org website in general by 9 times and from Russian-speaking browsers by 11 times. Improvement of medicine-related articles of the Russian-language Wikipedia by the introduction of information from Cochrane systematic reviews was accompanied by an increase in their demand in terms of the number of views in general by 34%, with a similar increase in control (without intervention) (p-value of the experimental group — 0.002, control — 0.000). The Wikipedia articles on medicines, which belonged to the Russian Vital and Essential Drugs List or the World Health Organization Model List of Essential Medicines, got more views.

Conclusion. The role of confounding factors justifies the feasibility of developing a methodology for studying the usefulness of improving Wikipedia articles, different from controlled trial research methodology; further inclusion of Cochrane knowledge into Wikipedia is needed.

Keywords: Cochrane, Cochrane Library, Wikipedia, Cochrane evidence.

For citation: Potapov A.S., Alexandrova E.G., Yudina E.V., Ziganshina L.E. Improving the Russian-language Wikipedia articles on medicines using new knowledge Cochrane. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 459–473. DOI: 10.17816/KMJ2021-459.

Актуальность. Миллиарды людей во всём мире используют Википедию в качестве источника медицинской информации ежедневно. Википедия содержит много страниц, касающихся вопросов здоровья и здравоохранения, и становится всё более популярным информационным ресурсом у практических врачей, исследователей, студентов медицинских и фармацевтических направлений и потребителей в здравоохранении, или населения в целом.

Кокрейн (Cochrane) — международная и независимая организация, объединяющая исследователей, специалистов здравоохранения, пациентов, лиц, осуществляющих уход, и людей, миссия которых заключается в содействии принятию решений по вопросам здоровья и здравоохранения на основе доказательств

путём подготовки высококачественных, актуальных и доступных систематических обзоров и других обобщённых научных данных [1]. Она насчитывает более 100 000 членов более чем в 170 странах и работает без коммерческого спонсорства или других конфликтов интересов. Члены Кокрейн — мировые лидеры в своих областях, и группы Кокрейн расположены в наиболее признанных медицинских и академических организациях по всему миру [1].

В 2014 г. организация Кокрейн установила партнёрские отношения с Википедией, чтобы поддержать обмен новыми знаниями из Кокрейнских обзоров (или доказательствами) в статьях Википедии, касающихся вопросов здоровья, и разработать стратегии, чтобы содержание этих статей в Википедии было

актуальным, беспристрастным и высококачественным. Кокрейновские группы приняли различные стратегии для вовлечения в эту инициативу, в том числе образовательные подходы [2].

В современном мире всё больше медицинских работников проводят всю свою жизнь в среде, где смартфоны, потоковое вещание и веб-серфинг становятся повсеместными [3]. Их ожидания направлены на то, что веб-доступ будет универсальным, а информация — постоянно доступной [4]. Способы потребления и реализации информации в медицинских учреждениях быстро меняются, так как всё больше людей приобщаются к цифровому пространству [5,6].

Медицинские работники сталкиваются с теоретически неизвестной информацией примерно в половине случаев их клинической практики [7], и в то же время у пациентов могут возникать тысячи вопросов в течение всего периода заболевания [8,9]. Типичным способом удовлетворения этих «информационных потребностей» служит интернет; ежедневно в поисковых системах, таких как Google, проходит около 280 млн запросов, связанных со здоровьем [10,11].

Википедия входит в число самых популярных результатов поиска в Google [12,13]. Созданная в 2001 г. Википедия — «многоязычный веб-энциклопедический проект бесплатного контента, поддерживаемый Фондом Викимедиа и основанный на модели открыто редактируемого контента» [14]. Википедия является пятым по популярности сайтом в интернете с количеством посещений более 2 млн в день [15] и самым популярным интернет-ресурсом здравоохранения во всём мире [16–18]. Действительно, использование Википедии среди студентов [19–21], врачей [19, 22], фармацевтов [23] и медсестёр [24,25] для удовлетворения своих информационных потребностей широко распространено. К медицинским статьям Википедии обращаются более 10 млн раз в день на разных языках [26]. Однако существуют предостережения в отношении использования Википедии в качестве основного информационного ресурса [27,28]. Несмотря на это, репутация Википедии в научных кругах неуклонно растёт [29], как и восприятие её качества [30].

Медицинские статьи в англоязычной Википедии поддерживаются усилиями добровольцев в рамках проекта WikiProject [20,31]. Усилия по улучшению качества статей о здоровье, связанных с Википедией, многочисленны и включают инициативы, направленные на то, чтобы стиму-

лировать медицинских работников и студентов вносить вклад в Википедию, усилия по переводу на другие языки, партнёрские отношения с медицинскими организациями и учреждениями, а также разработку офлайн-контента для тех частей света, в которых доступ к интернету ограничен [16,28,32].

Партнёрство Кокрейн-Википедия предназначено для актуализации включения доказательств, разрабатываемых и распространяемых организацией Кокрейн, и постоянного обновления статей Википедии после публикации новых обзоров и обновления ранее опубликованных обзоров [2]. Важно, что за последние 20 лет организация Кокрейн внесла свой вклад в преобразование способов принятия решений в области здравоохранения [33].

В Кокрейн обобщают научные доказательства, разрабатывая систематические обзоры: документы, которые отвечают на конкретный клинический вопрос с использованием воспроизводимой методологии, при строгом соблюдении ранее разработанного и опубликованного протокола исследования [34]. Кокрейновская база данных систематических обзоров — часть Кокрейновской библиотеки, которая в сентябре 2019 г. насчитывала 8084 Кокрейновских обзоров (в феврале 2021 г. — 8090). Её импакт-фактор достиг 7755 в 2018 г. и 7890 в 2019 г., она занимает ведущее место среди медицинских журналов [35].

Кокрейновские обзоры — систематические обзоры первичных исследований в области практики и политики здравоохранения, которые признаны на международном уровне в качестве наивысшего стандарта качества исследований [36]. Англоязычная медицинская Википедия (Викимедиа) использует информацию из Кокрейновских обзоров для улучшения качества статей [37–39]. В настоящее время в статьях англоязычной Википедии цитируется более 3000 Кокрейновских систематических обзоров [40].

База научных доказательств Кокрейн постоянно развивается и пополняется, поэтому нужны значительные усилия для поддержания соответствия медицинских статей Википедии и доступных Кокрейновских обзоров. К примеру, англоязычная Википедия содержит более 32 000 медицинских статей, а в Кокрейновской библиотеке опубликовано более 8000 Кокрейновских обзоров. Кроме того, каждый месяц публикуется около 30 новых Кокрейновских обзоров и 30 обновлённых обзоров [41].

Поддержание согласованности между этими двумя наборами данных и обеспечение

точности и соответствия представления доказательств Кокрейн — весьма трудоёмкая задача для глобального сообщества википедистов. Неизбежный диссонанс между доступными Кокрейновскими обзорами и их цитированием в Википедии предоставляет значительную возможность для технологий компьютерной автоматизации согласовывать контент из высококачественного фактологического ресурса (Кокрейновская библиотека) с одной из самых популярных онлайн-баз знаний (Википедия) [42], что соответствует Стратегии развития Кокрейн [43].

Цель исследования: оценить эффективность Инициативы Кокрейн Россия по совершенствованию статей русскоязычной Википедии путём включения информации из Кокрейновских обзоров для обеспечения доступности независимой непредвзятой информации об эффектах лекарственных средств как информационной основы надлежащего использования лекарств медицинскими работниками и населением в целом.

Материал и методы исследования. В качестве материалов исследования мы использовали статьи Википедии по отобранным лекарственным средствам и соответствующие Кокрейновские систематические обзоры, включая оригинальные тексты Кокрейновских обзоров и переводы резюме Кокрейновских обзоров (Plain language summary) на русский язык. Наше исследование представляет собой параллельное открытое нерандомизированное контролируемое интервенционное исследование с двумя ответвлениями с соотношением распределения 1:1, что сформулировано с использованием традиционных терминов для описания методологии клинических испытаний.

Было выделено две группы лекарственных средств и статей Википедии о них: группа вмешательства (36 статей) и группа контроля (36 статей). Вмешательство заключалось в редактировании (дополнении) статей русскоязычной Википедии с использованием сведений из Кокрейновских систематических обзоров. В статьях контрольной группы редактирование не проводили.

Лекарственные средства (и статьи Википедии по ним) отобрали в группы контроля и вмешательства так, чтобы в сравниваемых группах было равное соотношение лекарственных средств по следующим категориям: присутствие в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) Российской Федерации 2019 г. [44], в Модельном списке Основных лекарств Всемирной ор-

ганизации здравоохранения (ВОЗ) (ВОЗ ОЛС) 2019 г. [45] и в числе лекарств с наибольшими аптечными продажами (топ-список продаж) в 2019 г. [46]. Рандомизацию не проводили, использовали принцип сплошного включения всех лекарственных средств из выбранных групп, для которых существовала соответствующая статья Википедии.

Мы отредактировали (дополнили информацией) 36 статей Википедии о лекарствах, в том числе 13 статей по противомигренозным средствам, 9 статей по гипогликемизирующим (антидиабетическим) средствам и 14 статей по нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС). Статьи по этим группам лекарств составили группу вмешательства (табл. 1 приложения). В контрольную группу мы включили статьи Википедии по сердечно-сосудистым, желудочно-кишечным и дерматологическим лекарственным средствам (табл. 2 приложения).

Дополнение или обогащение, уточнение, редактирование статей Википедии с введением информации из Кокрейновских систематических обзоров и ссылок на них мы назвали «Кокрейннизацией» статей Википедии. Она заключалась во внесении дополнительной информации по применению отобранных лекарственных средств, неблагоприятным последствиям их применения, в разделы «Побочное действие/эффекты» статей Википедии, в некоторых случаях по эффектам передозировки и др. Каждое добавление или уточнение имевшейся информации сопровождали введением в список литературы соответствующих ссылок на Кокрейновские систематические обзоры, а также на переводы их резюме на простом языке на русский язык, опубликованные на сайте <https://www.cochrane.org/ru>.

При отсутствии Кокрейновских систематических обзоров по конкретному отобранному в исследование лекарственному средству (единичные случаи, например нимесулид) мы использовали Большой справочник лекарственных средств [47] для внесения независимой информации и аналогичную статью англоязычной Википедии.

Введённые изменения сохраняли и публиковали. Вики-редакторы и модераторы одобрили наши дополнения со ссылками во всех случаях. При первичном редактировании мы опробовали попытку введения в каждую статью Википедии специального раздела по доказательствам эффективности и безопасности лекарственного средства. Однако этот вариант не был одобрен сообществом Вики-модераторов.

Мы отредактировали в среднем 2,88% содержимого каждой страницы по объёму текста по НПВС и в эти же страницы добавили 87 ссылок на Кокрейновские резюме на простом языке (на русском и английском языках). Было отредактировано в среднем 2,29% содержимого каждой страницы по гипогликемизирующим (или антидиабетическим) средствам, в эти же страницы добавлены 2 ссылки на Кокрейновские резюме на простом языке (на английском языке). Также было отредактировано в среднем 1,41% содержимого каждой страницы по противомигренозным средствам, в эти же страницы добавлена 51 ссылка на Кокрейновские резюме на простом языке (на русском и английском языках).

Мы использовали информационную панель Инициативы Кокрейн Россия в русскоязычной Википедии (Cochrane Russia Wikipedia Initiative) для изучения статистики просмотров страниц и сравнения показателей просмотров до и после «Кокрейннизации» статей в Википедии. Применяли интерфейс прикладного программирования Wikipedia Pageviews Analysis API [доступен со стандартной (бесплатной) учётной записью] [48] для просмотра изучаемых (включённых в исследование) страниц Википедии и отслеживания активности на данных страницах.

Благодаря созданию различных отчётов о данных в режиме реального времени эта система может отвечать на вопросы о пользователях статей, деталях их посещений, количестве просмотров статей Википедии, времени посещения и места (из какой страны), а также о том, как пользователи «прибыли» на страницу статьи Википедии, то есть какие сайты, поисковые системы и другие варианты интернет-источников направили пользователей на конкретную страницу статьи Википедии.

Чтобы оценить влияние нашего вмешательства на востребованность отредактированных статей Википедии, мы проанализировали количество просмотров страниц Википедии до и после вмешательства — редактирования, или «Кокрейннизации», страниц Википедии.

Мы также обратились к регулярной статистике организации Кокрейн и Кокрейновской библиотеки по числу просмотров русскоязычного контента Кокрейновских систематических обзоров, к переводам на русский язык резюме Кокрейновских систематических обзоров на простом языке.

Результаты (изменения в статистике просмотров исследуемых статей Википедии по сравнению с исходным уровнем) оценивали через 12 мес после вмешательства (дополнения содер-

жания статей информацией из Кокрейновских обзоров). В качестве основного показателя эффективности вмешательства использовали разницу числа посещений страниц Википедии до и после вмешательства — обогащения статей Википедии доказательствами из Кокрейновских систематических обзоров.

Статистический анализ данных был проведён с использованием Microsoft Excel и статистического пакета программ SPSS. Мы провели описательный анализ данных и рассчитали число просмотров исследуемых страниц Википедии до и после вмешательства и изменение числа просмотров, выраженное в процентах, по всем изучаемым статьям Википедии по лекарственным средствам, и сгруппировали полученные данные в таблицы. Оценивали средние величины по медиане с межквартильным размахом Ме [25–75%], используя методы описательной статистики. В качестве данных для подсчёта медианы и межквартильного интервала использовали выборку из числа посещений страниц/статей Википедии за каждый месяц одного года (первого, 2018 г.) до редактирования и одного года (второго, 2019 г.) после редактирования статей Википедии. Мы оценили изменение числа посещений страниц Википедии и проверили уровень статистической значимости различий по критерию Уилкоксона. Изменения/различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Мы изучили число посещений и долю прироста (в процентах) числа посещений страниц русскоязычной Википедии по отобранным лекарственным средствам за 2018 и 2019 г.

Для представления результатов мы разделили лекарственные средства контрольной группы и группы вмешательства на две группы в зависимости от принадлежности к Перечню ЖНВЛП (ПЖНВЛП) РФ в 2019 г. В табл. 1 и 2 представлены результаты по лекарствам контрольной группы.

В табл. 3 и 4 представлены результаты по посещениям страниц русскоязычной Википедии по лекарственным средствам группы вмешательства, в зависимости от их принадлежности к ПЖНВЛП РФ.

Итоговый анализ посещений страниц русскоязычной Википедии за 2018–2019 гг. представлен в табл. 5. Мы посчитали прирост показателей числа посещений отобранных страниц Википедии в зависимости от наличия или отсутствия прямой открытой рекламы лекарственного средства на странице русскоязычной Википедии. Наличие прямой открытой рекламы ряда лекарств, такой как картинки упаковки

Таблица 1. Число посещений страниц русскоязычной Википедии по лекарственным средствам из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов за 2018–2019 гг., контрольная группа

Наименование лекарственного средства	Число посещений соответствующей статьи Википедии за 2018 г., Ме [min–max]	Число посещений соответствующей статьи Википедии за 2019 г., Ме [min–max]	Прирост, %
Сердечно-сосудистые лекарственные средства			
1. Лозартан	1834 [1710–1983]	3635 [2789–4365]	98*
2. Бисопролол	6844 [6554–7169]	14 206 [10 140–16 384]	107*
3. Амлодипин	3983 [3484–4415]	5967 [5832–6707]	50*
4. Индапамид	1573 [1514–1691]	3096 [2010–3610]	97*
5. Пентоксифиллин	2490 [2329–2780]	5518 [4561–7436]	121*
6. Клонидин	6596 [5769–6884]	8527 [8123–9811]	29*
Общее число всех посещений	310 323	603 060*	94*
Медиана медиан	3237 [1768–6658]	5742 [3500–9947]	77
Желудочно-кишечные лекарственные средства			
1. Сенна гликозид	302 [275–322]	276 [187–296]	–8
2. Панкреатин	7993 [5955–9104]	12 518 [9570–14 754]	57*
3. Алгелдрат + магнезия гидроксид	1096 [978–1236]	3090 [1949–3752]	181*
4. Ранитидин	3076 [2923–3981]	3770 [3420–6039]	23*
5. Атропин	14 624 [12 503–17 251]	14 183 [11 586–15 052]	–3
6. Лоперамид	4682 [4396–5193]	9144 [6564–10 190]	95*
7. Активированный уголь	15 210 [12 971–16 268]	14 989 [14 395–16 431]	–1
8. Лактулоза	3285 [3122–3504]	3282 [3150–3619]	0
Общее число всех посещений	654 845	862 722	31
Медиана медиан	3983 [1591–12 966]	6457 [3138–13 766]	62
Дерматологические лекарственные средства			
1. Салициловая кислота	8914 [8723–10 293]	9486 [8949–10 824]	6
2. Повидон-йод	2669 [2576–2860]	3597 [2493–5027]	35
3. Мометазона фураат	3732 [3575–4216]	4313 [4216–4903]	16*
Общее число всех посещений	206 855	295 074	43
Медиана медиан	3732 [2669–8914]	4313 [3597–9486]	16
Итого			
Общее число всех посещений	1 172 023	1 760 856	50
Медиана медиан	3732 [2162–7419]	5518 [3439–11 002]	48*
Медиана медиан ПП ВОЗ ОЛС	3983 [2252–8454]	5967 [3440–13351]	50*

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Ме [25–75%]); *страницы Википедии, получившие статистически значимый прирост числа посещений ($p < 0,05$); ПП ВОЗ ОЛС — Примерный перечень основных лекарств Всемирной организации здравоохранения.

лекарства, становится серьёзным вмешивающимся фактором в наше исследование и нарушением правил Википедии.

По сравнению с 2018 г. число посещений исследуемых статей Википедии за 2019 г., в том числе после редактирования, увеличилось не по всем отобраннным лекарственным средствам. Рост востребованности статей Ви-

кипедии наблюдали по следующим лекарственным средствам: диклофенак, кеторолак, нимесулид, напроксен, индометацин, целекоксиб, мелоксикам, метамизол натрия, дифлунисал, гликлазид, вилдаглиптин, пиоглитазон, вальпроевая кислота, метопролол, метоклопрамид, пропранолол, венфлаксин, эрготамин и габапентин.

Таблица 2. Число посещений страниц русскоязычной Википедии по лекарственным средствам не из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов за 2018–2019 гг., контрольная группа

Наименование лекарственного средства	Число посещений соответствующей статьи Википедии за 2018 г., Ме [min–max]	Число посещений соответствующей статьи Википедии за 2019 г., Ме [min–max]	Прирост, %
Сердечно-сосудистые лекарственные средства			
1. Убаин	306 [271–329]	269 [249–327]	–12
2. Хинидин	412 [387–451]	476 [442–495]	16*
3. Изопреналин	1003 [905–1185]	1276 [948–1490]	27
4. Этакриновая кислота	267 [166–406]	315 [154–545]	18
5. Розувастатин	1571 [1455–1647]	2850 [2207–3473]	81*
Общее число всех посещений	47 003	74 504	59
Медиана медиан	414 [286–1287]	476 [292–2063]	15
Желудочно-кишечные лекарственные средства			
1. Хенодзоксихоловая кислота	367 [310–408]	315 [277–358]	–14
2. Домперидон	2133 [2032–2284]	2310 [2074–2568]	8
3. Касторовое масло	13 719 [12 782–14 927]	19 851 [18 522–22 841]	45*
4. Бетаин	2464 [2410–2555]	2985 [2807–3237]	21*
5. Полиметилсилоксана полигидрат	1314 [1227–1437]	1481 [1323–1543]	12
6. Кремния диоксид коллоидный	2190 [2047–2286]	2396 [2105–2607]	9
Общее число всех посещений	293 463	395 159*	35*
Медиана медиан	2161 [1077–5278]	2353 [1190–7202]	9
Дерматологические лекарственные средства			
1. Трипсин	3740 [3401–4000]	3810 [3541–4509]	2
2. Каменноугольная смола	1654 [1566–1721]	1628 [1291–1822]	–2
3. Гиалуроновая кислота	17 013 [16 686–17 837]	17 843 [16 369–19 029]	5
4. Пантотеновая кислота	6730 [6519–7256]	8106 [7600–9122]	20*
5. Декспантенол	6557 [5901–7180]	7188 [6863–12217]	10*
6. Иодоформ	1366 [1109–1493]	1272 [1051–1378]	–7
7. Триклозан	2037 [1783–2101]	1728 [1698–2003]	–15
8. Фузидовая кислота	582 [558–595]	602 [533–657]	3
Общее число всех посещений	518 291	582 208	12
Медиана медиан	2889 [1438–6687]	2769 [1361–7877]	–4
Итого			
Общее число всех посещений	858 757	1 051 871	22%
Медиана медиан	1654 [582–3740]	1728 [602–3810]	4%*
Медиана медиан ПП ВОЗ ОЛС	2037 [1003–3740]	2850 [1272–5518]	40%*

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Ме [25–75%]); *страницы Википедии, получившие статистически значимый прирост числа посещений ($p < 0,05$); ПП ВОЗ ОЛС — Примерный перечень основных лекарств Всемирной организации здравоохранения.

Мы не отметили увеличения востребованности статей Википедии по следующим лекарственным средствам: ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, парацетамол, кетопрофен, метформин, ситаглиптин, амитриптилин, топи-

рамат, лидокаин, тимолол, феназон, акарбоза, глимеирид, росиглитазон, эксенатид, дигидроэрготамин, суматриптан.

После редактирования страниц Википедии с использованием доказательств Кокрейн по

Таблица 3. Число посещений страниц русскоязычной Википедии по лекарственным средствам из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов до и после редактирования статей Википедии с использованием доказательств из Кокрейновских систематических обзоров (2018–2019): группа вмешательства

Наименование лекарственного средства	Число ссылок Кокрейн на статью	Изменение текста, % исходного объёма	Число посещений соответствующей статьи Википедии за 2018 г., Ме [min–max]	Число посещений соответствующей статьи Википедии за 2019 г., Ме [min–max]	Прирост, %
Нестероидные противовоспалительные средства					
1. Ацетилсалициловая кислота	3	2,72	54 001 [50 924–57 124]	54 606 [48 716–60 868]	1
2. Ибупрофен	5	1,02	47 907 [36 004–53 792]	38 568 [33 750–42 656]	–20
3. Парацетамол	21	1,41	37 332 [30 168–44 510]	45 136 [36 506–48 775]	21
4. Диклофенак	1	0,91	16 826 [14 747–18 533]	22 533 [16 077–23 319]	34*
5. Кетопрофен	5	2,88	6164 [5478–6860]	4887 [4663–5502]	–21
6. Кеторолак	4	3,36	6771 [6510–6852]	9197 [7407–9708]	36*
Общая сумма всех посещений	—	—	2 236 242	2 391 410	7
Медиана медиан	—	—	27 079 [6619–49 430]	30 551 [8119–47 503]	13
Средства для лечения сахарного диабета					
1. Метформин	2	0,42	15 577 [13 486–17 332]	16 891 [14 912–19 076]	8
2. Гликлазид	0	5,56	571 [509–613]	801 [677–1007]	40*
3. Ситаглиптин	0	2,38	591 [548–653]	618 [548–899]	5
Общая сумма всех посещений	—	—	229 095	270 348	18
Медиана медиан	—	—	591 [571–15577]	801 [618–16 891]	35
Средства для лечения и профилактики мигрени					
1. Вальпроевая кислота	5	0,63	4630 [4269–4942]	5150 [4874–6148]	11*
2. Амитриптилин	2	0,35	18 080 [13 218–21 090]	16 346 [14 590–22 054]	–10
3. Топирамат	7	3,23	1321 [1273–1412]	1427 [1342–1750]	8
4. Метопролол	0	3,08	1659 [1584–1848]	3115 [2092–3922]	88*
5. Метоклопрамид	0	1,3	3493 [3323–3587]	5528 [4889–5925]	58*
6. Лидокаин	12	0,92	15 075 [14 056–18 008]	13 255 [13 116–16 880]	–16
7. Тимолол	1	1,52	541 [482–550]	656 [599–805]	21
8. Пропранолол	0	0,96	4614 [4222–5023]	5873 [5202–7468]	27*
Общая сумма всех посещений	—	—	662 841	807 034	22
Медиана медиан	—	—	4054 [1405–12936]	5339 [1849–11409]	31
Итого					
Общая сумма всех посещений	—	—	3 128 178	3 468 792	10
Медиана медиан	—	—	6164 [1490–17 453]	5873 [2271–19 712]	–5
Медиана медиан ПП ВОЗ ОЛС	—	—	4630 [2364–27 706]	7041 [4132–27 729]	52

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Ме [25–75%]); *страницы Википедии, получившие статистически значимый прирост числа посещений ($p < 0,05$); ПП ВОЗ ОЛС — Примерный перечень основных лекарств Всемирной организации здравоохранения.

Таблица 4. Число посещений страниц русскоязычной Википедии по лекарственным средствам, не входящим в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, до и после редактирования статей Википедии с использованием доказательств из Кокрейнских систематических обзоров (2018–2019): группа вмешательства

Наименование лекарственного средства	Число ссылок Кокрейн на статью	Изменение текста, % исходного	Число посещений соответствующей статьи Википедии за 2018 г., Ме [min-max]	Число посещений соответствующей статьи Википедии за 2019 г., Ме [min-max]	Прирост, %
Нестероидные противовоспалительные средства					
1. Нимесулид	0	0,55	9660 [9039–10 988]	15 724 [15 029–18 229]	63*
2. Напроксен	4	2,63	3319 [3185–3523]	3688 [3529–4382]	11*
3. Индометацин	3	2,86	3070 [2850–3320]	7041 [4452–8912]	129*
4. Целекоксиб	3	3,7	1751 [1594–1783]	2217 [1831–2705]	27*
5. Мелоксикам	1	2,67	3854 [3645–4342]	9287 [6010–10201]	141*
6. Метамизол натрия	1	1,06	12 299 [11 883–13 088]	13 491 [12 091–14 178]	10*
7. Феназон	0	2,13	1670 [1364–1768]	1743 [1495–1851]	4
8. Дифлунисал	1	10,0	57 [55–59]	82 [61–88]	44*
Общая сумма всех посещений	—	—	469 893	760 435*	61*
Медиана медиан	—	—	3194 [1690–8208]	5364 [1861–12 440]	67
Средства для лечения сахарного диабета					
1. Акарбоза	0	1,75%	649 [570–713]	602 [532–649]	–7
2. Вилдаглиптин	0	1,92%	295 [281–337]	495 [444–795]	68*
3. Глимепирид	0	3,12%	572 [556–607]	569 [511–674]	–1
4. Пиоглитазон	1	8,33%	263 [243–281]	340 [321–444]	29*
5. Росиглитазон	1	2,13%	183 [172–209]	182 [170–239]	–1
6. Эксенатид	0	1,06%	339 [237–368]	281 [265–391]	–17
Общая сумма всех посещений	—	—	30 282	36 419	20
Медиана медиан	—	—	317 [243–591]	417 [256–577]	31
Средства для лечения и профилактики мигрени					
1. Венлафаксин	1	0,58	4558 [4310–4771]	5475 [4803–6393]	20*
2. Дигидроэрготамин	0	3,12	327 [265–346]	323 [276–385]	–1
3. Эрготамин	0	1,85	1046 [979–1130]	1174 [1128–1463]	12*
4. Суматриптан	6	1,41	2718 [2554–2738]	3048 [2340–3289]	12
5. Габапентин	7	1,41	5291 [4867–5701]	8322 [6597–8927]	57*
Общая сумма всех посещений	—	—	181 885	251 068	38
Медиана медиан	—	—	2718 [686–4924]	3048 [1128–6898]	12
Итого					
Общая сумма всех посещений	—	—	682 060	1 047 922	54
Медиана медиан	—	—	1670 [327–3854]	1743 [340–7041]	4*
Медиана медиан ПП ВОЗ ОЛС	—	—	1670 [339–5291]	1743 [495–8322]	4*

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Ме [25–75%]); *страницы Википедии, получившие статистически значимый прирост числа посещений ($p < 0,05$); ПП ВОЗ ОЛС — Примерный перечень основных лекарств Всемирной организации здравоохранения.

Таблица 5. Итоговые цифры по числу посещений страниц русскоязычной Википедии (2018–2019)

Группы сравнения	Средние показатели числа посещений отобранных статей Википедии за 2018 г., Ме [25–75%]	Средние показатели числа посещений отобранных статей Википедии за 2019 г., Ме [25–75%]	Прирост, %
Контрольная группа целиком, n=36	2477 [1327–6586]	3439 [1517–8422]	39*
Группа вмешательства целиком, n=36	3195 [577–8937]	4288 [628–12263]	34*
Контрольная группа, ЖНВЛП, n=17	3732 [2162–7419]	5518 [3439–11002]	48*
Группа вмешательства, ЖНВЛП, n=17	6164 [1490–17453]	5873 [2271–19712]	–5
Контрольная группа, не ЖНВЛП, n=19	1654 [582–3740]	1728 [602–3810]	4*
Группа вмешательства, не ЖНВЛП, n=19	1670 [327–3854]	1743 [340–7041]	4*
Контрольная группа ПП ВОЗ ОЛС, n=13	3983 [2252–8454]	5967 [3440–13351]	50*
Группа вмешательства ПП ВОЗ ОЛС, n=13	4630 [2364–27706]	7041 [4132–27729]	52
Контрольная группа не ПП ВОЗ ОЛС, n=23	2037 [1003–3740]	2850 [1272–5518]	40*
Группа вмешательства не ПП ВОЗ ОЛС, n=23	1670 [339–5291]	1743 [495–8322]	4*
Контрольная группа, реклама есть, n=6	4333 [2738–8720]	6578 [3234–10605]	52
Группа вмешательства, реклама есть, n=4	42 620 [14 411–52 477]	41 852 [16 540–52 239]	–2
Контрольная группа, рекламы нет, n=30	2162 [1236–6630]	3041 [1275–8212]	41*
Группа вмешательства, рекламы нет, n=32	2235 [571–5126]	3082 [606–8002]	38*
Контрольная группа целиком, n=36	2477 [1327–6586]	3439 [1517–8422]	39*
Группа вмешательства, 3 и более ссылок Кокрейн, n=13	5291 [2894–26519]	7041 [3368–25911]	33
Группа вмешательства, <3 ссылок Кокрейн, n=23	1046 [339–4614]	1174 [495–9287]	12*
Группа вмешательства, изменения 1% и более, n=28	1665 [549–4932]	1980 [577–8002]	19*
Группа вмешательства, изменения <1%, n=8	12619 [4618–16546]	14489 [5575–1675]	15

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Ме [25–75%]); ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; *страницы Википедии, получившие статистически значимый прирост числа посещений ($p < 0,05$); ПП ВОЗ ОЛС — Примерный перечень основных лекарств Всемирной организации здравоохранения.

сравнению с исходным уровнем общее число просмотров статей Википедии по НПВС увеличилось на 16% по общему числу просмотров (TRV 2 706 135 в 2018 г. и 3 151 845 в 2019 г.) и на 43% по показателям медиан (медиана медиан 6467,5 в 2018 г. и 9242 в 2019 г.), по противомигренозным лекарствам — на 18% по общему числу просмотров (TRV 844 726 в 2018 г. и 1 058 102 в 2019 г.) и на 47% по показателям медиан (медиана медиан 3493 в 2018 г. и 5150 в 2019 г.), по гипогликемическим (антидиабетическим) лекарствам — на 18% по общему числу просмотров (TRV 259 377 в 2018 г. и 306 767 в 2019 г.) без прироста по показателям медиан (медиана медиан 571 в 2018 г. и 569 в 2019 г.).

При анализе средних показателей выявлено, что после редактирования число просмотров статей Википедии по НПВС (не включённым в ПЖНВЛП) увеличилось в целом на 61%.

Статистически значимые различия по увеличению числа просмотров были получены по статьям Википедии по напроксену, индометацину, цефекоксибу, нимесулиду, мелоксикаму и метамизолу натрия. Наиболее высоким был прирост просмотров страниц по индометацину (на 129%) и мелоксикаму (на 141%). Из НПВС, входящих в ПЖНВЛП, произошло увеличение просмотров статей по диклофенаку и кеторолаку.

Таким образом, были различия в показателях посещений страниц Википедии по лекарствам из ПЖНВЛП и лекарствам не из ПЖНВЛП, а также лекарствам из Модельного списка основных лекарств ВОЗ и лекарствам вне этого списка. Кроме того, мы обнаружили различия в интересе (по числу посещений) к статьям о лекарствах в Википедии в целом в зависимости от принадлежности лекарственного средства как к Модельному списку

основных лекарственных средств ВОЗ, так и к ЖНВЛП с большим общим числом посещений статей о лекарствах, включённых в эти перечни. Что касается сезонных изменений в статистике просмотров статей/страниц о лекарствах в Википедии, пики посещаемости статей по НПВС приходились на осенне-зимние периоды, что могло быть связано с сезонностью ряда заболеваний.

Усовершенствования статей Википедии введением сведений из Кокрейновских систематических обзоров повысило востребованность статей по гипогликемизирующим (противодиабетическим) средствам: гликлазид, вилдаглиптин и пиоглитазон. Два последних лекарства в 2018 и 2019 г. не входили в ПЖНВЛП. Вилдаглиптин в 2020 г. вошёл в ПЖНВЛП [49].

«Кокреинизация» содержания статей Википедии по лекарственным средствам, применяемым для лечения мигрени, — венлафаксину, эрготамину, габапентину (все три не включены в ПЖНВЛП), вальпроовой кислоте, метопрололу, пропранололу, метоклопрамиду, — привела к увеличению числа их просмотров.

Сравнение числа просмотров страниц Википедии по лекарственным средствам контрольной группы показало, что и в контрольной группе произошло увеличение числа их просмотров. На 94% увеличилось количество просмотров страниц по сердечно-сосудистым лекарственным средствам из ПЖНВЛП: лозартану, бисопрололу, амлодипину, индапамиду, пентоксифиллину, клонидину (p -value 0,000). Среди статей по лекарствам, влияющим на сердечно-сосудистую систему, произошло увеличение доли посещений на 59% за счёт статей по хинидину и розувастатину.

По статьям по желудочно-кишечным средствам доля просмотров увеличилась на 31% за счёт статей по алгелдрату + магнезия гидроксиду, панкреатину, ранитидину, лоперамиду.

Также зарегистрировано увеличение числа просмотров статей Википедии по таким дерматологическим средствам, как мометазон, пантотеновая кислота и декспантенол.

Сравнение количества просмотров статей/страниц Википедии по лекарствам группы вмешательства и контрольной группы показало, что в целом произошло равнозначное увеличение доли просмотров статей как группы вмешательства (на 34%), так и контрольной группы (на 39%). Возможно, это обусловлено ограничениями этого исследования, связанными с большим количеством возможных вмешивающихся факторов и сложностью создания адекватной контрольной группы с учётом этих факторов.

Этими вмешивающимися факторами могут быть структура заболеваемости населения, реклама лекарственных средств, а также стоимость лекарств.

Статистика по болезням в России показывает, что людям интересно лечение актуальных болезней, таких как болезни сердечно-сосудистой, нервной системы и органов чувств, желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также состояний, связанных с травмами, отравлениями и некоторыми другими последствиями воздействия внешних причин [50]. В большинстве случаев пациенты следуют рекомендации врача при покупке лекарства. Потребители более самостоятельны при выборе лекарств от головной боли и в большей мере полагаются на врача при лечении боли в суставах и спине, аллергии и кожных заболеваниях.

Прежде чем начать лечение, пациент, вероятно, тщательно изучает информацию о препарате. Важную роль в принятии решения о покупке лекарств играет интернет. Согласно широкомасштабному анализу IPG Mediabrands «DNA Health connections», в России пациенты придерживаются преимущественно предписаний врача. Однако до начала лечения 84% наших соотечественников тщательно изучают информацию в интернете о препарате, выписанном врачом, и отзывы потребителей в сети интернет имеют большое значение для принятия решения о покупке. [51].

Исследователи в области рационального применения лекарственных средств отмечают, что сегодня во всём мире их реклама представляет собой инструмент их продвижения, а не информирования [52]. С целью завоевания фармацевтического рынка компании в первую очередь нарушают этические принципы рекламирования лекарственных препаратов [53]. Искажённая информация, основанная на некачественных клинических исследованиях, или при отсутствии таких исследований может привести к нерациональному применению, например, хинидина [54]. Таким образом, список препаратов, у которых увеличилось количество просмотров страниц Википедии, возможно, демонстрирует нам те препараты, которые чаще назначали специалисты здравоохранения в этот период времени.

Для оценки предполагаемого влияния добавления ссылок на русскоязычные переводы резюме Кокрейновских обзоров в статьи русскоязычной Википедии по лекарствам на востребованность русскоязычных переводов резюме Кокрейновских обзоров, опубликован-

ных на сайте cochrane.org, мы изучили отчёты и регулярную статистику Кокрейн (доступные за 2018–2019 гг.) по количеству просмотров русскоязычного контента сайта cochrane.org.

Согласно отчётам и аналитике Кокрейн, доступ к сайту cochrane.org (число просмотров страниц) в значительной степени обусловлен языками, на которые переводят доказательства Кокрейн. Анализ отчётов Кокрейн показал, что по сравнению с 2018 г. в 2019 г. произошёл значительный рост количества просмотров страниц русскоязычного контента сайта cochrane.org как в целом (в 9 раз, 1 002 738 просмотров в 2018 г. и 9 782 192 в 2019 г.), так и с русскоязычных браузеров (в 11 раз, 579 421 в 2018 г. и 6 393 549 в 2019 г.). На основании этих данных можно предположить, что «Кокреинизация» статей русскоязычной Википедии по лекарствам внесла свой вклад в увеличение востребованности и использования русскоязычных переводов резюме Кокрейновских обзоров, опубликованных на сайте cochrane.org. Однако для подтверждения и более детального анализа нужны данные по доступу к русскоязычному контенту сайта cochrane.org по ссылкам со страниц русскоязычной Википедии, что мы планируем использовать в будущем.

Ограничения исследования. У этого исследования есть ряд ограничений, которые требуют, чтобы к этим результатам, какими бы убедительными они ни казались, относились с осторожностью. Это одно из первых исследований по размещению доказательств Кокрейн на страницах Википедии. Открытое редактирование страниц Википедии — как страниц вмешательства, так и страниц контроля — сообществом Википедии служило минимизации различий между группами. Было невозможно определить, знакомилась ли пользователи только с частью или с полным текстом статьи о доказательствах из Кокрейновских систематических обзоров и была ли эта информация полезна для читателя или пользователя.

Данные по количеству просмотров свидетельствуют только о том, что страница была просмотрена. Существует мнение, что слабые места в статьях Википедии возникают, когда противостоящие фракции редактируют статьи так, чтобы отразить их собственное мнение [55], что, очевидно, является общим ограничением по исследованию статей Википедии в принципе, учитывая специфику размещения, редактирования и одобрения содержащейся информации.

Мы планируем расширить включение знаний Кокрейн в лекарственные статьи Википедии

и надеемся, что Инициативы Кокрейн Россия в русскоязычной Википедии улучшат качество русскоязычной Википедии и использование лекарств, что мы планируем изучать в будущем.

ВЫВОДЫ

1. Совершенствование лекарственных статей Википедии введением сведений из Кокрейновских систематических обзоров и ссылками на них и переводы их резюме на русский язык сопровождалось повышением их востребованности по числу просмотров статей с приростом на 34% от 2018 к 2019 гг. (общее число посещения страниц 3 810 238 в 2018 г. и 4 516 714 в 2019 г.; медиана медиан 3195 в 2018 г. и 4288 в 2019 г.). При отсутствии нашего вмешательства наблюдали аналогичное увеличение количества просмотров статей контрольной группы лекарственных средств (без вмешательства) с приростом от 2018 к 2019 гг. 39% (общее число посещения страниц 2 030 780 в 2018 г. и 2 812 727 в 2019 г.; медиана медиан 2477 в 2018 г. и 3439 в 2019 г.).

2. После редактирования страниц Википедии с использованием доказательств Кокрейн по сравнению с исходным уровнем общее количество просмотров статей Википедии по нестероидным противовоспалительным средствам увеличилось на 16% (общее число посещения страниц 2 706 135 в 2018 г. и 3 151 845 в 2019 г.; медиана медиан 6467,5 в 2018 г. и 9242 в 2019 г.), по противомигренозным лекарствам — на 18% (общее число посещения страниц 844 726 в 2018 г. и 1 058 102 в 2019 г.; медиана медиан 3493 в 2018 г. и 5150 в 2019 г.), по гипогликемическим (антидиабетическим) лекарствам — на 18% (общее число посещения страниц 259 377 в 2018 г. и 306 767 в 2019 г.; медиана медиан 571 в 2018 г. и 569 в 2019 г.).

3. Количество просмотров статей Википедии по отобранному лекарственным средствам, как усовершенствованным с использованием доказательств Кокрейн, так и не редактированным нами, зависело от их принадлежности к Российскому Перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и Модельному списку основных лекарств Всемирной организации здравоохранения с большим общим числом посещений статей о лекарствах, включённых в эти перечни.

4. Роль вмешивающихся факторов, таких как продвижение лекарств, специфика создания и редактирования статей Википедии, обосновывает целесообразность разработки методологии изучения полезности усовершенствования статей Википедии, отличной от традиционного представления о сравнении группы вмешатель-

ства с контрольной при понимании, что строгой контрольной группы быть не может.

5. Необходимы дальнейшее включение знаний Кокрейн в лекарственные статьи Википедии для улучшения качества русскоязычной Википедии и использования лекарств и дальнейшие исследования в этой новой области.

Участие авторов. А.С.П. — проведение исследования, редактирование статей Википедии, перевод на русский язык резюме Кокрейновских систематических обзоров, сбор и анализ данных, первоначальная версия рукописи; Э.Г.А. — обсуждение концепции проекта, перевод и редактирование резюме Кокрейновских систематических обзоров на русском языке, валидация данных и написание рукописи; Е.В.Ю. — редактирование переводов на русский язык резюме Кокрейновских систематических обзоров, редактирование рукописи; Л.Е.З. — концепция работы, администрирование и руководство проектом, анализ и валидация данных, написание и редактирование рукописи, формулирование выводов. **Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем благодарность за вклад в обсуждение результатов исследования и проекта в целом участникам Клуба журналов Кокрейн Россия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cochrane: About us*. Cochrane.org. <https://www.cochrane.org/about-us> (access date: 25.02.2020).
2. Cochrane. *Cochrane and Wikipedia: working together to improve access to health evidence*. Cochrane.org. <https://www.cochrane.org/news/cochrane-and-wikipedia-working-together-improve-access-health-evidence> (access date: 10.03.2020).
3. Fenley S. Navigation and visualisation tools usage in large internet and multimedia resources. In: *Practical applications of intelligent systems*. Berlin, Heidelberg: Springer. 2011; 97–104. DOI: 10.1007/978-3-642-25658-5_12.
4. Gavali M.Y., Khismatrao D.S., Gavali Y.V., Patil K.B. Smartphone, the new learning aid amongst medical students. *J. Clin. Diagn. Res.: JCDR*. 2017; 11 (5): JC05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/20948.9826.
5. Lee K., Hoti K., Hughes J.D., Emmerton L. Dr Google is here to stay but health care professionals are still valued: an analysis of health care consumers' internet navigation support preferences. *J. Med. Intern. Res.* 2017; 19 (6): e210. DOI: 10.2196/jmir.7489.
6. Sandars J. Technology and the delivery of the curriculum of the future: opportunities and challenges. *Med. Teacher*. 2012; 34 (7): 534–538. DOI: 10.3109/0142159X.2012.671560.
7. Del Fiol G., Workman T.E., Gorman P.N. Clinical questions raised by clinicians at the point of care: a systematic review. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174 (5): 710–718. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.368.
8. Ahamad A., Wallner P., Salenius S., Ross R., Fernandez E. Information needs expressed during patient-oriented oncology consultations: quantity, variation, and barriers. *J. Cancer Education*. 2019; 34 (3): 488–497. DOI: 10.1007/s13187-018-1329-5.
9. Lim B.T., Butow P., Mills J., Miller A., Goldstein D. Information needs of the Chinese community affected by cancer: A systematic review. *Psycho-oncology*. 2017; 26 (10): 1433–1443. DOI: 10.1002/pon.4347.
10. Sullivan S. Google now handles at least 2 trillion searches per year. *Search Engine Land* 24. <https://searchengineland.com/google-now-handles-2-999-trillion-searches-per-year-250247> (access date: 27.02.2020).
11. Ramaswami P. A remedy for your health-related questions: health info in the knowledge graph. *Google Official Blog*. <https://blog.google/products/search/health-info-knowledge-graph> (access date: 15.03.2020).
12. Richards L. Why Wikipedia is still visible across Google's SERPs in 2018. *Search Engine Watch*. <https://www.searchenginewatch.com/2018/11/13/why-wikipedia-is-still-visible-across-googles-serps-in-2018> (access date: 21.10.2020).
13. Laurent M.R., Vickers T.J. Seeking health information online: does Wikipedia matter? *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2009; 16 (4): 471–479. DOI: 10.1197/jamia.M3059.
14. *Wikipedia: About*. *Wikipedia.org*. <https://en.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:About> (access date: 13.03.2020).
15. *The top sites on the web*. *Alexa*. <http://www.alexa.com/topsites> (access date: 15.04.2020).
16. Heilman J.M., Kemmann E., Bonert M., Chatterjee A., Ragar B., Beards G.M., Iberri D.J., Harvey M., Thomas B., Stomp W., Martone M.F. Wikipedia: a key tool for global public health promotion. *J. Med. Intern. Res.* 2011; 13 (1): e14. DOI: 10.2196/jmir.1589.
17. Masukume G., Kipersztok L., Das D., Shafee T., Laurent M.R., Heilman J.M. Medical journals and Wikipedia: a global health matter. *Lancet Global Health*. 2016; 4 (11): e791. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30254-6.
18. Shafee T., Masukume G., Kipersztok L., Das D., Häggström M., Heilman J. Evolution of Wikipedia's medical content: past, present and future. *J. Epidemiol. Comm. Health*. 2017; 71 (11): 1122–1129. DOI: 10.1136/jech-2016-208601.
19. Allahwala U.K., Nadkarni A., Sebaratnam D.F. Wikipedia use amongst medical students — new insights into the digital revolution. *Med. Teacher*. 2013; 35 (4): 337. DOI: 10.3109/0142159X.2012.737064.
20. Kingsley K., Galbraith G.M., Herring M., Stowers E., Stewart T., Kingsley K.V. Why not just Google it? An assessment of information literacy skills in a biomedical science curriculum. *BMC Med. Education*. 2011; 11 (1): 1–8. DOI: 10.1186/1472-6920-11-17.
21. Azzam A., Bresler D., Leon A., Maggio L., Whitaker E., Heilman J., Orlovitz J., Swisher V., Rasberry L., Otoide K., Trotter F. Why medical schools should embrace Wikipedia: final-year medical student contributions to Wikipedia articles for academic credit at one school. *Acad. Med.* 2017; 92 (2): 194. DOI: 10.1097/ACM.0000000000001381.
22. Purdy E., Thoma B., Bednarczyk J., Migneault D., Sherbino J. The use of free online educational resources by Canadian emergency medicine residents and program directors. *Canadian J. Emerg. Med.* 2015; 17 (2): 101–106. DOI: 10.1017/cem.2014.73.
23. Apollonio D.E., Broyde K., Azzam A., De Guia M., Heilman J., Brock T. Pharmacy students can improve

access to quality medicines information by editing Wikipedia articles. *BMC Med. Education*. 2018; 18 (1): 1–8. DOI: 10.1186/s12909-018-1375-z.

24. Haigh C.A. Wikipedia as an evidence source for nursing and healthcare students. *Nurse Education Today*. 2011; 31 (2): 135–139. DOI: 10.1016/j.nedt.2010.05.004.

25. Meek J. Is Wikipedia suitable as a learning resource for nursing and healthcare students? *HIV Nurs*. 2016; 16: 65–66.

26. Heilman J.M., West A.G. Wikipedia and medicine: quantifying readership, editors, and the significance of natural language. *J. Med. Intern. Res*. 2015; 17 (3): e62. DOI: 10.2196/jmir.4069.

27. Egle J.P., Smeenge D.M., Kassem K.M., Mittal V.K. The Internet School of Medicine: use of electronic resources by medical trainees and the reliability of those resources. *J. Surg. Education*. 2015; 72 (2): 316–320. DOI: 10.1016/j.jsurg.2014.08.005.

28. Metcalfe D., Powell J. Should doctors spurn Wikipedia? *J. Royal Soc. Med*. 2011; 104 (12): 488–489. DOI: 10.1258/jrsm.2011.110227.

29. Jemielniak D. *Common knowledge? An ethnography of Wikipedia*. Stanford University Press. 2014; 312 p. DOI: 10.11126/stanford/9780804789448.001.0001.

30. Shachaf P. The paradox of expertise: is the Wikipedia Reference Desk as good as your library? *J. of Documentation*. 2009; 65 (6): 977–996. DOI: 10.1108/00220410910998951.

31. Frambach J.M., Driessen E.W., Chan L.C., van der Vleuten C.P. Rethinking the globalisation of problem-based learning: how culture challenges self-directed learning. *Med. Education*. 2012; 46 (8): 738–747. DOI: 10.1111/j.1365-2923.2012.04290.x.

32. Callis K.L., Christ L.R., Resasco J., Armitage D.W., Ash J.D., Caughlin T.T., Clemmensen S.F., Copeland S.M., Fullman T.J., Lynch R.L., Olson C. Improving Wikipedia: educational opportunity and professional responsibility. *Trends in Ecology & Evolution*. 2009; 24 (4): 177–179. DOI: 10.1016/j.tree.2009.01.003.

33. Bonfill X., Iberoamericano C.C. The Cochrane Collaboration turns 20. *Med. Clin*. 2014; 143 (5): 210–215. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.02.003.

34. Franco J.V., Arancibia M., Simancas-Racines D., Madrid E. Syntheses of biomedical information: narrative reviews, systematic reviews and emerging formats. *Medwave*. 2018; 18 (07): e7354. DOI: 10.5867/medwave.2018.07.7354.

35. Cochrane Library. *About the Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/about-cdsr> (access date: 23.07.2020).

36. Chapman S. *What are Cochrane reviews?* Cochrane UK. <http://www.evidentlycochrane.net/what-are-cochrane-reviews/> (access date: 07.06.2020).

37. Wikipedia. “Foundations” white paper. Wikimedia. *Meta-wiki*. <https://meta.wikimedia.org/wiki/Research:2030> (access date: 20.08.2020).

38. Wikipedia. “Knowledge integrity” white paper. Wikimedia. *Meta-wiki*. <https://meta.wikimedia.org/wiki/Research:2030> (access date: 20.08.2019).

39. Wikipedia. “Knowledge gaps” white paper. Wikimedia. *Meta-wiki*. <https://meta.wikimedia.org/wiki/Research:2030> (access date: 20.08.2020).

40. Jemielniak D., Masukume G., Wilamowski M. The most influential medical journals according to Wikipedia: quantitative analysis. *J. Med. Intern. Res*. 2019; 21 (1): e11429. DOI: 10.2196/11429.

41. Yang J., Ward J., Gharavi E., Dawson J., Alvarado R. Bi-directional relevance matching between medi-

cal corpora. In: *2019 Systems and Information Engineering Design Symposium (SIEDS)*. IEEE. 2019; 1–6. DOI: 10.1109/SIEDS.2019.8735639.

42. Joorabchi A., Doherty C., Dawson J. “WP2Cochrane”, a tool linking Wikipedia to the Cochrane Library: Results of a bibliometric analysis evaluating article quality and importance. *Health Inform. J*. 2020; 26 (3): 1881–1897. DOI: 10.1177/1460458219892711.

43. Cochrane community. *Strategy to 2020*. <https://community.cochrane.org/organizational-info/resources/strategy-2020> (access date: 26.08.2020).

44. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год. Распоряжение правительства РФ от 10 декабря 2018 г. №2738-р. <http://docs.cntd.ru/document/551876844> (дата обращения: 21.05.2020). [The Order of the Government of the RF No. 2738-r, issued at December 10 2018 “List of vital and essential medicines for medical use for 2019”. <http://docs.cntd.ru/document/551876844> (access date: 21.05.2020). (In Russ.)]

45. World Health Organization. *World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019*. Geneva: World Health Organization. 2019; 60 p.

46. Фармацевтический рынок России. Октябрь 2018. ДСМ групп. <https://dsm.ru/upload/iblock/cda/cdaaff008612b2ae0fb4d02121da0f6e5.pdf> (дата обращения: 24.05.2020). [Pharmaceutical market of Russia. October 2018. DSM групп. <https://dsm.ru/upload/iblock/cda/cdaaff008612b2ae0fb4d02121da0f6e5.pdf> (access date: 24.05.2020). (In Russ.)]

47. Большой справочник лекарственных средств. Под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепахина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011; 3344 с. [Bol'shoy spravochnik lekarstvennykh sredstv. (A large reference book of medicines.) Ed. by L.E. Ziganshina, V.K. Lepakhin, V.I. Petrov, R.U. Khabriev. M.: GEOTAR-Media. 2012; 3344 p. (In Russ.)]

48. Wikipedia Pageviews analysis. *Wikipedia Pageviews*. www.tools.wmflabs.org/pageviews (access date: 12.02.2019).

49. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год. Распоряжение правительства РФ от 12 октября 2019 г. №2406-р. <http://docs.cntd.ru/document/551876844> (дата обращения: 22.05.2020). [Order of the Government of the RF No. 2406-r, issued at October 12 2019 “List of vital and essential medicines for medical use for 2020”. <http://docs.cntd.ru/document/551876844> (access date: 22.05.2020). (In Russ.)]

50. *Здравоохранение в России 2019*. Статистический сборник. Под ред. И.Н. Шаповала, С.Ю. Никитиной, Л.И. Агеевой. М.: Росстат. 2019; 170 с. [Zdravookhranenie v Rossii 2019. Statisticheskiy sbornik. (Healthcare in Russia 2019. Statistical compilation.) Ed. by I.N. Shapoval, S.Y. Nikitina, L.I. Ageeva. M.: Rosstat. 2019; 170 p. (In Russ.)]

51. Исследование: тренды российского фармацевтического рынка. *Adindex.ru*. <https://adindex.ru/news/researches/2018/08/7/173269.phtml> (дата обращения: 24.02.2020). [Research: trends in the Russian pharmaceutical market. *Adindex.ru*. <https://dsm.ru/upload/iblock/cda/cdaaff008612b2ae0fb4d02121da0f6e5.pdf> (access date: 24.02.2020). (In Russ.)]

52. Зиганшина Л.Е., Ниязов Р.Р. Неэтичное продвижение лекарств фармацевтической индустрией — основной барьер к их рациональному использованию. *Казанский мед. ж.* 2013; 94 (2): 240–244. [Ziganshina L.E.,

Niyazov R.R. Unethical drug promotion by pharmaceutical industry as the main barrier to the rational use of medicines. *Kazan Medical Journal*. 2013; 94 (2): 240–244. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ1596.

53. Othman N., Vitry A.I., Roughead E.E. Medicines information in medical journal advertising in Australia, Malaysia and the United States: A comparative cross-sectional study. *Southern Med. Rev.* 2010; 3 (1): 11–18. PMID: 23093878.

54. Инструкция по применению лекарственных средств для специалистов. Согласовано МЗ Рес-

публики Беларусь, приказ от 10.12.2012, №1444. Видаль — справочник лекарственных средств. https://www.vidal.by/poisk_preparatov/airtal.html (дата обращения: 19.05.2020). [*Instructions for the use of the medicinal product for specialists*. Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus, order of December 10, 2012, No. 1444. Vidal — a reference book of medicines. https://www.vidal.by/poisk_preparatov/airtal.html (access date: 19.05.2020). (In Russ.)]

55. Giles J. Internet encyclopaedias go head to head. *Nature*. 2005; 438: 900–901. DOI: 10.1038/438900a.

Анализ микроциркуляторных нарушений у мужчин с опытом работы в ночное время более 10 лет

Игорь Андреевич Грибанов*, Елена Григорьевна Зарубина

Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Россия

Реферат

Цель. Изучение характера и степени влияния длительного нарушения фаз сна и бодрствования (работа в ночное время свыше 10 лет) на особенности микрокровотока у мужчин.

Методы. 34 пациентам мужского пола со средним возрастом $40,3 \pm 0,9$ года и опытом работы в ночное время более 10 лет выполнены лазерная доплеровская флоуметрия и спектрофотометрия, оптическая тканевая оксиметрия, лазерно-флюоресцентная спектроскопия для оценки эффективности микроциркуляции. В качестве контроля выступили 25 мужчин со средним возрастом $40,2 \pm 1,2$ года без опыта работы в ночное время. Микроциркуляцию исследовали на лазерном диагностическом комплексе ЛАКК-М (ЛАЗМА, РФ). Измерение проводили на коже ладонной поверхности концевой фаланги II пальца кисти. В автоматическом режиме анализировали следующие показатели: среднее значение перфузии, индекс удельного потребления кислорода в ткани, сатурация капиллярной крови, относительный объём фракции эритроцитов, сатурация артериальной крови, индекс перфузионной сатурации кислорода в микрокровоходе, эффективность кислородного обмена и флюоресцентный показатель потребления кислорода. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты. У пациентов, работающих в ночное время свыше 10 лет, выявлено снижение эффективности микрокровотока. Индекс удельного потребления кислорода в ткани был ниже, чем у здоровых добровольцев, на 34,1% ($p=0,000255$), а индекс эффективности кислородного обмена — на 56,3% ($p<0,001$). Длительная работа в ночное время (свыше 10 лет) может приводить к нарушениям параметров микроциркуляции и необратимому снижению эффективности кислородного обмена по сравнению с группой контроля в среднем на 56,3% ($18,0 \pm 0,5$ для группы с опытом работы в ночное время, $41,2 \pm 0,6$ для группы здоровых добровольцев, $p<0,001$), индекса удельного потребления кислорода в ткани в среднем на 34,1% ($1,53 \pm 0,03$ для группы с опытом работы в ночное время, $2,32 \pm 0,2$ для группы здоровых добровольцев, $p=0,000255$) на фоне увеличения индекса перфузионной сатурации кислорода в микрокровоходе в 2 раза по сравнению с группой контроля ($6,2 \pm 0,05$ для группы с опытом работы в ночное время, $3,67 \pm 0,09$ для группы здоровых добровольцев, $p<0,001$), что сопровождается повышением сатурации смешанной (и венозной) крови.

Вывод. Характер выявленных нарушений микроциркуляторных параметров на фоне длительной работы в ночное время позволяет предполагать их значимость в генезе развития заболеваний, которые в настоящее время относят к так называемой группе «болезней цивилизации».

Ключевые слова: микроциркуляция, кислородный обмен, работа в ночное время.

Для цитирования: Грибанов И.А., Зарубина Е.Г. Анализ микроциркуляторных нарушений у мужчин с опытом работы в ночное время более 10 лет. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 474–478. DOI: 10.17816/KMJ2021-474.

Analysis of microcirculatory disorders in men with more than 10 years' experience on night work

I.A. Gribanov, E.G. Zarubina

Reaviz Medical University, Samara, Russia

Abstract

Aim. To study the nature and extent of the effects of long-term sleep and wake phase disorders (working at night for more than 10 years) on the characteristics of microcirculation in men.

Methods. Laser Doppler flowmetry and spectrophotometry, optical tissue oximetry, and laser-induced fluorescence spectroscopy were performed in 34 male patients with a mean age of 40.3 ± 0.9 years and more than 10 years' experience of night work to assess the effectiveness of microcirculation. 25 men with a mean age of 40.2 ± 1.2 without

night work experience were used as a control group. Microcirculation was studied on the laser diagnostic complex LAKK-M (LAZMA, Russian Federation). The measurement was carried out on the skin of the palmar surface of the terminal phalanx of the second finger of the hand. The following indicators were analyzed in automatic mode: the mean perfusion value, the index of specific oxygen consumption in the tissue, capillary blood saturation, the relative volume of the red blood cell fraction, arterial blood oxygen saturation, the index of perfusion oxygen saturation in the microcirculation, the efficiency of oxygen exchange and the fluorescent indicator of oxygen consumption. Statistical processing of the results was carried out using the Student's t-test for independent samples.

Results. In patients working at night for more than 10 years, a decrease in microcirculation efficiency was revealed. The index of specific oxygen consumption in the tissue was lower than that of healthy volunteers by 34.1% ($p=0.000255$), and the index of oxygen exchange efficiency by 56.3% ($p<0.001$). Long-term night work (>10 years) can lead to violations of microcirculation parameters and an irreversible decrease in the efficiency of oxygen exchange compared with the control group by an average of 56.3% (18.0 ± 0.5 for the group with night work experience, 41.2 ± 0.6 for the group of healthy volunteers, $p<0.001$), the index of specific oxygen consumption in the tissue by an average of 34.1% (1.53 ± 0.03 for the group with night work experience, 2.32 ± 0.2 for the group of healthy volunteers, $p=0.000255$) and an increase in the index of perfusion oxygen saturation in the microcirculation by 2 times compared with the control group (6.2 ± 0.05 for the group with night work experience, 3.67 ± 0.09 for the group of healthy volunteers, $p<0.001$), which is accompanied by an increase in the saturation of mixed (and venous) blood.

Conclusion. The nature of the revealed violations of microcirculatory parameters in the long-term night work suggests their significance in the development of diseases that are currently attributable to the so-called group of "diseases of civilization".

Keywords: microcirculation, oxygen exchange, night work.

For citation: Griбанов I.A., Zarubina E.G. Analysis of microcirculatory disorders in men with more than 10 years' experience on night work. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 474–478. DOI: 10.17816/KMJ2021-474.

Актуальность. Эпидемиологические исследования показывают связь между частыми стрессовыми воздействиями и развитием сердечно-сосудистых и дисметаболических заболеваний [1–5]. Воздействие стресса повышает риск смерти от этих состояний [5]. К числу стрессоров в современном мире можно отнести высокий ритм жизни, изменение естественного характера и ритма питания, а также увеличение количества людей, работающих в непривычных условиях: смена климатической зоны, работа в условиях полярных дня и ночи, а также в ночное время суток. Биологические эффекты воздействия подобного рабочего ритма полностью не охарактеризованы, но известно, что они включают вегетативную дисфункцию и нейроэндокринную активацию, связаны с нарушениями циркадного ритма, микровоспалением и эндотелиальной дисфункцией [4]. Накопленные данные также указывают на связь между работой в ночное время и повышенным риском развития или прогрессирования ишемической болезни сердца [6, 7].

Кроме этого, работа в ночные смены — режим труда, ведущий к сбою фазовой архитектуры циркадианной системы человека. Ночное бодрствование не получается восполнить ни дополнительным дневным сном, ни дополнительным питанием, ни медикаментозными средствами [8, 9]. В Российской Федерации, странах Европы и США доля работающих при

различных формах посменной работы (ночной, вахтовой работе) доходит до 20% общего числа занятых, включая служащих Министерства внутренних дел, медработников, людей, занятых в торговле и др. [10, 11].

Ф.М. Zuraikat и соавт. указывают, что изменчивость шаблонов ночного сна ведёт к изменению циркадного ритма и, очевидно, повышает кардиометаболический риск [12]. Авторы провели обзор литературы, объединив данные исследований за период с 2015 по 2020 г. по многим показателям ночной вариабельности сна в связи с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа и факторами их риска. В результате установлено, что нерегулярный режим ведёт к негативным кардиометаболическим исходам.

Ведущая роль в обеспечении трофики тканей, поддержании нутритивного гемостаза в целом принадлежит микроциркуляции. Известно, что работа в ночное время оказывает комплексное негативное воздействие на организм, нарушая работу множества органов и систем [5].

В современной литературе данные о состоянии микроциркуляции у данной категории пациентов нельзя считать исчерпывающими и неоднозначными.

Цель данной работы — изучение характера и степени влияния длительного нарушения фаз сна и бодрствования (работа в ночное время свыше 10 лет) на особенности микрокровотока у мужчин.

Материал и методы исследования. В исследовании участвовали 34 пациента мужского пола со средним возрастом $40,3 \pm 0,9$ года (первая группа) и стажем работы в ночное время более 10 лет, а также 25 пациентов мужского пола со средним возрастом $40,2 \pm 1,2$ года, которые были приняты за контрольную группу (вторая группа), без стажа работы в ночное время. В исследование были включены водители такси и скорой помощи, которые работали только в ночную смену. Контрольную группу также составляли водители, регулярно работающие в дневную смену.

Перед включением в исследование у всех изучали соматический статус для исключения у них хронических заболеваний, имеющих до начала работы в ночную смену, способных повлиять на состояние микроциркуляции.

Микроциркуляцию исследовали с применением многофункционального неинвазивного лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М (ЛАЗМА, РФ). Измерение проводили на коже ладонной поверхности концевой фаланги II пальца кисти. Исследование осуществлено на базе многопрофильной клиники «Реавиз» в период с сентября по ноябрь 2020 г.

Анализировали такие показатели, как среднее значение перфузии (М, перф.ед.), индекс удельного потребления кислорода в ткани ($U = SpO_2 / SO_2$, усл.ед.), сатурация капиллярной крови (SO_2 , %), относительный объём фракции эритроцитов (Vr, %), сатурация артериальной крови (SpO_2 , %), индекс перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке ($SO_m = SO_2 / M$, усл.ед.). Также в ходе исследования определяли содержание гемоглобина в крови и среднее содержание гемоглобина в эритроците.

Все измерения проводили при комнатной температуре 22 ± 2 °C в изолированном помещении. Испытуемые воздерживались от приёма фармацевтических веществ, спиртных и кофеин-содержащих напитков. Калибровку прибора проводили перед каждым использованием.

С помощью совмещения методов лазерной доплеровской флоуметрии и спектрофотометрии, оптической тканевой оксиметрии, лазерной флуоресцентной спектроскопии проводили расчёт таких интегративных показателей микроциркуляции, как эффективность кислородного обмена (ЭКО) и флуоресцентный показатель потребления кислорода в относительных единицах по формулам [13]:

$$\begin{aligned} \text{ЭКО} &= M \times U \times \text{ФПК}, \\ \text{ФПК} &= \text{АНАДН} / \text{Афлавины}, \end{aligned}$$

где ФПК — флуоресцентный показатель потребления кислорода; АНАДН — амплитуда

Таблица 1. Сравнительные показатели концентрации гемоглобина в крови и среднего содержания гемоглобина в эритроцитах у водителей исследуемых групп

Показатель	Первая группа, n=34	Вторая группа, n=25	p
Концентрация гемоглобина в крови, г/л	$143,3 \pm 6,3$	$142,6 \pm 7,1$	0,941476
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, пг	$27,1 \pm 1,6$	$28,2 \pm 1,9$	0,659585

излучения флуоресценции восстановленного кофермента никотинамидадениндинуклеотида; Афлавины — амплитуда излучения флуоресценции окисленных флавопротеидов на длинах волн 480–490 и 520 нм.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0. Использован критерий Стьюдента для независимых выборок с предварительной оценкой нормальности распределения данных у исследуемых [14].

Исследование одобрено этическим комитетом при Медицинском университете «Реавиз» (протокол заседания №24 от 19 ноября 2018 г.).

Результаты. Анализ данных о значениях концентрации гемоглобина в крови и среднего содержания гемоглобина в эритроцитах не выявил отклонений за референсные значения (табл. 1). Статистически достоверных различий между группами выявлено не было.

Анализ полученных в ходе исследования данных выявил достоверные изменения ($p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых добровольцев) в характере микрокровотока людей, работающих в ночное время, по сравнению с показателями представителей контрольной группы (табл. 2).

Несмотря на сохранение таких количественных показателей, как показатель микроциркуляции, а также сатурация артериальной крови, пациентов первой группы сатурация капиллярной крови по сравнению с группой контроля была выше почти в 2 раза ($p < 0,001$), что подтверждалось сопоставимым ростом индекса перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке ($p < 0,001$) и свидетельствовало об ухудшении кислородной обеспеченности тканей.

Подобные изменения неизбежно отражались на состоянии метаболических процессов в тканях и приводили к активизации процессов перекисного окисления, при этом флуоресцентный показатель потребления кислорода

Таблица 2. Сравнительные показатели микроциркуляции у водителей исследуемых групп

Показатель	Первая группа, n=34	Вторая группа, n=25	p
Показатель микроциркуляции, перф.ед.	10,3±0,3	10,3±0,3	>0,001
Сатурация капиллярной крови, %	65,1±0,6	38,0±1,1	<0,001
Сатурация артериальной крови, %	98,1±0,3	98,9±0,02	0,010153
Относительный объём фракции эритроцитов, мм ³	9,8±0,2	11,4±0,3	0,000043
Индекс перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке, усл.ед.	6,2±0,05	3,67±0,09	<0,001

Таблица 3. Сравнительная эффективность кислородного обмена у водителей исследуемых групп

Группы	Флюоресцентный показатель потребления кислорода	Индекс удельного потребления кислорода в ткани, усл.ед.	Эффективность кислородного обмена
Первая группа, n=34	1,1±0,04	1,53±0,03	18,0±0,5
Вторая группа, n=25	1,61±0,06	2,32±0,2	41,2±0,6
p	<0,001	0,000255	<0,001

в тканях в основной группе снижался по сравнению с группой сравнения на 31,7% ($p < 0,001$).

Было также установлено, что у всех пациентов, работающих в ночное время, снижались как индекс удельного потребления кислорода в ткани, так и ЭКО по сравнению с группой контроля, причём разница составляла для индекса удельного потребления кислорода в ткани 34,1%, для ЭКО — 56,3% (табл. 3). Подобные изменения, по нашему мнению, могут быть отражением снижения клеточного метаболизма и общей эффективности микроциркуляции.

Обсуждение. Снижение эффективности микрокровоотока, выявленное в ходе исследования, может быть связано с целым рядом причин. Как установлено проведёнными ранее исследованиями [7], на фоне длительного изменения периодов сна и бодрствования в организме человека происходят нарушение регуляции сердечно-

сосудистой системы и повышение уровня симпатических воздействий, что неизбежно сопровождается увеличением скорости кровотока. Это в свою очередь сокращает период газообмена в тканях и приводит к увеличению индекса перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке и выражается в повышении сатурации смешанной (и венозной) крови.

Недополучение тканями кислорода запускает процессы перекисного окисления липидов и приводит к дальнейшему нарушению метаболизма тканей, ухудшению синтеза внутриклеточных ферментов и дальнейшему снижению потребления кислорода клетками [15]. Возможно, что развивающаяся на этом фоне гипоксия способна приводить и к повреждению мембран эритроцитов, способствуя формированию из них необратимых агрегатов за счёт «сшивок» мембран, которые начинают блокировать микроциркуляторное русло с образованием плазменных капилляров. Косвенным отражением этого процесса может стать выявленное нами снижение количества эритроцитов в сканируемом объёме ткани при нормальном их содержании в общих анализах крови пациентов основной группы.

Ухудшение кислородной обеспеченности тканей может инициировать целый ряд изменений — от нарушений метаболизма (метаболический синдром, сахарный диабет) тканей и органов, расстройства функций органов и систем (появление артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца) до компенсаторного усиления дистрофических процессов в тканях, что в дальнейшем ещё сильнее, по нашему мнению, снизит эффективность работы микроциркуляторного русла и эффективность кислородного обмена.

ВЫВОДЫ

1. Длительная работа в ночное время (свыше 10 лет) может приводить к нарушениям параметров микроциркуляции и необратимому снижению эффективности кислородного обмена в сравнении со здоровыми добровольцами в среднем на 56,3% ($p < 0,001$), индекса удельного потребления кислорода в ткани цифра в среднем на 34,1% ($p = 0,000255$) на фоне увеличения индекса перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке в 2 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), что сопровождается повышением сатурации смешанной (и венозной) крови.

2. Характер выявленных нарушений микроциркуляторных параметров на фоне длительной работы в ночное время позволяет предполагать их значимость в генезе развития заболева-

ний, которые в настоящее время относят к так называемой группе «болезней цивилизации».

Участие авторов. И.А.Г. проводил исследования, отвечал за сбор данных и анализ результатов; Е.Г.З. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Kivimäki M., Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018; 15 (4): 215–229. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.189.
2. Anand S.S., Abonyi S., Arbour L., Balasubramanian K., Brook J., Castleden H., Chrisjohn V., Cornelius I., Davis A.D., Desai D., de Souza R.J., Friedrich M.G., Harris S., Irvine J., L'Hommecourt J., Littlechild R., Mayotte L., McIntosh S., Morrison J., Oster R.T., Picard M.; Pictou Landing First Nation; Poirier P., Schulze K.M., Toth E.L.; Canadian Alliance for Healthy Hearts and Minds First Nations Research Group. Explaining the variability in cardiovascular risk factors among First Nations communities in Canada: A population-based study. *Lancet Planet Health.* 2019; 3 (12): e511–e520. DOI: 10.1016/S2542-5196(19)30237-2.
3. Branyan K.W., Devallance E.R., Lemaster K.A., Skinner R.C., Bryner R.W., Olfert I.M., Kelley E.E., Frisbee J.C., Chantler P.D. Role of chronic stress and exercise on microvascular function in metabolic syndrome. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018; 50: 957–966. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001531.
4. Ortiz M.S., Sapunar J. Estrés psicológico y síndrome metabólico. *Rev. Med. Chil.* 2018; 146 (11): 1278–1285. [Ortiz M.S., Sapunar J. Longitudinal association between chronic psychological stress and metabolic syndrome. *Rev. Med. Chil.* 2018; 146 (11): 1278–1285. (In Spanish)] DOI: 10.4067/S0034-98872018001101278.
5. Torquati L., Mielke G.I., Brown W.J., Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2018; 44 (3): 229–238. DOI: 10.5271/sjweh.3700.
6. Havakuk O., Zukerman N., Flint N., Sadeh B., Margolis G., Konigstein M., Keren G., Aviram G., Shmilovich H. Shift work and the risk of coronary artery disease: A cardiac computed tomography angiography study. *Cardiology.* 2018; 139 (1): 11–16. DOI: 10.1159/000481088.
7. Cheng M., He H., Wang D., Xu L., Wang B., Ho K.M., Chen W. Shift work and ischaemic heart disease: meta-analysis and dose-response relationship. *Occup. Med. (Lond.)* 2019; 69 (3): 182–188. DOI: 10.1093/occmed/kqz020.
8. Зарипов А.А., Потапов Р.В., Ашанина Е.Н. Современные представления об использовании принципа биологической обратной связи в коррекции функционального состояния организма сотрудников силовых ведомств при сменном режиме деятельности. *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2015; (2): 86–99. [Zaripov A.A., Potapov R.V., Ashanina E.N. Modern concepts of biofeedback for correction of the body functional state in defence and law enforcement officers with shift work. *Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations.* 2015; (2): 86–99. (In Russ.)] DOI: 10.25016/2541-7487-2015-0-2-86-99.
9. Zheng P.P., Zhang L.N., Zhang J., Chang X.M., Ding S., Xiao F., Guo L.X. Evaluating the effects of different sleep supplement modes in attenuating metabolic consequences of night shift work using rat model. *Nat. Sci. Sleep.* 2020; 12: 1053–1065. DOI: 10.2147/NSS.S271318.
10. Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M.J., Reiter R., Hardeland R., Rol M.A., Madrid J.A. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (12): 23 448–23 500. DOI: 10.3390/ijms151223448.
11. IARC Monographs Vol 124 group. Carcinogenicity of night shift work. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (8): 1058–1059. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30455-3.
12. Zuraikat F.M., Makarem N., Redline S., Aggarwal B., Jelic S., St-Onge M.P. Sleep regularity and cardiometabolic health: Is variability in sleep patterns a risk factor for excess adiposity and glycemic dysregulation? *Curr. Diab. Rep.* 2020; 20 (8): 38. DOI: 10.1007/s11892-020-01324-w.
13. Mrowietz C., Franke R.P., Pindur G., Wolf U., Jung F. Reference range and variability of Laser-Doppler-Fluxmetry. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2017; 67 (3–4): 347–353. DOI: 10.3233/CH-179215.
14. Bland M. *An introduction to medical statistics.* 3rd ed. Oxford University Press. 2000; 405 p.
15. Teixeira K.R.C., Dos Santos C.P., de Medeiros L.A., Mendes J.A., Cunha T.M., De Angelis K., Penha-Silva N., de Oliveira E.P., Crispim C.A. Night workers have lower levels of antioxidant defenses and higher levels of oxidative stress damage when compared to day workers. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 4455. DOI: 10.1038/s41598-019-40989-6.

Хирургический компонент лечения рака молочной железы латеральной и центральной локализаций

Загидат Мутаэлумовна Абдурахманова¹, Муталим Рамазанович Рамазанов^{1*},
Евгений Иосифович Сигал²

¹Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской
академии последипломного образования, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Улучшение результатов хирургического компонента лечения узлового рака молочной железы латеральной и центральной локализаций исследованием насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови в очаге рака молочной железы, регионарных лимфатических узлах и резекционной линии молочной железы.

Методы. В исследовании приняли участие 175 пациенток с узловым раком молочной железы латеральной и центральной локализаций (T2–3N1–2M0), из них 86 женщин основной группы и 89 пациенток группы сравнения. В основной группе во время операции по поводу узлового рака молочной железы исследовали насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови очага рака молочной железы, паренхимы, грудных мышц и регионарных лимфатических узлов с помощью разработанного нами аппарата (патент RU 2581266) на предмет локального распространения рака этого органа. У пациенток группы сравнения такое исследование не проводили. При патогистологическом исследовании удалённого препарата молочной железы и регионарных лимфатических узлов основной группы обнаружены подтверждения основного очага рака молочной железы и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и грудных мышцах. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 for Windows. Для описания количественных показателей вычисляли среднюю арифметическую величину, стандартную ошибку средней величины и среднее квадратичное отклонение.

Результаты. В основной группе у 86 пациенток не было рецидивов и метастазов в послеоперационном периоде, а в группе сравнения из 89 пациенток обнаружены рецидивы и метастазы у 9 женщин ($p=0,101$ по сравнению с основной группой) при цитологическом и гистологическом исследованиях.

Вывод. Определение насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови во время операции в подключичном, подмышечном и подлопаточном лимфатических узлах, а также в большой и малой грудных мышцах позволяет уточнить распространённость рака молочной железы, объём операции и улучшить результаты хирургического компонента лечения узлового рака молочной железы (T2–3N1–2M0).

Ключевые слова: рак молочной железы, насыщение кислородом гемоглобина крови.

Для цитирования: Абдурахманова З.М., Рамазанов М.Р., Сигал Е.И. Хирургический компонент лечения рака молочной железы латеральной и центральной локализаций. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 479–485. DOI: 10.17816/KMJ2021-479.

Surgical component of lateral and central breast cancer treatment

Z.M. Abdurakhmanova¹, M.R. Ramazanov¹, E.I. Sigal²

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia;

²Kazan State Medical Academy -Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To improve the results of the surgical component in the treatment of a nodular form of breast cancer with lateral and central localization by analyzing hemoglobin oxygen saturation of arterial blood in the foci of breast cancer, regional lymph nodes and resection line of the breast.

Methods. The study involved 175 patients with a nodular form of breast cancer with lateral and central localization (T2–3N1–2M0), including 86 in the main group and 89 in the comparison group. In the main group, hemoglobin oxygen saturation in arterial blood of the foci of breast cancer, parenchyma, pectoral muscles and regional lymph nodes was examined for spread of cancer during surgery for nodular breast cancer by using a device developed by us (patent RU 2581266). This examination was not performed in the comparison group. Histopathological examination of resection specimens revealed confirmation of the main foci of breast cancer and the presence of metastases in the regional lymph nodes and pectoral muscles of the breast. Statistical analysis of the data was performed by using the Statistica 10 software. The arithmetic mean, the standard error of the mean and the standard deviation were calculated for the quantitative indicators.

Results. In the main group, 86 patients had no recurrence and metastases in the follow-up, while in the comparison group, cancer recurrence was identified in 89 patients and metastases was found during cytological and histological studies in 9 patients.

Conclusion. Determination of hemoglobin oxygen saturation of arterial blood during surgery in the subclavian, axillary and subscapular lymph nodes as well as in the pectoralis major and minor muscles allows clarifying the distribution of breast cancer, specifying the scope of the operation and improving the results of the surgical component of breast cancer treatment (T2–3N1–2M0).

Keywords: hemoglobin oxygenation, breast cancer.

For citation: Abdurakhmanova Z.M., Ramazanov M.R., Sigal E.I. Surgical component of lateral and central breast cancer treatment. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 479–485. DOI: 10.17816/KMJ2021-479.

Актуальность. Лечение рака молочной железы на современном этапе представляет собой сложную проблему [1–6]. После выполнения хирургического компонента лечения узлового рака молочной железы в ряде случаев обнаруживают рецидивы и метастазы [7,8]. Это обусловлено тем, что маммологи оставляют непальпируемые очаги рака в паренхиме молочной железы. Возможны варианты чрезмерного неоправданного удаления здоровых тканей этого органа. Описаны случаи возникновения лекарственной устойчивости и резистентности клеток злокачественной опухоли к химиопрепарату после проведённой предоперационной химиотерапии, что имеет отношение к определению объёма предстоящей операции [9–11]. Возникает необходимость интраоперационной доступной диагностики распространённости рака молочной железы в практическом лечебном онкологическом учреждении для выполнения радикального хирургического компонента.

А.А.Тащян и соавт. [12] применяют во время операции для диагностики метастазов в сигнальном лимфатическом узле молекулярно-генетические методы, а П.В.Криворотько и соавт. [13] используют гамма-щуп для этих целей и выполнения лимфодиссекции. Для интраоперационной диагностики накануне операции радиофармпрепарат вводят в опухоль или подкожную клетчатку молочной железы. Однако эти методы неприемлемы в ряде онкологических диспансеров из-за отсутствия соответствующей техники — такой, как в ведущих онкологических центрах, и введение в организм пациентки радиофармпрепарата не безразлично для её здоровья.

Мы предположили, что для этих целей целесообразно использовать многофункциональный аппарат [14,15], разработанный нами, который успешно применён нами в клинике для интраоперационной диагностики гемодинамики в шовной полосе кишки [16,17]. Суть работы аппарата заключается в определении насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови в очаге рака молочной железы и метастатическом лимфатическом узле. Зарегистрированные показания приведены в настоящей работе.

Цель работы — улучшение результатов хирургического компонента лечения узлового рака молочной железы (T2–3N1–2M0) путём исследования интраоперационной распространённости рака с помощью определения насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови в паренхиме молочной железы, очаге опухоли молочной железы, грудных мышцах и регионарных лимфатических узлах разработанным нами аппаратом.

Материал и методы исследования. В настоящей работе приведён хирургический компонент лечения узлового рака молочной железы латеральной и центральной локализаций у 175 пациенток. Опухоль локализовалась в наружных квадрантах у 57,5% больных, на границе верхних квадрантов — у 26,5%, на границе нижних квадрантов — у 16%. Всем больным выполнена предоперационная химиотерапия. Возраст больных в основной группе составил $60,4 \pm 4,4$ года, а в группе сравнения — $60,6 \pm 4,2$ года. Оценка достоверности различий составляет 0,06897. Нозологические формы заболевания приведены в табл. 1.

Таблица 1. Нозологические формы пациенток, у которых выполнен хирургический компонент лечения рака молочной железы, и результаты оперативного лечения

Нозологическая форма/стадия	Кол-во больных				Название операции
	ОГ	Рец.	ГС	Рец.	
T2N1M0/метастаз в подключичный лимфатический узел	30	0	30	3	Органосохранные операции с подключичной лимфаденэктомией
T2N1M0/метастаз в подмышечный лимфатический узел	31	0	32	2	Мастэктомия по Маденну
T3N2M0/метастазы в подключичный, подмышечный и подлопаточный лимфатические узлы	25	0	27	4	Мастэктомия по Холстеду
Всего	86	0	89	9	—
Итого	175				—

Примечание: p=0,101; ОГ — основная группа; Рец. — рецидив; ГС — группа сравнения.

Аппарат состоит из двух камер. В большой камере находятся светодиодные лампочки, а в малой камере — излучатель. К камерам приближают окуляр, который состоит из органического стекла над большой камерой для трансиллюминации и измерения давления крови в интрамуральных и экстрамуральных сосудах полых органов. Над малой камерой продолжением окуляра служит металлическая пластинка, в которой находится фотоприёмник, соединённый с помощью проводов с монитором. С помощью большой камеры можно измерить давление крови в интрамуральных сосудах полых органов по М.З.Сигалу [18], выполнить трансиллюминацию. Малая камера исследует насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови в органах и тканях, пульс, уровень перфузии, опухолевое распространение путём определения насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови.

Все пациентки основной группы оперированы руководителем настоящей работы в клинике хирургии и онкологии Казанской медицинской академии с 1978 по 1986 г. и с 1986 по 2021 г. в клинике онкологии с усовершенствованием врачей Дагестанского государственного медицинского университета, а также и очным аспирантом этого диссертационного исследования с 2017 по 2021 г. в клинике Дагестанского государственного медицинского университета. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» 16 мая 2019 г.

У пациенток группы сравнения аппарат не применяли во время операции, и распространённость определяли визуально, пальпаторно, маммографически, в ряде случаев применяли срочное цитологическое или гистологическое

исследование. Пациентки группы сравнения оперированы другими маммологами. Следует подчеркнуть, что данный результат получен авторами вследствие применения интраоперационной диагностики с помощью разработанного нами аппарата.

Кроме операции, дополнительно у 86 пациенток основной группы проведена полихимиотерапия с определением чувствительности химиопрепарата к раку молочной железы (патент RU 2534410), чего не было у 89 пациенток группы сравнения. Это предмет обсуждения другой научной публикации.

Критериями включения пациенток в исследование были наличие узлового рака молочной железы (T2–3N1–2M0) и информированное письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования: тяжёлая почечная или печёночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, отказ пациентки от участия в данном исследовании.

Критериями вывода больных из исследования были появление побочных действий лекарственных препаратов, отказ пациентки от продолжения исследования и лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 for Windows. Для описания количественных показателей вычисляли среднюю арифметическую величину, стандартную ошибку средней величины и среднее квадратичное отклонение. Сравнение средних величин разных групп проводили по t-критерию Стьюдента. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В основной группе проведена интраоперационная диагностика распростра-

нённости рака молочной железы с помощью разработанного нами аппарата [19]. Во время операции определяли насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови паренхимы молочной железы, которое составляло $90 \pm 1,5\%$, что соответствует норме. В очаге рака молочной железы насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови составило $50 \pm 1,2\%$, в поражённом регионарном лимфатическом узле — $50 \pm 1\%$. Нами исследовано насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови в малой и большой грудных мышцах, что соответствовало $90 \pm 1,5\%$ (норма). Затем исследовано насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови в пальце кисти как системное насыщение кислородом гемоглобина, и этот показатель составил $90 \pm 1,6\%$. Соотношение насыщения кислородом артериальной крови в очаге рака молочной железы (50%) к насыщению кислородом гемоглобина артериальной крови в пальце кисти (90%) нами названо раковым индексом молочной железы, он равен $0,5$ ($50\% : 90\% = 0,5$).

Аналогично определяли индекс метастаза рака молочной железы в регионарный лимфатический узел, который был равен $0,5$. В случае отсутствия метастаза рака молочной железы в грудных мышцах индекс составлял 1 . Эти результаты исследований подтверждают результаты нашего патента RU 2736163 «Способ интраоперационной диагностики рака молочной железы» [19].

Наши исследования свидетельствуют о том, что показанием к той или иной операции следует считать результаты интраоперационной диагностики рака молочной железы, проводимой путём исследования насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови в паренхиме, очаге рака, по резекционной линии, в грудных мышцах и регионарных лимфатических узлах. Учитывая эти наши разработки, нами выполнены три типовые операции у пациенток основной группы, которые приведены ниже.

1. Органосохраняющие операции выполнены у 30 пациенток основной группы (см. табл. 1), у которых в очаге рака молочной железы обнаружено насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови во время операции $50 \pm 1,5\%$, в подключичном лимфатическом узле — $50 \pm 1,2\%$. У всех пациенток опухоль локализовалась в верхненаружном квадранте, и установлены нормальные показатели ($90 \pm 1,5\%$) насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови в большой и малой грудных мышцах во время операции.

В начальном периоде у нескольких пациенток для отведения крючком грудных мышц

приходилось приложить силу 20 кг и более с целью создания доступа к подключичным лимфатическим узлам, в результате получился отрыв мышц у места прикрепления. После выполнения подключичной лимфаденэктомии концы мышц ушивали. По этой причине последние пересекали, и концы раздвигали в противоположные стороны. Таким образом создавали доступ к подключичным лимфатическим узлам. Выполняли подключичную лимфаденэктомию. После включения в препарат подключичных лимфатических узлов концы пересечённых грудных мышц ушивали.

Далее выполняли органосохраняющую резекцию молочной железы, отступив от края опухоли в пределах здоровых тканей. По резекционной линии молочной железы разработанным аппаратом определяли насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови на предмет радикальности операции. В послеоперационном периоде обнаружен при гистологическом исследовании рак молочной железы с метастазом в подключичный лимфатический узел.

2. У 31 пациентки основной группы (см. табл. 1) опухоль локализовалась в латеральных квадрантах. Во время операции определено насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови в грудных мышцах, которое составляло $90 \pm 1,5\%$, что соответствует норме. Аналогичные показатели обнаружены в подключичном и подлопаточном лимфатических узлах. В очаге рака молочной железы и подмышечном лимфатическом узле насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови составило $50 \pm 1,2\%$. Обнаружен второй очаг при интраоперационном исследовании с раковым индексом $0,5$. Выполнена мастэктомия по Маденну [20] с подмышечной лимфаденэктомией и сохранением грудных мышц, подключичных и подлопаточных лимфатических узлов. В послеоперационном периоде обнаружены 2 очага рака молочной железы с метастазом в подмышечный лимфатический узел.

3. У 25 пациенток основной группы (см. табл. 1) во время операции обнаружен в латеральных квадрантах рак молочной железы с метастазами в подключичный, подмышечный и подлопаточный лимфатические узлы, а также поражение большой и малой грудных мышц (T3N2M0). Во время операции исследовано насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови в грудных мышцах, которое составило $50 \pm 1,2\%$, что соответствует поражению раком. В подключичном, подмышечном и подлопаточном лимфатических узлах насыщение кислородом гемоглобина артериальной

крови составило $48,6 \pm 1,2\%$. Выполнена мастэктомия по Холстеду [20]. В послеоперационном периоде при патогистологическом исследовании обнаружен рак молочной железы с метастазами в подмышечный, подключичный, подлопаточный лимфатические узлы и поражением грудных мышц.

У больных основной группы в послеоперационном периоде рецидивы и метастазы не выявлены.

У 30 больных группы сравнения, у которых выполнены органосохраняющие операции без исследования насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови, рецидивы и метастазы обнаружены у 3 пациенток. Из 32 пациенток группы сравнения после выполнения мастэктомии по Маденну [20] рецидивы обнаружены у 2 больных. У 27 пациенток группы сравнения выполнена мастэктомия по Холстеду [20]. Из пациенток данной группы у 4 женщин установлены рецидивы и метастазы. По-видимому, у пациенток группы сравнения при выполнении операции были оставлены очаги рака молочной железы.

Обсуждение. Интраоперационная диагностика служит дополнительным диагностическим методом обнаружения рака молочной железы, так как в некоторых случаях рак молочной железы и метастазы не чувствительны к предоперационной химиотерапии. В очаге рака молочной железы кислородный индекс составляет 0,5. По литературным данным, у 15% больных при интраоперационном цитологическом исследовании пунктата данной патологии допускают ошибки. Более того, пункционная или открытая биопсия способствует диссеминации рака [20].

Приведённое исследование позволяет провести интраоперационную диагностику распространения рака молочной железы для определения объёма операции. Способ устраняет необходимость повторных тонкоигольных пункционных и срочных интраоперационных биопсий.

В основной группе у 86 пациенток не установлены рецидивы и метастазы после применения интраоперационной диагностики узлового рака молочной железы путём определения насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови.

В группе сравнения у 89 пациенток, у которых не исследовали насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови во время операции по поводу рака молочной железы, обнаружены рецидивы и метастазы у 9 пациенток ($p=0,101$).

ВЫВОД

Определение насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови во время операции в подключичном, подмышечном и подлопаточном лимфатических узлах, а также в большой и малой грудных мышцах позволяет провести интраоперационную диагностику рака молочной железы, уточнить объём операции и улучшить результаты хирургического компонента лечения узлового рака молочной железы.

Участие авторов. З.М.А. — сбор и обработка материала, хирургическое исследование, диагностика, обзор литературы; М.Р.Р. — концепция и дизайн исследования, хирургическое лечение, написание текста; Е.И.С. — хирургическое лечение.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белохвостова А.С., Асланиди И.П., Рагулин Ю.А., Пекшина Т.В., Оркина А.Б., Жарикова И.А. Безопасность химиолучевой терапии в комбинации с таргетной терапией у больных местнораспространённым Her2-позитивным раком молочной железы. *Онкология. Ж. им. П.А. Герцена*. 2017; (4): 14–19. [Belokhvostova A.S., Aslanidi I.P., Ragulin Yu.A., Pekshina T.V., Orkina A.B., Zharikova I.A. Safety of chemoradiotherapy in combination with targeted therapy in patients with locally advanced Her2-positive breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2017; (4): 14–19. (In Russ.)] DOI: 10.17116/onkolog20176414-19.
2. Кириллова Е.Л., Одинцов С.В., Брехов Е.И. Хирургия мультицентрического рака молочной железы. *Хирургия*. 2013; (9): 14–17. [Kirillova E.L., Odintsov S.V., Brekhov E.I. The multifocal breast cancer. *Khirurgiya*. 2013; (9): 14–17. (In Russ.)]
3. Исмагилов А.Х., Сигал Е.И. *Хирургическое лечение рака молочной железы центральной и медиальной локализаций*. Казань. 2004; 165 с. [Ismagilov A.Kh., Sigal E.I. *Khirurgicheskoe lechenie raka molochnoy zhelezy tsentral'noy i medial'noy lokalizatsiy*. (Surgical treatment of breast cancer of central and medial localizations.) Kazan. 2004; 165 p. (In Russ.)]
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Проблемы хирургического лечения рака молочной железы. (Целесообразность биопсии сигнальных лимфатических узлов. Местное хирургическое лечение при определяемых отдалённых метастазах.) *Практич. онкол.* 2010; 11 (4): 217–220. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. Problems of surgical treatment of breast cancer. (The appropriateness of biopsies of sentinel lymph nodes. Local surgical treatment for detectable distant metastases.) *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11 (4): 217–220. (In Russ.)]
5. Сигал Е.И., Хамидуллин Р.Г., Исмагилов А.Х. *Способ видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии при раке молочной железы*. Патент

на изобретение RU 98102587 А. Бюлл. №1 от 27.01.2000. [Sigal E.I., Khamidullin R.G., Ismagilov A.Kh. *Method of videothorascopic parasternal lymphadenectomy for breast cancer*. Patent for invention RU 98102587 А. Bulletin issued at 27.01.2000. (In Russ.)]

6. Hall-Findlay E. Commentary on: Vertical reduction mammoplasty utilizing the superomedial pedicle: is it really for everyone? *Aesthet. Surg. J.* 2012; 32: 726–728. DOI: 10.1177/1090820X12452757.

7. Молодикова Н.Р., Нечушкин М.И., Уйманов В.А., Триголосов А.В., Черных М.В., Бекузарова Н.В. Прогностические факторы местного рецидива после органосохраняющего лечения рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009; (1–2): 16–20. [Molodikova N.R., Nechushkin M.I., Uimanov V.A., Trigolov A.V., Chernykh M.V., Bekuzarova N.V. Predictors of a local recurrence after organ-preserving treatment for early breast cancer: state-of-the-art. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2009; (1–2): 16–20. (In Russ.)]

8. Эль Аифи Хишем, Куликов Е.П., Шомова М.В. Рецидивы рака молочной железы после органосохраняющего лечения. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2012; (1): 107–110. [El Aifi Hishem, Kulikov E.P., Shomova M.V. Recurrence of breast cancer after conservative treatment. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2012; (1): 107–110. (In Russ.)]

9. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Тихомиров М.В., Богуш Е.А., Кирсанов В.Ю., Лактионов К.К., Полоцкий Б.Е., Барিশников А.Ю., Давыдов М.И. Способ иммунофлуоресцентного анализа маркеров множественной лекарственной резистентности в солидных опухолях человека. Патент на изобретение RU 2413948 C1. Бюлл. №7 от 10.03.2011. [Bogush T.A., Dudko E.A., Tikhomirov M.V., Bogush E.A., Kirsanov V.Yu., Laktionov K.K., Polotskiy B.E., Barishnikov A.Yu., Davydov M.I. *Method for immunofluorescence analysis of markers of multidrug resistance in human solid tumors*. Patent for invention RU 2413948 C1. Bulletin No. 7 issued at 10.03.2011. (In Russ.)]

10. Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Филатова Л.В., Чубенко В.А., Криворотко П.В., Иванов В.Г., Туркевич Е.А., Иванцов А.О., Новиков С.Н., Семиглазов В.В., Донских Р.В., Моисеенко Ф.В., Бусько Е.А., Брянцева Ж.В., Осипов М.А., Гершанович М.Л., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.Ф. Маркеры эффективности предоперационной таксаносодержащей химиотерапии местнораспространённого рака молочной железы. *Вопр. онкол.* 2013; 59 (3): 363–367. [Semiglazova T.Yu., Klimenko V.V., Filatova L.V., Chubenko V.A., Krivorotko P.V., Ivanov V.G., Turkevich E.A., Ivantsov A.O., Novikov S.N., Semiglazov V.V., Donskih R.V., Moiseenko F.V., Busko E.A., Bryantseva Zh.V., Osipov M.A., Gershanovich M.L., Imyanitov E.N., Semiglazov V.F. Markers of effectiveness of preoperative taxane-chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Voprosy onkologii*. 2013; 59 (3): 363–367. (In Russ.)]

11. Ставропольская А.А., Генс Г.П. Новое в изучении множественной лекарственной устойчивости клеток рака молочной железы. *Успехи молекулярн. онкол.* 2015; 2 (1): 39–51. [Stavropolskaya A.A., Gens G.P. News in the studies of multidrug resistance of breast cancer cells. *Advances in molecular oncology*. 2015; 2 (1): 39–51 (In Russ.)] DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.039-051.

12. Тащян А.А., Троценко И.Д., Кудинова Е.А., Запиров М.М., Захаренко М.В. Морфологические и молекулярно-генетические методы диагностики метастазов в сигнальном лимфатическом узле при раке молочной

железы. *Вестн. РНЦРР МЗ РФ*. 2015; 15. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/tyashan_aa_v15.htm (дата обращения: 25.01.2021). [Tashchyan A.A., Trotsenko I.D., Kudikova E.A., Zapirov M.M., Zakharenko M.V. Morphological and molecular genetic methods for the diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Vestnik RNTsRR MZ RF*. 2015; 15. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/tyashan_aa_v15.htm (access date: 25.01.2021). (In Russ.)]

13. Криворотко П.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Семёнов И.И., Туркевич Е.С., Бусько Е.А., Донских Р.В., Брянцева Ж.В., Пискунов Е.А., Труфанова Е.А., Чёрная А.В. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопр. онкол.* 2015; 61: 418–423. [Krivorotko P.V., Kanaev S.V., Semiglazov V.F., Novikov S.N., Krzhivitsky P.I., Semenov I.I., Turkevich E.A., Busko E.A., Donskikh R.V., Bryantseva Zh.V., Piskunov E.A., Trufanova E.S., Chernaya A.V. Methodological problems of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Voprosy onkologii*. 2015; 61: 418–423. (In Russ.)]

14. Нестеров М.И., Рамазанов М.Р., Абдурахманова З.М., Магомедов А.М., Алиев Э.А. Аппарат для исследования сосудов полых органов во время хирургической операции. Патент на изобретение RU №2581266 C2. Бюлл. №11 от 20.04.2016. [Nesterov M.I., Ramazanov M.R., Abdurakhmanova Z.M., Magomedov A.M., Aliev E.A. *Apparatus for study of vascular hollow organs during surgery*. Patent for invention RU No. 2581266 C2. Bulletin No. 11 issued at 20.04.2016. (In Russ.)]

15. Нестеров М.И., Рамазанов М.Р., Абдурахманова З.М., Алиев Э.А., Магомедов А.М. Аппарат для исследования насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови, пульса, уровня перфузии, опухолевого распространения, ангиоархитектоники и кровяного давления в интрамуральных и экстраорганных сосудах полых органов. *Международ. ж. прикладных и фундаментал. исслед.* 2014; (9-2): 74–77. [Nesterov M.I., Ramazanov M.R., Abdurakhmanova Z.M., Aliev E.A., Magomedov A.M. The apparatus for studying saturation of arterial blood hemoglobin with oxygen, of pulse, level of perfusion, for testing blood pressure in intramural and extraorganic vessels of hollow and other organs. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014; (9-2): 74–77. (In Russ.)]

16. Нестеров М.И., Рамазанов М.Р., Газиев Р.М., Магомедов А.М., Алиев Э.А. Практические результаты применения аппарата для исследования насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови и интрамурального давления при формировании межкишечных анастомозов. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2014; (3): 542. [Nesterov M.I., Ramazanov M.R., Gaziev R.M., Magomedov A.M., Aliev E.A. Practical results of using the apparatus for studying saturation of arterial blood hemoglobin with oxygen and for testing intramural pressure at forming interintestinal anastomosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; (3): 542. (In Russ.)]

17. Алиев Э.А., Рамазанов М.Р., Магомедов А.М., Хамидов М.А., Нестеров М.И. Аппарат для исследования гемоциркуляции в шовной полосе межкишечного анастомоза. *Мед. техника*. 2019; (1): 10–13. [Aliev E.A., Ramazanov M.R., Khamidov M.A., Magomedov A.M., Nesterov M.I. A device for studying hemocirculation in suture bands in interintestinal anastomoses. *Biomedical Engineering*. 2019; (1): 14–17. (In Russ.)] DOI: 10.1007/s10527-019-09868-2.

18. Сигал М.З. *Трансиллюминация при операциях на полых органах*. М.: Медицина. 1974; 183 с. [Sigal M.Z. *Transillyuminatsiya pri operatsiyakh na polykh organakh*. (Transillumination for operations on hollow organs.) M.: Meditsina. 1974; 183 p. (In Russ.)]

19. Рамазанов М.Р., Абдурахманова З.М., Алиев Э.А. *Способ интраоперационной диагностики рака молочной железы*. Патент на изобретение №2736163. Бюлл. №32 от 12.11.2020. [Ramazanov M.R., Abdurakhmano-

va Z.M., Aliev E.A. *Method for intraoperative diagnosis of breast cancer*. Patent for invention RU No. 2736163. Bulletin No. 32 issued at 12.11.2020. (In Russ.)]

20. *Рак молочной железы*. Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 247–252. [*Rak molochnoy zhelezy*. (Breast cancer.) Ed. by A.D. Kaprin, N.I. Rozhkova. M.: GEOTAR-Media. 2018; 247–252. (In Russ.)]

Влияние субстанции Р на гликопротеины сыворотки крови в условиях техногенного вращающегося электрического поля у животных с различной стрессоустойчивостью

Татьяна Сергеевна Воронцова*, Наталья Николаевна Васильева,
Лариса Сергеевна Исакова

Ижевская государственная медицинская академия,
г. Ижевск, Россия

Реферат

Цель. Изучить влияние субстанции Р на гликопротеины в сыворотке крови у экспериментальных животных с различной стрессоустойчивостью в условиях техногенного вращающегося электрического поля.

Методы. В сыворотке крови 72 неинбредных белых крыс-самцов определяли уровень сиаловых кислот, мукопротеинов, фукозы и α -L-фукозидазы в контроле, на 10-й и 20-й дни воздействия техногенного вращающегося электрического поля, а также при сочетанном действии этого поля и введении субстанции Р в эти же сроки. Для определения стрессоустойчивости животных тестировали по методике «открытого поля». На основании полученных тестов особи были распределены на группы: стрессоустойчивые, не устойчивые к стрессу и амбивалентные.

Результаты. На 10-й день действия техногенного вращающегося электрического поля у всех животных повышался уровень сиаловых кислот и фукозы, увеличивалась активность α -L-фукозидазы. Концентрация мукопротеинов имела тенденцию к снижению. На 20-й день содержание сиаловых кислот оставалось повышенным по отношению к контролю во всех группах. Содержание мукопротеинов уменьшилось по сравнению с 10-м днём у стрессоустойчивых, не устойчивых к стрессу и амбивалентных животных и восстанавливалось до уровня контроля. Концентрация фукозы на 20-й день достигала контрольных значений у стрессоустойчивых и амбивалентных животных, у не устойчивых к стрессу снижалась. На 10-й день сочетанного воздействия уменьшалась концентрация сиаловых кислот, мукопротеинов, фукозы, α -L-фукозидазы у всех животных по сравнению с 10-м днём действия техногенного вращающегося электрического поля. На 20-й день сочетанного воздействия сохранялись сниженными значения исследуемых показателей во всех группах животных по сравнению с 20-м днём изолированного действия техногенного вращающегося электрического поля.

Вывод. Введение субстанции Р во всех группах животных ограничивает эффекты техногенного вращающегося электрического поля в отношении метаболизма углеводсодержащих биополимеров в сыворотке крови, о чём можно судить по снижению уровня сиаловых кислот, фукозы и низкой ферментативной активности фукозидазы при сочетанном воздействии.

Ключевые слова: техногенное вращающееся электрическое поле, стресс, стрессоустойчивость, углеводсодержащие биополимеры, сиаловые кислоты, мукопротеины, фукоза, α -L-фукозидаза, субстанция Р.

Для цитирования: Воронцова Т.С., Васильева Н.Н., Исакова Л.С. Влияние субстанции Р на гликопротеины сыворотки крови в условиях техногенного вращающегося электрического поля у животных с различной стрессоустойчивостью. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 486–493. DOI: 10.17816/KMJ2021-486.

The effect of substance P on blood serum glycoproteins under technogenic rotating electric fields in animals with different stress resistance profiles

T.S. Vorontsova, N.N. Vasileva, L.S. Isakova
Izhevsk state medical Academy, Izhevsk, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of substance P on the blood serum glycoproteins in experimental animals with different stress-resistance profiles under technogenic rotating electric field.

Methods. The level of sialic acids, mucoproteins, fucose, and α -L-fucosidase was determined in the blood serum of 72 noninbred white male rats before (control) and on the 10th and 20th day of exposure to a technogenic rotating electric field (REF), as well as under the combination of technogenic rotating electric field and substance P injection at the same time. To determine the stress resistance, the animals were tested using the “open field” method. Animals were divided into groups based on the tests’ data obtained: stress-resistant, not stress-resistant and ambivalent.

Results. On the 10th day of technogenic rotating electric field action, the level of sialic acids, fucose, and α -L-fucosidase activity increased in all animals. The concentration of mucoproteins tended to decrease. On the 20th day, the sialic acids content remained elevated compared with the control in all groups. The content of mucoproteins decreased in stress-resistant, not stress-resistant and restored to the control level in ambivalent compared with those on the 10th day. On the 20th day, fucose concentration reached control values in stress-resistant and ambivalent animals and decreased in not stress-resistant. On the 10th day of the combined exposure, the concentration of sialic acids, mucoproteins, fucose, α -L-fucosidase was reduced in all animals compared with the 10th day of technogenic rotating electric field action. On the 20th day of the combined exposure, the values of the studied parameters remained reduced in all groups of animals compared with those on the 20th day of isolated technogenic rotating electric field action.

Conclusion. The substance P injection limits the effects of technogenic rotating electric field on the metabolism of carbohydrate-containing biopolymers in blood serum in all groups of animals, as can be seen by a decrease in the level of sialic acids, fucose, and low enzymatic activity of α -L-fucosidase under combined exposure.

Keywords: technogenic rotating electric field, stress, stress resistance, carbohydrate-containing biopolymers, sialic acids, mucoproteins, fucose, α -L-fucosidase, substance P.

For citation: Vorontsova T.S., Vasileva N.N., Isakova L.S. The effect of substance P on blood serum glycoproteins under technogenic rotating electric fields in animals with different stress resistance profiles. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 486–493. DOI: 10.17816/KMJ2021-486.

Актуальность. За последние годы интенсивность воздействия различных неблагоприятных стрессогенных факторов окружающей среды на организм человека значительно увеличилась. На сегодняшний день достаточно хорошо изучено влияние электромагнитного поля на организм человека [1,2], однако в процессе активного развития технопромышленного прогресса в мире появляются новые разновидности стрессогенных воздействий, такие как техногенное вращающееся электрическое поле (ВЭП). Влияние этого фактора изучено недостаточно. В литературе описаны исследования, касающиеся гормональной и репродуктивной систем организма в условиях влияния техногенного ВЭП [3–5].

Установлено, что повреждающий потенциал стресса и его влияние обусловлены соотношением активности эндогенных стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма [6]. К стресс-реализующей системе относится активация симпатoadреналовых, гипофизарно-надпочечниковых и тиреоидных осей, формируя стресс-реакцию и адаптивный ответ. К стресс-лимитирующим факторам относят ряд центральных структур мозга, а также регуляторные нейропептиды: опиоидные пептиды, субстанцию P, пептид дельта-сна и др. [6, 7].

Важная роль отведена субстанции P, принимающей участие в различных регуляторных процессах, способствующих адаптации организма [8]. Субстанция P имеет широкое распространение как в центральной, так и в периферической нервной системе, также присутствует в клетках, не принадлежащих к нервной системе (например, иммунокомпетентные клетки, клетки печени, лёгких и др.). Субстанция P находится во всех жидкостях организма, таких как кровь, спинномозговая жидкость и т.д. [9].

Согласно литературным данным, при формировании стрессорной реакции центральное действие субстанции P (образуется в гипоталамусе и амигдале) обеспечивает тормозное влияние на секрецию кортикотропин-рилизинг гормона, предотвращает стрессорную гипертрофию надпочечников [8], нивелирует стрессорную гипертензивную реакцию [6] и увеличивает резистентность к эмоциональному стрессу [10]. Помимо этого, субстанция P обладает периферическим действием — синтезируется в надпочечниках и формирует выход из них катехоламинов, уменьшая выброс этих гормонов при стрессе [11, 12].

Установлено, что в условиях стресса животные ранжируются на предрасположенных к дезорганизации различных физиологических

функций и стойких к стрессу. Тест «открытого поля» служит методом для прогнозирования индивидуальной устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. В этом тесте оценивают поведение животных, представляющее собой комплексный ответ, который формируется на основе генетических, возрастных, половых и других составляющих, что позволяет избрать его в качестве прогностического критерия индивидуальной стрессоустойчивости [13–17].

Углеводсодержащие биополимеры в сыворотке крови выполняют функции межклеточного взаимодействия, стабилизации и защиты биологически активных соединений от преждевременного протеолиза, связывания и нейтрализации вирусов и бактерий, маркируют клетки крови для связывания с лектинами [17–20].

На сегодняшний день существует небольшое количество экспериментальных работ, посвящённых изучению обмена углеводсодержащих биополимеров при различных стрессогенных воздействиях. Особое внимание исследователи уделяли изучению особенностей обмена сиалогликопротеинов в составе слизистого секрета органов желудочно-кишечного тракта, выполняющих барьерную функцию [21,22], поскольку на развитие «стрессовых» язв желудка указывал ещё Г.Селье. Эффекты воздействия ВЭП на метаболизм углеводсодержащих биополимеров не изучены.

Цель нашей работы — изучение содержания компонентов углеводсодержащих биополимеров в сыворотке крови у экспериментальных животных с различной стрессоустойчивостью в условиях техногенного ВЭП, а также после введения субстанции Р.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на 72 половозрелых белых беспородных крысах-самцах с массой тела 180–220 г в возрасте 12–15 нед (половозрелые особи). Выбор беспородных животных в качестве объекта исследования обусловлен тем, что у них отсутствует генетически детерминированная устойчивость той или иной системы внутренних органов [12]. Животных содержали в виварии Ижевской государственной медицинской академии (сертифицирован Государственной ветеринарной службой Удмуртской Республики) по 10–12 особей в клетке, при температуре воздуха 20–22 °С и режиме искусственного освещения (8:00–20:00 — свет, 20:00–8:00 — темнота). Использовали сухой комбинированный корм для грызунов.

Протокол исследования и выведение животных из опыта осуществляли в соответствии с принципами биоэтики, изложенными

в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985) и приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики». На проведение эксперимента получено разрешение локального этического комитета Ижевской государственной медицинской академии №607 от 22.05.2018.

Для определения стрессоустойчивости до начала исследования крыс тестировали по методике «открытого поля» [14,23] (круглая площадка диаметром 90 см, разделённая на 19 центральных и 18 периферических секторов, с краю ограниченная стенками высотой 40 см, освещённая лампой мощностью 100 Вт сверху). При тестировании регистрировали поведенческие показатели: горизонтальная и вертикальная двигательная активность, латентный период первого движения, латентный период выхода в центр, количество пересечённых квадратов, количество стоек, время груминга и вегетативные показатели (число болюсов). В регистрации и анализе поведенческих тестов использовали программный комплекс RATTEST (Россия) [15,24].

Для вычисления индекса активности сумму числа пересечённых периферических и центральных секторов, периферических и центральных стоек, а также исследованных объектов делили на сумму латентных периодов первого движения и выхода в центр открытого поля [14].

В зависимости от результатов животных распределили на три группы: стрессоустойчивые ($K_{уст}=2,00–5,00$) — СУ, не устойчивые к стрессу ($K_{уст}=0,30–0,70$) — СН, амбивалентные ($K_{уст}=0,8–1,99$) — СА.

Всех животных подвергали действию техногенного ВЭП (патент на полезную модель №166292 «Устройство для исследования влияния вращающегося электрического поля на биологические объекты»). ВЭП-оборудование собрано на основе физической модели линии электропередачи (трансформатор, электроды, конденсатор, резистор). Напряжение между электродами использовали в качестве опорного напряжения. Относительно этого опорного напряжения при помощи фазосдвигающей цепочки, образованной последовательно соединёнными конденсатором и резистором, образовывалось второе напряжение со сдвигом фазы ($\alpha=45^\circ$), которое поступало тоже на электроды. Между электродами формировалось ВЭП, физическое действие которого определялось суперпозицией двух ортогональных полей, амплитудные значения напряжённости:

Таблица 1. Компоненты углеводсодержащих биополимеров и α -L-фукозидаза в сыворотке крови крыс при действии вращающегося электрического поля (ВЭП)

Группы		Сиаловые кислоты, ммоль/л	Мукопротеины, мг/дл	Фукоза, мг%	α -L-фукозидаза, ед./л
Контроль (n=18)	СУ (n=6)	26,65 [25,9; 27,4]	128,7 [126,4; 128,6]	6,5 [6,1; 6,75]	71 [71; 72]
	СН (n=6)	23,65 [23,4; 23,7]	150,4 [149,3; 151,6]	8,7 [8,2; 9]	50,5 [49,7; 51]
	СА (n=6)	23 [21,2; 24,1]	140 [139,4; 141,2]	7,25 [6,9; 7,5]	54,5 [53,5; 57,5]
ВЭП, 10-й день (n=18)	СУ (n=6)	30,6 [30,5; 31]*	121,3 [120,4; 122]*	7,25 [7,2; 7,4]*	145,5 [145,1; 145,8]*
	СН (n=6)	29,4 [29,2; 29,5]*	135,6 [134,6; 136,1]*	10,8 [10,6; 11]*	129,25 [129; 129,8]*
	СА (n=6)	27,1 [27; 27,3]*	134,1 [133,4; 134,4]*	10 [9,75; 10,1]*	134,4 [133,4; 135]*
ВЭП, 20-й день (n=18)	СУ (n=6)	29,7 [29,1; 30,4]*	110,1 [109,4; 111,6]*	6,5 [6,2; 6,75]*	113,3 [110; 115,1]*
	СН (n=6)	29 [28,5; 29,5]*	149,3 [148,3; 149,8]*	5,5 [5,4; 5,6]*	123,8 [123,5; 124]*
	СА (n=6)	28,4 [28,3; 28,5]*	142,2 [141,8; 142,5]*	8,5 [7,8; 8,8]*	133 [132,5; 133,7]*

Примечание: статистическая значимость различия показателей * $p < 0,05$, определённая с помощью Н-критерия Краскела–Уоллиса.

30,5 и 75,9 В/м соответственно. Поля изменялись по синусоидальному закону с частотой 50 Гц. Электропитание: от сети переменного тока (220 В). В части ВЭП-оборудования находилось пространство (относительно центра установки), ограниченное по осям X, Y и Z, где однородность напряжённости электрического поля наибольшая. Экспериментальных животных помещали внутрь установки ежедневно в первой половине дня по 60 мин в течение 10 и 20 дней.

Группой контроля служили животные (n=18), которых помещали в установку без её включения в сеть.

В сыворотке крови флюориметрически определяли уровень сиаловых кислот (СК) (Сиалотест, Россия), мукопротеинов (набор реагентов ХоспитексДиагностикс, Россия), фукозы (набор реагентов PanreacLifesciences, Испания) и α -L-фукозидазы (набор реагентов DIRUI, Китай) до воздействия ВЭП, на 10-й и 20-й дни исследования.

Также были проведены исследования при сочетанном воздействии ВЭП и введения субстанции Р (Sigma, USA). Субстанцию Р вводили в дозе 25 мкг/кг, растворённой в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида через день внутрибрюшинно в течение 20 дней. Группой контроля служили животные (n=18), которым вводили 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида через день внутрибрюшинно в течение 20 дней.

Статистическую обработку трёх независимых групп по одному количественному признаку выполняли с помощью Н-критерия Краскела–Уоллиса. Непараметрический критерий Манна–Уитни (Statistica 6.0) был использован для парного сравнения выборок. Различия между выборками считали достоверными при

$p < 0,05$. В статье данные представлены в виде медианы и квартилей — Me (Q_1 – Q_3).

Результаты. На 10-й день воздействия ВЭП (табл. 1) в сыворотке крови у всех животных отмечено возрастание концентрации СК — основных углеводных компонентов гликопротеинов, занимающих концевое положение в гликоконъюгатах [17]. Так, у СУ крыс превышение данного показателя по сравнению с контрольной группой составило 16% ($p=0,02$), у СН — 25% ($p=0,019$), у СА — 18% ($p=0,02$). Высокий уровень суммарных СК в сыворотке крови животных при действии ВЭП свидетельствует об интенсивных процессах катаболизма углеводсодержащих биополимеров.

Концентрация мукопротеинов, являющихся фракцией гликопротеинов, снижалась на 10-й день стресса во всех группах животных по сравнению с контрольной.

Об интенсивном метаболизме углеводсодержащих биополимеров при действии ВЭП свидетельствует высокий уровень фукозы — одного из терминальных углеводов в составе гликопротеинов [20]. Так, содержание фукозы в большей степени увеличивалось у СН и СА животных (на 25%, $p=0,02$), у СУ особей прирост данного показателя составил 11% ($p=0,028$). Параллельно происходило увеличение активности α -L-фукозидазы, что свидетельствует об усиленном катаболизме фукозосодержащих гликопротеинов. Активность фермента превышала значения контрольной группы у СН животных в 2,6 раза ($p=0,019$), у СА — в 2,4 раза ($p=0,02$), у СУ крыс — в 2 раза ($p=0,019$).

На 20-й день стресса в сыворотке крови концентрация СК оставалась повышенной по отношению к контрольным значениям во всех группах животных. При этом данный показатель

Таблица 2. Компоненты углеводсодержащих биополимеров и α -L-фукозидаза в сыворотке крови крыс при сочетании действия вращающегося электрического поля (ВЭП) и введения субстанции Р

Группы		Сиаловые кислоты, ммоль/л	Мукопротеины, мг/дл	Фукоза, мг%	α -L-фукозидаза, ед./л
Контроль + NaCl 0,9% (n=18)	СУ (n=6)	26,2 [26; 26,3]	129 [128,7; 129,4]	6,1 [6; 6,3]	70,5 [70; 71,25]
	СН (n=6)	23,4 [23,1; 23,7]	148,2 [148; 148,6]	8,5 [8,37; 8,62]	49 [48,75; 49,25]
	СА (n=6)	24 [23,9; 24,2]	141,5 [141,2; 141,7]	9 [9; 9,12]	57,5 [56,75; 57]
ВЭП 10 дней + субстанция Р (n=18)	СУ (n=6)	21,5 [21,4; 21,6]*°	110,2 [109,8; 110,4]*°	2,8 [2,65; 3]*°	42,35 [42,3; 42,42]*°
	СН (n=6)	19,5 [19; 21,4]*°	124,8 [122,7; 125,6]*	2,1 [2,1; 2,25]*°	37,5 [37,2; 37,5]*°
	СА (n=6)	21,4 [21,4; 21,5]*°	126,2 [125,1; 127,3]*°	2,25 [2; 2,5]*°	41 [40,9; 41,05]*°
ВЭП 20 дней + субстанция Р (n=18)	СУ (n=6)	23 [22,9; 23,2]*°	102 [101,6; 102,4]*°	2,66 [2,5; 2,7]*°	41,4 [41,3; 41,6]*°
	СН (n=6)	21,5 [21,3; 21,6]*°	122,6 [121,1; 126,6]*°	2,5 [2,5; 2,5]*°	38 [37,9; 38,2]*°
	СА (n=6)	21,5 [21,4; 21,6]*°	125,4 [125; 125,9]*°	2,1 [2; 2,25]*°	41,1 [41; 41,12]*°

Примечание: статистическая значимость различия показателей * $p < 0,05$, определённая с помощью Н-критерия Краскала–Уоллиса; ° $p < 0,05$ при сравнении с действием ВЭП в аналогичные сроки с использованием критерия Манна–Уитни.

у СУ и СН животных не имел достоверных отличий по сравнению с 10-м днём. Содержание мукопротеинов продолжало уменьшаться по сравнению с 10-м днём у СУ животных (на 9%, $p=0,021$), тогда как у СН и СА происходило восстановление данного показателя до контрольных величин. Концентрация фукозы на 20-й день стресса достигала контрольных значений у СУ и СА животных, а у СН особой происходило снижение данного показателя как по отношению к 10-му дню стрессового воздействия (на 47%, $p=0,019$), так и относительно контроля (на 34%, $p=0,02$). При этом отмечено снижение активности α -L-фукозидазы у СУ крыс на 24% ($p=0,019$) по сравнению с 10-м днём действия ВЭП, но восстановления активности фермента до контрольного уровня не происходило ни в одной группе животных.

В исследованиях при сочетанном воздействии (ВЭП + субстанция Р) на 10-й день эксперимента (табл. 2) зарегистрировано снижение концентрации СК во всех группах животных, в то время как при действии ВЭП данный показатель повышался. Так, у СУ и СА животных обнаружено снижение СК как по отношению к контролю (на 22%, $p=0,021$ и 11%, $p=0,021$ соответственно), так и по сравнению с изолированным воздействием ВЭП (на 24%, $p=0,02$ и 29%, $p=0,019$ соответственно). У СН особой данный показатель был ниже на 48% ($p=0,02$) при сравнении с 10-м днём воздействия ВЭП и не имел достоверных различий с контролем.

Так же, как и при действии ВЭП, содержание мукопротеинов во всех группах животных снижалось по сравнению с контрольными значениями: у СУ на 17% ($p=0,02$), у СН на 19% ($p=0,02$), у СА на 12% ($p=0,02$). Нужно отметить, что в группах СУ и СА крыс уровень

мукопротеинов был достоверно ниже, чем при изолированном воздействии ВЭП в эти же сроки эксперимента.

Если при действии ВЭП происходило повышение содержания фукозы в сыворотке крови, то на фоне введения субстанции Р эти изменения носили противоположный характер — происходило достоверное резкое снижение уровня фукозы в 2–4 раза во всех группах животных. Относительно контрольных значений также зарегистрировано существенное снижение концентрации фукозы: у СУ на 55% ($p=0,017$), у СН на 74% ($p=0,019$), у СА на 75% ($p=0,017$).

Активность α -L-фукозидазы при сочетанном воздействии снижалась, тогда как при изолированном действии ВЭП активность фермента повышалась. Снижение активности α -L-фукозидазы у СУ крыс по отношению к контролю составило 41% ($p=0,02$) и относительно действия ВЭП 71% ($p=0,02$); у СН — 24 и 71% ($p=0,02$) соответственно, у СА животных — 29 и 69% ($p=0,02$) соответственно.

На 20-й день сочетанного воздействия в сыворотке крови крыс сохранялись сниженными значения исследуемых показателей во всех группах животных по сравнению с 20-м днём изолированного действия ВЭП. Так, концентрация СК была ниже у СН на 27% ($p=0,019$), в группах СУ и СА животных уровень СК был также ниже, но не имел достоверных отличий. Содержание мукопротеинов на фоне введения субстанции Р в сочетании с ВЭП также было достоверно меньше, чем в условиях действия ВЭП в эти же сроки эксперимента. Концентрация фукозы оставалась сниженной во всех группах при сравнении с 20-м днём изолированного стрессового воздействия: у СУ в 2,5 раза ($p=0,02$), у СН в 2,2 раза ($p=0,019$),

у СА животных в 4 раза ($p=0,02$). Активность α -L-фукозидазы также была снижена: у СУ на 63% ($p=0,021$), у СН и СА животных на 69% ($p=0,02$).

Обращает на себя внимание тот факт, что введение субстанции Р на всём протяжении эксперимента не только ограничивало стрессовые эффекты воздействия ВЭП, но и способствовало противоположной направленности изменений в метаболизме изучаемых углеводсодержащих биополимеров в сыворотке крови.

Обсуждение. Таким образом, при действии техногенного ВЭП нарушается метаболизм углеводсодержащих биополимеров в сыворотке крови с преобладанием процессов распада. Наибольшие изменения мы наблюдали в группе СН животных на 10-й день стресса. Эти результаты согласуются с данными, полученными исследователями при использовании других экспериментальных моделей стресса.

Так, в ряде работ [21,25,26] было продемонстрировано, что длительная многократная иммобилизация и метаболический стресс, вызванный экспериментальным сахарным диабетом, приводят к интенсификации процессов распада в обмене сиалогликопротеинов плазмы крови. Эти проявления, вероятно, можно объяснить нарастанием десиаилирования олигосахаридных цепей плазменных сиалогликопротеинов, поскольку большая часть этих комплексов участвует в образовании группы белков острой фазы, иммунных комплексов и поверхностных мембранных структур, принимающих участие в посыле трансмембранного сигнала в клетку.

Ещё в 1936 г. Ганс Селье описал синдром стресса, при котором воздействия различного происхождения, такие как физические, химические, биологические, психогенные и социальные, способны вызывать стресс-реакцию организма. Физический стресс, вызываемый ВЭП, оказывает, с одной стороны, специфическое действие на организм, но также приводит к изменениям, характерным для любого стресса. На фоне усиленной работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит повышение синтеза глюкокортикоидов, являющихся аллостерическими ингибиторами глюкозаминсинтетазы, что может привести к угнетению синтеза глюкозамин-предшественников в синтезе углеводсодержащих биополимеров [27,28]. Катехоламины, выступая синергистами глюкокортикоидных гормонов в регуляции углеводного и белкового обмена через активацию аденилатциклазы, также способствуют усилению катаболических реакций

в метаболизме углеводсодержащих биополимеров [25,26,29].

Нужно отметить, что выраженность процессов распада изучаемых углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани на 20-й день воздействия ВЭП снижалась, в пользу чего свидетельствуют восстановление концентрации фукозы и снижение активности α -L-фукозидазы, нормализация уровня мукопротеинов в сыворотке крови у СН и СА животных. Сохранение низкого уровня мукопротеинов у СУ животных, возможно, связано с более длительным поддержанием высоких значений глюкокортикоидов в крови, что наблюдали исследователи при других видах стрессовых воздействий у СУ особей [22,26]. По-видимому, к этому сроку стрессового воздействия наступает стадия адаптации и стабилизации метаболизма углеводсодержащих биополимеров.

Введение субстанции Р ограничивает катаболические эффекты воздействия ВЭП в отношении метаболизма углеводсодержащих биополимеров в сыворотке крови, о чём свидетельствует снижение уровня СК, фукозы, а также низкая ферментативная активность α -L-фукозидазы. Нельзя с полной уверенностью судить об усилении процессов анаболизма гликоконъюгатов, поскольку содержание определяемой фракции гликопротеинов, в частности мукопротеинов, в плазме крови оставалось пониженным. Возможно, интенсивный биосинтез и накопление углеводсодержащих биополимеров происходили непосредственно во внутренних органах, прежде всего в печени, которая служит их основным «поставщиком» для периферической крови.

Согласно литературным данным [7,11,30], ряд эндогенных пептидов, в частности субстанция Р, участвуют в нейрорхимических механизмах повышения устойчивости к эмоциональному стрессу. Действие субстанции Р проявляется в модуляторном влиянии на метаболизм катехоламинов в центральной нервной системе при стрессе. Нормализацию содержания катехоламинов в структурах мозга рассматривают как один из ключевых факторов устойчивости к эмоциональному стрессу [10].

Известно, что при эмоциональном стрессе нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что даёт возможность веществам, находящимся в кровотоке, оказывать влияние на структуры центральной нервной системы [31].

Механизмы формирования стрессорных реакций, обусловленных действием ВЭП, по-видимому, сопоставимы с механизмами разви-

тия эмоционального стресса. Возможно, в наших опытах внутрибрюшинное введение субстанции Р способствовало активации как периферических, так и центральных NK-1-рецепторов тахикининов. Поскольку субстанция Р ограничивает стресс-индуцированную активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [30], можно предположить, что частичное устранение изменений изучаемых показателей гликопротеинов и восстановление баланса анаболических и катаболических процессов в обмене их биополимеров связаны именно со снижением катаболического действия глюкокортикоидов и адреналина.

ВЫВОДЫ

1. Вращающееся электрическое поле, служащее экспериментальной моделью стресса, вызывает существенные изменения содержания углеводсодержащих биополимеров в сыворотке крови животных.

2. На 10-й день воздействия вращающегося электрического поля у стрессоустойчивых, не устойчивых к стрессу и амбивалентных крыс повышается уровень сиаловых кислот, фукозы и α -L-фукозидазы и снижается концентрация мукопротеинов, что характерно для преобладания катаболических процессов. Наибольшие изменения отмечены у не устойчивых к стрессу особей.

3. К 20-му дню действия вращающегося электрического поля интенсивность процессов распада углеводсодержащих биополимеров снижается, о чём можно судить по восстановлению концентрации фукозы и снижению активности α -L-фукозидазы, нормализации уровня мукопротеинов в сыворотке крови у не устойчивых к стрессу и амбивалентных животных.

4. Введение субстанции Р во всех группах животных ограничивает эффекты вращающегося электрического поля в отношении метаболизма углеводсодержащих биополимеров в сыворотке крови, о чём можно судить по снижению уровня сиаловых кислот, фукозы и низкой ферментативной активности α -L-фукозидазы при сочетанном воздействии.

Участие авторов. Т.С.В. проводила исследование, отвечала за сбор и анализ результатов; Н.Н.В. участвовала в анализе результатов; Л.С.И. — руководитель проекта.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кострюкова Н.К., Гудков А.Б., Карпин В.А., Лавкина Е.С. Биологические эффекты сверхслабых магнитных полей. Обзор литературы. *Экология человека*. 2004; (3): 55–59. [Kostryukova N.K., Gudkov A.B., Karpin V.A., Lavkina E.S. Biological effects of superweak magnetic fields. Literature review. *Ekologiya cheloveka*. 2004; (3): 55–59. (In Russ.)]
2. Пряхин Е.А. Адаптивные реакции при воздействии факторов электромагнитной природы. *Вестн. ЧГПУ*. 2006; (6): 136–145. [Pryakhin E.A. Adaptive reactions under the influence of electromagnetic factors. *Vestn. ChGPU*. 2006; (6): 136–145. (In Russ.)]
3. Щепина Т.П., Некрасова Д.А., Егоркина С.Б. Влияние вращающегося электрического поля на репродуктивный потенциал экспериментальных животных. *Здоровье населения и среда обитания*. 2014; (8): 53–55. [Shchepina T.P., Nekrasova D.A., Egorkina S.B. The influence of low frequency rotating field on reproductive potential of experimental animal. *Zdorove naseleniya i sreda obitaniya*. 2014; (8): 53–55. (In Russ.)]
4. Зайнаева Т.П., Егоркина С.Б. Влияние вращающегося электрического поля на систему «мать-плацента-плод» у крыс с разной прогностической стрессоустойчивостью. *Экология человека*. 2016; (8): 3–7. [Zajnaeva T.P., Yegorkina S.B. The impact of the low-frequency rotating electric field on the “mother-placenta-fetus” system in rats with various prognostic stress resistance. *Ekologiya cheloveka*. 2016; (8): 3–7. (In Russ.)] DOI: 10.33396/1728-0869-2016-8-3-7.
5. Зайнаева Т.П., Егоркина С.Б. Система мать-плацента-плод в условиях техногенного вращающегося электромагнитного поля у крыс с различной прогностической стрессоустойчивостью. *Вестн. новых мед. технол. Электронное издание*. 2016; (2): 156–160. [Zajnaeva T.P., Yegorkina S.B. The system mother-placenta-fetus in the technogeneous rotating electric field in rats with various prognostic stress resistance. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2016; (2): 156–160. (In Russ.)] DOI: 10.12737/19641.
6. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. *Пат. физиол. и эксперим. теран.* 2000; (2): 24–31. [Pshennikova M.G. The phenomenon of stress. Emotional stress and its role in pathology. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2000; (2): 24–31. (In Russ.)]
7. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 112 с. [Sudakov K.V., Umryukhin P.E. *Sistemnye osnovy emotional'nogo stressa*. (System bases of emotional stress.) M.: GEOTAR Media. 2010; 112 p. (In Russ.)]
8. Егоркина С.Б., Елисеева Е.В. Опиоидные пептиды как нейромодуляторы адаптивных процессов. *Вестн. Удмуртского ун-та*. 2010; (3): 25–27. [Egorkina S.B., Eliseeva E.V. Opioid peptides as neuromodulators of adaptive processes. *Bulletin of Udmurt University. Biology & earth sciences*. 2010; (3): 25–27. (In Russ.)]
9. Mantyh P.W. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor. *J. Clin. Psychiatry*. 2002; 63 (11): 6–10. PMID: 12562137.
10. Юматов Е.А. Психофизиология эмоций и эмоционального напряжения студентов. М.: ИТРК. 2017; 198 с. [Yumatov E.A. *Psikhofiziologiya emotsiy i emotsional'nogo napryazheniya studentov*. (Psychophysiology of emotions and emotional tension of students.) M.: ITRK. 2017; 198 p. (In Russ.)]
11. Пшенникова М.Г. Врождённая эффективность стресс-лимитирующих систем, как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям. *Успехи физиол. наук*. 2003;

34 (3): 55–67. [Pshennikova M.G. Hereditary efficiency of stress-limiting systems as a factor of the resistance to stress-induced disorders. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2003; 34 (3): 55–67. (In Russ.)]

12. Schank J.R., Ryabinin A.E., Giardino W.J., Ciccocioppo R., Heilig M. Stress related neuropeptides and addictive behaviors: Beyond the usual suspects. *Neuron*. 2012; 76 (1): 192–208. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.026.

13. Васильева Н.Н., Брындина И.Г. Роль индивидуальной стрессоустойчивости в реализации влияний иммобилизационного и зоосоциального стресса на сурфактантную систему лёгких. *Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2012; 98 (7): 871–878. [Vasilyeva N.N., Bryndina I.G. The role of individual stress resistance in realization of immobilization and zoosocial stress effects on pulmonary surfactant system. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2012; 98 (7): 871–878. (In Russ.)]

14. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. *Вестн. новых мед. технол.* 2002; 9 (1): 16–18. [Koplik E.V. Method for determining the criterion of rat resistance to emotional stress. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2002; 9 (1): 16–18. (In Russ.)]

15. Майоров О.Ю. Оценка индивидуально-типологических особенностей поведения и устойчивости интактных белых крыс-самцов на основе факторной модели нормального этологического спектра показателей в тесте «открытое поле». *Клин. информатика и телемедицина*. 2011; 7 (8): 21–32. [Mayorov O.Yu. Assessment of individual typological features of behavior and stability of intact white male rats based on the factor model of the normal ethological spectrum of indicators in the open field test. *Clinical Informatics and telemedicine*. 2011; 7 (8): 21–32. (In Russ.)]

16. Перцов С.С., Коплик Е.В., Симбирцев А.С., Калинин Л.С. Влияние ИЛ-1β на поведение крыс в условиях слабой стрессорной нагрузки при тестировании в открытом поле. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2009; (11): 488–490. [Pertsov S.S., Koplik E.V., Simbirtsev A.S., Kalinichenko L.S. Influence of IL-1β on the behavior of rats under weak stress load when testing in an open field. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2009; (11): 488–490. (In Russ.)]

17. Видершайн Г.Я. Гликобиология: успехи, проблемы и перспективы. *Биохимия*. 2013; 78 (7): 877–900. [Wiederschain G.Ya. Glycobiology: progress, problems and perspectives. *Biokhimiya*. 2013; 78 (7): 877–900. (In Russ.)]

18. Bauer J., Osborn H.M.I. Sialic acids in biological and therapeutic processes: opportunities and challenges. *Future Med. Chemistry*. 2015; 7 (16): 2285–2299. DOI: 10.4155/fmc.15.135.

19. Bohm S., Schwab I., Lux A., Nimmerjahn F. The role of sialic acid as a modulator of the anti-inflammatory activity of IgG. *Semin. Immunopathol.* 2012; 34 (3): 443–453. DOI: 10.1007/s00281-012-0308-x.

20. Varki A. Sialic acids in human health and disease. *Trends in Mol. Med.* 2008; 14 (8): 351–360. DOI: 10.1016/j.molmed.2008.06.002.

21. Гребёнкина Е.П., Минаева Е.В. Стресс-реализующее влияние нейрогенного стресса на неспецифическое звено иммунного ответа, показатели сialogликопротеинов и коллагена. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2015; (4): 25–26. [Grebenkina E.P., Minaeva E.V. Stress implementing influence of neurogenic stress on nonspecific element of the immune response, sialoglycoprotein and collagen indices. *Zdorove, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2015; (4): 25–26. (In Russ.)]

22. Протасова С.В., Бутолин Е.Г., Оксюзан А.В. Обмен углеводсодержащих биополимеров в печени и слизистой

желудка при экспериментальном диабете у крыс с различной устойчивостью к стрессу. *Сахарный диабет*. 2010; (1): 10–12. [Protasova S.V., Butolin E.G., Oksuzyan A.V. Metabolism of carbohydrate-containing biopolymers in liver and gastric mucosa of rats with experimental diabetes and varying stress resistance. *Saharnyy diabet*. 2010; (1): 10–12. (In Russ.)] DOI: 10.14341/2072-0351-6010.

23. Перцов С.С. Катехоламины надпочечников крыс линии Август и линии Вистар при остром эмоциональном стрессе. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1997; 123 (6): 645–648. [Pertsov S.S. Catecholamines of the adrenal glands of August and Wistar rats under acute emotional stress. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 1997; 123 (6): 645–648. (In Russ.)]

24. Пермяков А.А., Елисеева Е.В. Анализ поведенческих реакций у экспериментальных животных с различной стрессоустойчивостью. Ижевск: КнигоГрад. 2017; 127 с. [Permyakov A.A., Eliseeva E.V. *Analiz povedencheskikh reaktsiy u eksperimental'nykh zhivotnykh s razlichnoy stressoustoychivost'yu*. (Analysis of behavioral reactions in experimental animals with different stress resistance.) Izhevsk: Knigograd. 2017; 127 p. (In Russ.)]

25. Лекомцев И.В., Наумова Н.Г., Логвиненко С.В. Показатели обмена сialogликопротеинов в плазме крови крыс с экспериментальным диабетом. *Труды Ижевской гос. мед. академии*. 2000; (38): 25. [Lekomtsev I.V., Naumova N.G., Logvinenko S.V. Indicators of sialoglycoprotein exchange in blood plasma of rats with experimental diabetes. *Proceedings of the Izhevsk state medical academy*. 2000; (38): 25. (In Russ.)]

26. Протасова С.В., Бутолин Е.Г., Оксюзан А.В. Динамика изменения содержания углеводсодержащих биополимеров в крови крыс при длительных стрессогенных воздействиях различного генеза. *Вятский мед. вестн.* 2008; (1): 81–83. [Protasova S.V., Butolin E.G., Oksuzyan A.V. Dynamics of changes in the content of carbohydrate-containing biopolymers in the blood of rats under long-term stress effects of various genesis. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2008; (1): 81–83. (In Russ.)]

27. Smith T. Glucocorticoid regulation of glucosaminoglycan synthesis in cultured human skin fibroblasts: evidence for a receptor-mediated mechanism involved effects on specific *de novo* protein synthesis. *Metabolism*. 1988; 37 (2): 179–184. DOI: 10.1016/S0026-0495(98)90015-4.

28. Varki A., Lowe J.B. *Essentials of Glycobiology*. 2nd ed. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2009; 784 p.

29. Кунижев С.М., Андрусенко С.Ф., Денисова Е.В. Гликопротеины. Медико-биологические функции, свойства, выделение и применение. М.: Вузовская книга. 2016; 140 с. [Kunizhev S.M., Andrusenko S.F., Denisova E.V. *Glikoproteiny. Mediko-biologicheskie funktsii, svoystva, vydelenie i primeneniye*. (Glycoproteins. Medico-biological functions, properties, selection and application.) M.: University book. 2016; 140 p. (In Russ.)]

30. Данилов Г.Е., Мягков А.В., Брындина И.Г., Васильева Н.Н. Роль стресс-протекторных структур мозга в регуляции висцеральных функций. М.: Издательство РАМН. 2004; 144 с. [Danilov G.E., Myagkov A.V., Bryndina I.G., Vasilyeva N.N. *Rol' stress-protektornykh struktur mozga v regulatsii vistseral'nykh funktsiy*. (The role of stress-inducing brain structures in the regulation of visceral functions.) M.: RAMN publishing house. 2004; 144 p. (In Russ.)]

31. Esposito B. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability by acute stress. *J. Pharmacol.* 2002; (303): 1061–1066. DOI: 10.1124/jpet.102.038497.

Эффективность трипептида Leu-Ile-Lys в коррекции экспериментального уратного нефролитиаза

Александр Юрьевич Жариков¹, Олеся Николаевна Мазко^{1,2},
Олеся Геннадьевна Макарова¹, Игорь Петрович Бобров¹,
Артём Сергеевич Кальницкий^{1*}, Ганна Викторовна Жарикова¹,
Николай Николаевич Якушев¹, Иван Егорович Госсен¹

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

²Алтайский государственный университет, г. Барнаул, Россия

Реферат

Цель. Изучить влияние трипептида Leu-Ile-Lys (лейцин-изолейцин-лизин) на течение экспериментального уратного нефролитиаза.

Методы. Эксперимент проводили на 23 крысах-самцах линии Wistar с массой тела 200–220 г, разделённых на контрольную (n=8, моделирование уратного нефролитиаза) и опытную (n=15, моделирование уратного нефролитиаза + введение трипептида Leu-Ile-Lys) группы. Трипептид вводили внутривентрикулярно через зонд в дозе 11,5 мг/кг. Ежедневно проводили сбор суточной мочи и определяли активность лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтранспептидазы. После 3 нед эксперимента животных подвергали эвтаназии и изымали почки для определения показателей свободнорадикального окисления (концентрация тиобарбитурат-реактивных продуктов, общая прооксидантная и общая антиоксидантная активность, активность каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) и проведения морфологического исследования, в ходе которого определяли количество, площадь конкрементов и состояние почечных тканей. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 12.0 для Windows. Использовали критерии Манна–Уитни и Уилкоксона. Результаты представляли медианой, а также 25-м и 75-м перцентилями. Значимость различий признавали при $p < 0,05$.

Результаты. В почках крыс опытной группы зафиксировано 2-кратное снижение количества депозитов в сравнении с контрольной группой ($1,6 \pm 0,2$ и $3,2 \pm 0,4$ соответственно, $p = 0,001$). Активность лактатдегидрогеназы в моче крыс контрольной группы возросла с $0,10$ ($0,06$; $0,21$) ед./мг креатинина в сутки на исходном уровне до $0,75$ ($0,44$; $1,07$) ед./мг креатинина в сутки на 21-й день ($p = 0,012$), в опытной группе — с $0,10$ ($0,06$; $0,12$) ед./мг креатинина в сутки на исходном уровне до $0,45$ ($0,34$; $0,71$) ед./мг креатинина в сутки на 21-й день ($p = 0,003$). Концентрация тиобарбитурат-реактивных продуктов в опытной группе была в 1,2 раза ниже аналогичного показателя контрольной группы: $4,2$ ($3,9$; $4,6$) мкмоль и $5,1$ ($4,7$; $5,5$) мкмоль соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, в почках крыс опытной группы общая антиоксидантная активность была в 1,3 раза выше, чем в контроле: $70,4$ ($65,4$; $74,1$)% и $53,8$ ($33,3$; $62,2$)% соответственно ($p < 0,001$). Активность супероксиддисмутазы в опытной группе была выше, чем в контрольной, в 1,5 раза: $12,4$ ($11,0$; $13,2$)% против $8,1$ ($6,4$; $13,1$)% ($p = 0,016$). Активность каталазы в опытной группе была выше, чем в контрольной, в 1,2 раза: $31,1$ ($26,4$; $36,1$)% против $25,1$ ($20,3$; $27,1$)% ($p = 0,005$).

Вывод. Трипептид Leu-Ile-Lys оказывает литолитическое действие, проявившееся в ослаблении активности маркеров оксидативного стресса и 2-кратном снижении среднего количества уратных конкрементов в почках при внутривентрикулярном применении у крыс в течение 21 дня.

Ключевые слова: уратный нефролитиаз, трипептид Leu-Ile-Lys, фармакологическая коррекция.

Для цитирования: Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Якушев Н.Н., Госсен И.Е. Эффективность трипептида Leu-Ile-Lys в коррекции экспериментального уратного нефролитиаза. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 494–500. DOI: 10.17816/KMJ2021-494.

Efficacy of Leu-Ile-Lys tripeptide in the correction of experimental urate nephrolithiasis

A.Yu. Zharikov¹, O.N. Mazko^{1,2}, O.G. Makarova¹, I.P. Bobrov¹, A.S. Kalnitsky¹, G.V. Zharikova¹, N.N. Yakushev¹, I.E. Gossen¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

²Altai State University, Barnaul, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of the Leu-Ile-Lys (leucine-isoleucine-lysine) tripeptide on the course of experimental urate nephrolithiasis.

Methods. The experiment was carried out on 23 male Wistar rats weighing 200–220 grams that were divided into a control (n=8, modeling of urate nephrolithiasis) and an experimental (n=15, modeling of urate nephrolithiasis + administration of Leu-Ile-Lys tripeptide) groups. The tripeptide was administered intragastrically through a tube at a dose of 11.5 mg/kg. Daily urine was collected on a weekly basis, and the activity of lactate dehydrogenase and gamma-glutamyl transpeptidase was determined. After three weeks of the experiment, the animals were euthanized, and kidneys were removed to determine the parameters of free radical oxidation [concentration of thiobarbituric acid reactive substances (TARS), total pro-oxidant and total antioxidant activity, the activities of catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPX)] and conduct a morphological study in which the number and area of calculi and the condition of the renal tissues were determined. Statistical data processing was performed using the Statistica 12.0 software. We used the Mann–Whitney U test, the Wilcoxon signed rank test. The results are presented as median with the 25th and 75th percentiles. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. In the kidneys of the rats of the experimental group, the number of deposits decreased twofold, as compared with the control group (1.6 ± 0.2 and 3.2 ± 0.4 , respectively, $p = 0.001$). Lactate dehydrogenase activity in the urine of rats increased from 0.10 (0.06; 0.21) units/mg of creatinine per day initially to 0.75 (0.44; 1.07) units/mg creatinine per day on day 21 ($p = 0.012$) in the control group, and from 0.10 (0.06; 0.12) units/mg creatinine per day to 0.45 (0.34; 0.71) units/mg creatinine per day on 21st day ($p = 0.003$) in the experimental group. The concentration of thiobarbituric acid reactive substances in the experimental group was 1.2 times lower than that of the control group: 4.2 (3.9; 4.6) μmol and 5.1 (4.7; 5.5) μmol , respectively ($p < 0.001$). In addition, in the kidneys of the rats of the experimental group, the total antioxidant activity was 1.3 times higher than in control: 70.4 (65.4; 74.1)% and 53.8 (33.3; 62.2)% respectively ($p < 0.001$). Superoxide dismutase activity in the experimental group was 1.5 times higher than in the control group: 12.4 (11.0; 13.2)% against 8.1 (6.4; 13.1)% ($p = 0.016$). Catalase activity in the experimental group was 1.2 times higher than in the control group: 31.1 (26.4; 36.1)% against 25.1 (20.3; 27.1)% ($p = 0.005$).

Conclusion. The Leu-Ile-Lys tripeptide has a litholytic effect, manifested in a statistically significant decrease in the activity of oxidative stress markers ($p < 0.001$) and a twofold decrease in the average amount of uric acid kidney stones ($p < 0.001$).

Keywords: urate nephrolithiasis, Leu-Ile-Lys tripeptide, pharmacological correction.

For citation: Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Kalnitsky A.S., Zharikova G.V., Yakushev N.N., Gossen I.E. Efficacy of Leu-Ile-Lys tripeptide in the correction of experimental urate nephrolithiasis. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 494–500. DOI: 10.17816/KMJ2021-494.

Актуальность. Одна из наиболее часто встречающихся форм мочекаменной болезни — уратный нефролитиаз (УН) [1]. В основе возникновения уратного литогенеза лежат нарушения синтеза и экскреции мочевой кислоты, приводящие к развитию гиперурикемии и гиперурикозурии, отложению в почечных канальцах кристаллов мочевой кислоты и образованию камней [2].

Современные представления об этиологии и патогенезе УН во многом связаны с так называемым метаболическим синдромом, который сегодня выходит на ведущие позиции по распространённости среди внутренних болезней человека [3]. Причина тому — образ жизни

современного человека: неправильное питание, малоподвижный образ жизни, вредные привычки и т.д. В свете этого специалисты прогнозируют дальнейшее усугубление проблемы распространения УН [3]. По этой причине всё большую актуальность будет приобретать создание новых методов лечения УН, в первую очередь — фармакологических методов. Хорошо известно, что в настоящий момент базовым подходом к растворению уратных камней служит так называемая «цитратная терапия» [4].

В то же время этот метод имеет существенные недостатки. Так, например, установлено, что применение цитратных смесей может спровоцировать формирование оксалатных кри-

сталлов на уратных конкрементах ввиду того, что под действием лимонной кислоты происходит активация синтеза таких соединений, как оксалоацетат, фумарат и α -кетоглутарат, что приводит к росту концентрации щавелевой кислоты в моче и образованию нерастворимых кристаллов оксалата кальция [5]. Иными словами, цитратная терапия может спровоцировать развитие смешанной уратно-оксалатной формы мочекаменной болезни, особо трудно поддающейся медикаментозному лечению.

В совокупности всё это определяет высокую актуальность поиска новых эффективных фармакологических средств для коррекции УН.

Ранее нами было установлено, что индивидуальный трипептид Leu-Ile-Lys, проявляет выраженную антилитогенную активность при 6-недельном и хроническом 16-недельном экспериментальном оксалатном нефролитиазе [6, 7]. Учитывая это, мы решили проверить потенциальную эффективность трипептида Leu-Ile-Lys в отношении экспериментального УН, чтобы оценить перспективу его применения как для коррекции моноформ мочекаменной болезни, так и для возможной терапии смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза.

Цель исследования — изучить влияние трипептида Leu-Ile-Lys на течение экспериментального УН.

Материал и методы исследования. Настоящее исследование проводили на базе Исследовательского центра коллективного пользования и кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета (г. Барнаул). В качестве биологической системы использовали 23 самца крыс линии Wistar в возрасте от 2 до 3 мес, имеющих массу тела от 200 до 220 г. Животные были получены в виварии Научно-исследовательского института цитологии и генетики (г. Новосибирск). Животных помещали в индивидуальные клетки, конструкция которых позволяет производить забор мочи. На протяжении всего эксперимента для кормления крыс использовали стандартный лабораторный рацион. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола №9 от 23.10.2020).

Согласно дизайну эксперимента, животных распределяли на две группы: контрольную (моделирование УН, $n=8$) и опытную (моделирование УН + введение трипептида Leu-Ile-Lys, $n=15$).

Для формирования экспериментального УН, согласно общепринятой модели, животным ежедневно на протяжении 3 нед внутриже-

лудочно через зонд вводили смесь оксониевой кислоты в дозе 500 мг/кг и мочевой кислоты в дозе 1000 мг/кг [8]. С 11-го дня и до конца эксперимента животным опытной группы ежедневно вводили трипептид Leu-Ile-Lys внутривентрикулярно через зонд в дозе 11,5 мг/кг, что соответствовало дозе, в которой ранее был выявлен антилитогенный эффект трипептида при экспериментальном оксалатном нефролитиазе [6]. Данное вещество было получено методом химического синтеза на предприятии Shanghai Apeptide CO., LTD (г. Шанхай, Китай) при посредничестве ЗАО «Эвалар» (г. Бийск, Россия).

До начала эксперимента, а затем на 7-е, 11-е, 14-е, 17-е и 21-е сутки производили взятие суточной мочи, в которой определяли экскрецию мочевой кислоты и креатинина, а также активность лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтранспептидазы — ферментов, которые рассматривают в качестве биохимических маркёров повреждения уротелия [9]. Определение производили на лабораторном биохимическом анализаторе CS-T240 (Dirui Industrial Co., Ltd., Китай) с использованием наборов реагентов фирмы АО «Диакон-ДС», Россия.

По истечении 3 нед опыта крыс каждой группы подвергали эвтаназии под эфирным наркозом [10], после чего у них хирургическим путём извлекали обе почки для определения уровня оксидативного стресса в почечной ткани и морфологического исследования структурного и функционального состояния почечной ткани, определения количества и размеров уратных депозитов.

Оценку параметров активности процесса свободнорадикального окисления — концентрации тиобарбитурат-реактивных продуктов, общей прооксидантной активности, общей антиоксидантной активности, активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы — проводили в соответствии с общепринятыми методиками [11].

Для проведения гистологического исследования осуществляли проводку исследуемого материала с помощью аппарата TISSUE-TEK VIPTM 6 (Sakkura, Япония) с последующим получением срезов толщиной 5–7 мкм, произведённым с обязательным захватом почечного сосочка, на аппарате Accu-Cut SRM (Sakkura, Япония). Затем препараты подвергали окраске гематоксилином и эозином и изучали под увеличением $\times 400$ на микроскопе Nikon Eclipse E200 (Китай) для выявления количества и площади уратных депозитов в почечной ткани, а также оценки микроскопической картины почек. Морфометрические исследования прово-

Таблица 1. Динамика активности маркерных ферментов повреждения почечных тканей в моче экспериментальных крыс

Срок	Лактатдегидрогеназа, ед./мг креатинина в сутки		γ-Глутамилтранспептидаза, ед./мг креатинина в сутки	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Исходный уровень	0,10 (0,06; 0,21)	0,10 (0,06; 0,12)	0,74 (0,48; 1,12)	0,54 (0,43; 0,62)
7 дней	0,13 (0,11; 0,19)	0,16 (0,10; 0,19), +60%, $p_{и/у}=0,018$	0,34 (0,24; 0,45), -54%, $p_{и/у}=0,017$	0,23 (0,19; 0,45), -57%, $p_{и/у}=0,011$
Начало введения трипептида Leu-Ile-Lys				
11 дней	0,19 (0,16; 0,22)	0,19 (0,15; 0,22), +90%, $p_{и/у}<0,001$	0,49 (0,29; 0,62)	0,36 (0,23; 0,45), -33%, $p_{и/у}=0,004$
14 дней	0,23 (0,22; 0,29), +130%, $p_{и/у}=0,049$	0,23 (0,17; 0,32), +130%, $p_{и/у}=0,003$	0,29 (0,20; 0,45), -61%, $p_{и/у}=0,014$	0,23 (0,16; 0,32), -57%, $p_{и/у}<0,001$
17 дней	0,32 (0,26; 0,42), +220%, $p_{и/у}=0,017$	0,47 (0,26; 0,50), +370%, $p_{и/у}<0,001$	0,30 (0,22; 0,48), -59%, $p_{и/у}=0,017$	0,22 (0,16; 0,36), -59%, $p_{и/у}=0,009$
21 день	0,75 (0,44; 1,07), +650%, $p_{и/у}=0,012$	0,45 (0,34; 0,71), +350%, $p_{и/у}=0,003$	0,25 (0,21; 0,38), -66%, $p_{и/у}=0,017$	0,27 (0,25; 0,31), -50%, $p_{и/у}=0,003$

Примечание: вариабельность данных представлена медианой с указанием 25-го и 75-го перцентилей; $p_{и/у}$ — уровень статистической значимости изменения показателя внутри группы относительно исходного уровня.

дили с использованием пакетов программного обеспечения Axio Vision 3.1 от Carl Zeiss, а также Image J 1.43 от Wayne Rasband.

Статистическую обработку осуществляли с использованием электронного комплекта Statistica 12.0 для операционной системы Windows. Для анализа биохимических показателей проводили расчёт медианы, а также интерквартильного размаха (25%; 75%), для морфометрических показателей — среднего значения и ошибки среднего. Для выявления статистической значимости различий проводили проверку нормальности распределения полученных данных. Ввиду того, что распределение признаков было отличным от нормального, использовали непараметрические критерии, такие как критерий Уилкоксона (для оценки различий внутри группы), а также критерий Манна–Уитни (для оценки межгрупповых различий) [12].

Результаты и обсуждение. В ходе проведения эксперимента было установлено, что активность лактатдегидрогеназы в контрольной группе последовательно возрастала в течение всех 3 нед. Как следствие, на 21-й день она превосходила исходный уровень в 7,5 раза ($p=0,012$) (табл. 1). При этом в опытной группе активность лактатдегидрогеназы в первые 17 дней эксперимента аналогичным образом возрастала, однако к концу 3-й недели этот рост прекратился, а величина показателя была выше

исходного значения в 4,5 раза ($p=0,003$). Активность γ-глутамилтранспептидазы на этом фоне на протяжении эксперимента в обеих группах последовательно статистически значимо снижалась: в 3 раза в контрольной группе ($p=0,017$), в 2 раза в опытной группе ($p=0,003$). На этом фоне показатели уровня диуреза и экскреции креатинина не имели статистически значимых межгрупповых различий на всём протяжении эксперимента (в табл. 1 не представлены).

Изучение показателей прооксидантного статуса в почках крыс опытной группы, в которой для коррекции экспериментального УН вводили трипептид Leu-Ile-Lys, показало, что концентрация тиобарбитурат-реактивных продуктов после 3 нед эксперимента была в 1,2 раза меньше, чем в контрольной группе: 4,2 (3,9; 4,6) мкмоль и 5,1 (4,7; 5,5) мкмоль соответственно ($p<0,001$). Данная цифра указывает на статистическую значимость (рис. 1). На этом фоне общая прооксидантная активность не имела статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,615$).

Определение показателей антиоксидантного статуса в почках крыс экспериментальных групп показало, что общая антиоксидантная активность в подопытной группе в условиях применения трипептида Leu-Ile-Lys была выше аналогичного показателя в контрольной группе в 1,3 раза: 70,4 (65,4; 74,1)% и 53,8 (33,3; 62,2)%

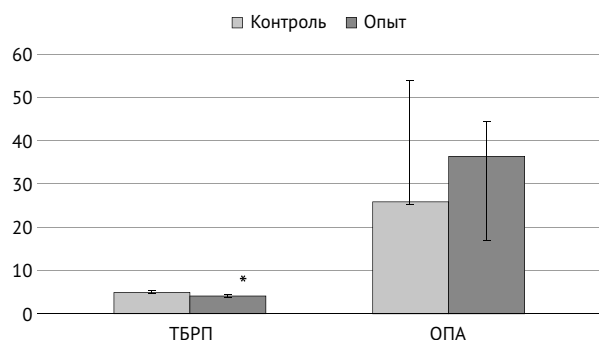


Рис. 1. Сравнение показателей прооксидантного статуса в почках крыс контрольной группы и подопытной группы; ТБП — тиобарбитурат-реактивные продукты; ОПА — общая прооксидантная активность. По горизонтальной оси — название показателя и единицы измерения. По вертикальной оси — значение показателя. Значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Звёздочкой обозначены статистически значимые различия в подопытной группе по сравнению с контрольной

соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2). Активность супероксиддисмутазы в подопытной группе составляла 12,4 (11,0; 13,2)%, превышая уровень крыс контрольной группы в 1,5 раза ($p = 0,016$). Активность каталазы в подопытной группе превосходила показатели животных контрольной группы в 1,2 раза: 31,1 (26,4; 36,1)% против 25,1 (20,3; 27,1)% соответственно ($p = 0,005$). Активность глутатионпероксидазы между группами практически не различалась: 21,8 (17,7; 26,6)% в контрольной группе и 20,1 (17,0; 23,9)% в подопытной.

При моделировании УН в контрольной группе на 21-й день эксперимента уратные депозиты были выявлены в различном количестве во всех 8 (100%) случаях. Микролиты различной формы, синеватого цвета присутствовали в канальцах коркового слоя и сосочке почки. Они были расположены в кистозно-расширенных почечных канальцах, среди клеточного детрита и воспалительного инфильтрата, состоящего преимущественно из лейкоцитов (рис. 3, а). Эпителий таких кистозно-расширенных канальцев выглядел уплощённым, ядра клеток были уменьшены в размере, в состоянии пикноза. В строме отмечены явления выраженного воспаления. Количество депозитов в канальцах в среднем составило $3,2 \pm 0,4$ в поле зрения при увеличении $\times 400$. Средняя площадь депозитов составила $432,8 \pm 41,8$ мкм².

При моделировании УН с 10-дневным введением трипептида Leu-Ile-Lys на 21-й день эксперимента уратные депозиты были выявлены во всех 15 (100%) случаях. Они были различной формы, синеватого цвета и располагались в корковом слое и почечном сосочке, в кистозно-

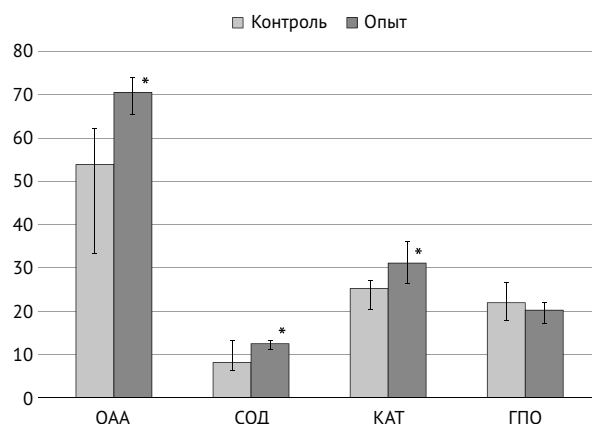


Рис. 2. Сравнение показателей общей антиоксидантной активности (ОАА) и активности антиоксидантных ферментов в почках крыс контрольной группы и подопытной группы. По горизонтальной оси — название показателя и единицы измерения. По вертикальной оси — значение показателя. Значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Звёздочкой обозначены статистически значимые различия в подопытной группе по сравнению с контрольной. СОД — супероксиддисмутаза; КАТ — каталаза; ГПО — глутатионпероксидаза

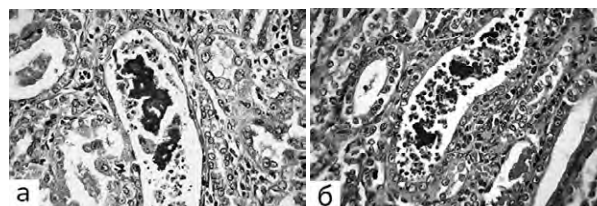


Рис. 3. Гистологическая картина уратного нефролитиаза в почках экспериментальных крыс. Окраска по Коссу. Увеличение $\times 400$: а — уратные депозиты в кистозно-изменённом канальце почки у животного контрольной группы; б — уратные депозиты в канальце почки на 21-й день эксперимента при применении трипептида Leu-Ile-Lys

но-расширенных почечных канальцах, среди клеточного детрита и воспалительного инфильтрата, состоящего из лейкоцитов (рис. 3, б). Явления воспаления в строме было умеренно выраженным. Изменения эпителия канальцев были менее выражены, ядра клеток имели различные размеры, в части ядер были явления гипертрофии. Количество депозитов в канальцах по сравнению с контролем уменьшалось в 2 раза и составило в среднем $1,6 \pm 0,2$ в поле зрения при увеличении $\times 400$ ($p = 0,001$). Средняя площадь депозитов была меньше, чем в контроле, и составила $371,5 \pm 112,3$ мкм² ($p = 0,615$).

В результате проведённого исследования установлено, что применение трипептида Leu-Ile-Lys на фоне 3-недельного экспериментального УН сопровождалось характерными биохимическими и морфологическими признаками облегчения протекания патологии.

Так, к концу курса введения трипептида Leu-Ile-Lys отмечено прекращение роста активности лактатдегидрогеназы — маркёрного фермента цитолиза нефроцитов [9]. На 21-й день эксперимента величина данного показателя в подопытной группе, где проводили лечение, была выше исходного значения в 4,5 раза ($p=0,003$), тогда как в контрольной группе — в 7,5 раза ($p=0,012$). Показатель статистической значимости межгруппового различия $p=0,051$.

При этом в почках крыс, подвергавшихся введению трипептида, зафиксировано существенное ослабление оксидативного стресса — важного патогенетического фактора в развитии нефролитиаза [13]. Об этом в первую очередь свидетельствовали снижение концентрации тиобарбитурат-реактивных продуктов и рост общей антиоксидантной активности.

Тиобарбитурат-реактивные продукты — показатель перекисного окисления мембранных фосфолипидов [14]. Его уменьшение, на наш взгляд, указывает на снижение степени повреждения клеточных мембран на фоне лечения [14]. В свою очередь, на наш взгляд, это могло быть обусловлено ростом общей антиоксидантной активности — интегративного показателя неферментных и ферментных механизмов антиоксидантной защиты клеток.

Анализируя совокупность литературных данных о возможных механизмах антиоксидантного действия коротких пептидов, в том числе содержащих аминокислоты лизин, лейцин и изолейцин, следует выделить три наиболее вероятных причины ослабления оксидативного стресса под воздействием трипептида Leu-Ile-Lys [15, 16].

1. Связывание свободных радикалов за счёт наличия концевых лизина.

2. Хелатирование ионов металлов, имеющих потенциальную повреждающую активность за счёт аминокислотных концевых лизина.

3. Усиление этих свойств в липидной мембране клеток за счёт гидрофобных свойств лейцина и изолейцина.

Дополнительным косвенным подтверждением способности изучаемого пептида хелатировать ионы металлов можно признать результаты экспериментов, проведённых нами ранее [7]. Мы установили, что длительное применение трипептида Leu-Ile-Lys на фоне 16-недельного оксалатного нефролитиаза приводило к снижению концентрации ионов кальция в моче в 4,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Доказательством зафиксированной антилитогенной активности трипептида Leu-Ile-Lys при

экспериментальном УН стали результаты морфологических исследований, согласно которым среднее количество уратных депозитов после 10-дневного лечения снижалось в 2 раза ($p=0,001$) при сопутствующем ослаблении окислительных и воспалительных процессов в почках.

ВЫВОД

10-дневное применение трипептида Leu-Ile-Lys при экспериментальном уратном нефролитиазе у крыс привело к 2-кратному уменьшению среднего количества уратных камней в почках при сопутствующем ослаблении оксидативного стресса в почечных тканях.

Участие авторов. А.Ю.Ж. — руководитель исследования, дизайн исследования, сбор и статистическая обработка данных, написание текста статьи; О.Н.М. и О.Г.М. — исследование биохимических показателей; И.П.Б. — гистологические исследования, участие в написании статьи; А.С.К. — написание статьи, проведение исследования и обработка результатов; Г.В.Ж. — моделирование уратного нефролитиаза, проведение биохимических исследований; Н.Н.Я. и И.Е.Г. — формирование дизайна исследования, интерпретация результатов экспериментов.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме «Разработка нового лекарственного средства для лечения мочекаменной болезни с высокой терапевтической активностью, превышающей известные аналоги» (ЕГИСУ НИОКР «АААА-А18-118122490061-7»).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J. Nephrol.* 2014; 27: 241–245. DOI: 10.1007/s40620-013-0034-z.
2. Ferraro P.M., Gambaro G. Calcolosi uratica. *Giornale Italiano Di Nefrologia.* 2015; 32: 62. (In Italian). PMID: 26005875.
3. Spatola L., Ferraro P.M., Gambaro G., Badalamenti S., Dauriz M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. *Metabolism.* 2018; 83: 225–233. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.008.
4. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь. 2020 (01.06.2020). Утверждены Минздравом РФ. <https://clck.ru/SiEx4> (дата обращения: 29.03.2021). [Klinicheskie rekomendacii. Mochekamennaya bolezнь. 2020. (Clinical guidelines “Urolithiasis”. 2020.) (01.06.2020). <https://clck.ru/SiEx4> (access date: 29.03.2021). (In Russ.)]
5. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью. *Эффектив. фармакотерап. Урология и нефрология.* 2016; (5): 23–27. [Alyayev Yu.G., Rudenko V.I.

Modern aspects of drug treatment of patients with kidney stone disease. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya*. 2016; (5): 23–27. (In Russ.)]

6. Жариков А.Ю., Якушев Н.Н., Жарикова Г.В., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Лепилов А.В., Бобров И.П. Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2019; 167 (6): 704–708. [Zharikov A.Y., Yakushev N.N., Zharikova G.V., Mazko O.N., Makarova O.G., Lepilov A.V., Bobrov I.P. Effect of tripeptide leu-ile-lys on the course of experimental nephrolithiasis. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019; 167 (6): 747–750. (In Russ.)] DOI: 10.1007/s10517-019-04614-w.

7. Жариков А.Ю., Якушев Н.Н., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Лепилов А.В., Бобров И.П., Жарикова Г.В., Киселёв В.И. Опыт применения трипептида Leu-Ile-Lys для экспериментальной терапии хронического 16-недельного оксалатного нефролитиаза у крыс. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2020; 169 (2): 197–202. [Zharikov A.Y., Yakushev N.N., Mazko O.N., Makarova O.G., Lepilov A.V., Bobrov I.P., Zharikova G.V., Kiselev V.I. Experience of using Leu-Ile-Lys tripeptide for experimental therapy of chronic 16-week oxalate nephrolithiasis in rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2020; 169 (2): 237–241. (In Russ.)] DOI: 10.1007/s10517-020-04858-x.

8. Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю. Условия развития уратного нефролитиаза и подходы к его моделированию. *Нефрология*. 2017; 21 (4): 48–54. [Perfilev V.Yu., Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu. Conditions of urate nephrolithiasis and approaches to its modeling. *Nefrologiya*. 2017; 21 (4): 48–54. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-48-54.

9. Kabakov A.E., Gabai V.L. Cell death and survival assays. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1709: 107–127. DOI: 10.1007/978-1-4939-7477-1_9.

10. Кальницкий А.С., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Азарова О.В. Влияние карнозина на течение экспериментального уратного нефролитиаза. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2021; 171 (2): 182–185. [Kalnitsky A.S., Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Azarova O.V. Effect of carnosine on the course of experimental urate nephrolithiasis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2021;

171 (2): 182–185. (In Russ.)] DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-182-185.

11. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Талалаева О.С. Методы доклинического (экспериментального) исследования влияния лекарственных средств на функцию почек. Новосибирск; Гео. 2013; 84 с. [Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu., Talalaeva O.S. *Metody doklinicheskogo (ehksperimental'nogo) issledovaniya vliyaniya lekarstvennykh sredstv na funktsiy upochek*. (Methods of preclinical (experimental) study of the effect of drugs on renal function.) Novosibirsk: Geo. 2013; 84 p. (In Russ.)]

12. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина. 2006: 374 с. [Khafizyanova R.Kh., Burikin I.M., Aleeva G.N. *Matematicheskaya statistika v eksperimental'noy i klinicheskoy farmakologii*. (Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology.) Kazan: Meditsina. 2006: 374 p. (In Russ.)]

13. Khan S.R. Stress oxidative: nephrolithiasis and chronic kidney diseases. *Minerva Med.* 2013; 104 (1): 23–30. PMID: 23392535.

14. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Ann. Biochem.* 2017; 524: 13–30. DOI: 10.1016/j.ab.2016.10.021.

15. Чистяков В.А. Неспецифические механизмы защиты от деструктивного действия активных форм кислорода. *Успехи соврем. биол.* 2008; 128 (3): 300–306. [Chistyakov V.A. Nonspecific mechanisms of protection against the destructive action of reactive oxygen species. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2008; 128 (3): 300–306. (In Russ.)]

16. Козина Л.С., Стволинский С.Л., Фёдорова Т.Н., Булыгина Е.Р., Арзуманян Е.С., Арутюнян А.В., Хавинсон В.Х. Изучение антиоксидантных и мембранопротекторных свойств коротких пептидов в модельных экспериментах. *Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии*. 2008; (6): 31–36. [Kozina L.S., Stvolinsky S.L., Fedorova T.N., Bulygina E.R., Arzumanyan E.S., Arutyunyan A.V., Khavinson V.Kh. Study of antioxidant and membraneprotective properties of short peptides in model experiments. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmaceuticheskoy himii*. 2008; (6): 31–36. (In Russ.)]

Сравнительная характеристика различных волокнистых материалов в экспериментах *in vitro*

Гюзель Абдулхалимовна Тимербулатова^{1,2*}, Павел Дмитриевич Дунаев¹,
Айрат Маратович Димиев³, Гульназ Фаезовна Габидинова¹,
Наиль Назимович Хаертдинов³, Равиль Фаридович Фахруллин³,
Сергей Васильевич Бойчук¹, Лилия Минвагизовна Фатхутдинова¹

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

²Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан, г. Казань, Россия;

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

Реферат

Цель. Сравнительная оценка воздействия волокнистых материалов на клеточных культурах RAW264.7 и BEAS-2B.

Методы. На двух клеточных линиях — макрофагах RAW 264.7 и клетках человеческого бронхиального эпителия BEAS-2B — оценивали воздействие различных волокнистых материалов: неочищенных одностенных углеродных нанотрубок двух типов (ОУНТ-1 и ОУНТ-2), различавшихся длиной и другими морфологическими характеристиками, и хризотил-асбеста в качестве положительного контроля. Диапазон концентраций исследуемых веществ для внесения в клетки был выбран с учётом содержания ОУНТ в воздухе рабочей зоны и последующего моделирования депонирования ОУНТ в дыхательных путях человека. Суспензии исследуемых материалов были подготовлены на основе клеточных культуральных сред методом ультразвуковой соникации. Оценку цитотоксичности после 48-часового культивирования клеток проводили с помощью коллометрического MTS-теста. Методом иммуноблоттинга оценивали уровень экспрессии белков-маркёров апоптоза с использованием соответствующих моноклональных антител. Визуализация ОУНТ-1, ОУНТ-2 и хризотил-асбеста в культурах клеток BEAS-2B проведена методом улучшенной темнопольной микроскопии.

Результаты. По данным темнопольной микроскопии все изученные волокнистые материалы обнаружены на поверхности или в цитоплазме клеток. ОУНТ и хризотил-асбест не оказывали прямого цитотоксического действия в MTS-тесте и не вызывали апоптоз по результатам вестерн-блота в клеточных культурах макрофагов RAW264.7 и бронхиального эпителия BEAS-2B. В проявивших большую чувствительность клетках бронхиального эпителия (BEAS-2B) выявлено небольшое повышение экспрессии сигнального апоптического белка ПАРП [поли-(АДФ-рибозил)-полимераза], более выраженное для более коротких ОУНТ-2.

Вывод. Оба типа одностенных углеродных нанотрубок, несмотря на различия в морфологических характеристиках, демонстрировали схожие эффекты в экспериментах *in vitro*; этот результат при его дальнейшей верификации может иметь важное практическое применение при обосновании подходов к определению критериев безопасности одностенных углеродных нанотрубок как однотипного класса наноматериалов.

Ключевые слова: одностенные углеродные нанотрубки, макрофаги RAW264.7, клетки бронхиального эпителия BEAS-2B, темнопольная микроскопия.

Для цитирования: Тимербулатова Г.А., Дунаев П.Д., Димиев А.М., Габидинова Г.Ф., Хаертдинов Н.Н., Фахруллин Р.Ф., Бойчук С.В., Фатхутдинова Л.М. Сравнительная характеристика различных волокнистых материалов в экспериментах *in vitro*. Казанский мед. ж. 2021; 102 (4): 501–509. DOI: 10.17816/KMJ2021-501.

Comparative characteristics of various fibrous materials in *in vitro* experiments

G.A. Timerbulatova^{1,2}, P.D. Dunaev¹, A.M. Dimiev³, G.F. Gabidinova¹, N.N. Khaertdinov⁴, R.F. Fakhrullin⁴, S.V. Boichuk¹, L.M. Fatkhutdinova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

³Kazan Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. Comparative assessment of the effect of fibrous materials on cell cultures RAW264.7 and BEAS-2B.

Methods. The effects of various fibrous materials — single-walled carbon nanotubes of two types (SWCNT-1 and SWCNT-2), differing in morphological characteristics, and chrysotile asbestos as a positive control — was assessed on two cell lines macrophages RAW 264.7 and human bronchial epithelium BEAS-2B cells. The studied materials' concentration range for experiments on cells was selected taking into account the SWCNT content in the air of the working area and the subsequent modeling of SWCNT deposition in the human respiratory tract. Suspensions of the studied materials were prepared based on cell culture media by ultrasonication. Cytotoxicity assessment after 48 hours of incubation was performed by using the MTS colorimetric assay. The expression level of apoptosis markers was assessed by immunoblotting using the corresponding monoclonal antibodies. Visualization of SWCNT-1, SWCNT-2 and chrysotile asbestos in BEAS-2B cell cultures was carried out by improved dark-field microscopy.

Results. According to dark-field microscopy, all the studied fibrous materials were found on the surface or cytoplasm of the cells. SWCNT and chrysotile asbestos did not have a direct cytotoxic effect in the MTS assay and did not induce apoptosis according to the results of Western blotting in cell cultures of RAW264.7 macrophages and BEAS-2B bronchial epithelium. In the cells of the bronchial epithelium (BEAS-2B) that showed greater sensitivity, a slight increase in the expression of pro-apoptotic protein PARP, which was more pronounced for shorter SWCNT-2, was revealed.

Conclusion. Both types of SWCNTs, despite the differences in morphological characteristics, demonstrated similar effects in *in vitro* experiments; this result, with its further verification, can have an important practical application in justifying approaches to determining the safety criteria for single-walled carbon nanotubes as a class of nanomaterials of the same type.

Keywords: single-walled carbon nanotubes, RAW264.7 macrophages, bronchial epithelial BEAS-2B cells, dark-field microscopy.

For citation: Timerbulatova G.A., Dunaev P.D., Dimiev A.M., Gabidinova G.F., Khaertdinov N.N., Fakhrullin R.F., Boichuk S.V., Fatkhutdinova L.M. Comparative characteristics of various fibrous materials in *in vitro* experiments. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 501–509. DOI: 10.17816/KMJ2021-501.

Актуальность. Уникальные физические и химические свойства одностенных углеродных нанотрубок (ОУНТ) позволяют использовать их во многих областях, включая композитные материалы, строительство, нанoeлектронику, нанобиотехнологию, разработку бионаносенсоров [1–3]. Глобальный рынок наноматериалов, в том числе ОУНТ, растёт с каждым годом [4]. Переход к крупномасштабному производству ОУНТ определяет необходимость оценки возможных медико-биологических эффектов, включая изучение влияния этих материалов на здоровье человека, в том числе в условиях производства [5]. При этом понимание того, как свойства новых наноматериалов определяют их взаимодействие с клетками, тканями и органами, становится первостепенной задачей, которую необходимо решать для обоснования подходов к безопасному использованию [6].

Учитывая такие преимущества экспериментов *in vitro*, как гуманность (отсутствие экспе-

риментов с участием животных), сравнительно низкая стоимость, высокая пропускная способность, эти исследования имеют значительный потенциал при оценке токсичности, в том числе наноматериалов [7].

Большинство исследований ОУНТ посвящено изучению токсического действия на дыхательную систему как наиболее вероятный орган-мишень при ингаляционном пути поступления вещества в организм человека. В экспериментах *in vitro* влияние на дыхательную систему моделируют чаще всего на культурах клеток бронхиального эпителия BEAS-2B и альвеолярных эпителиальных клеток человека A549. Результаты исследований показали снижение жизнеспособности клеток BEAS-2B и признаки окислительного стресса при экспозиции ОУНТ [8–10]. С другой стороны, исследователи сообщили об отсутствии цитотоксичности при инкубации линии альвеолярных эпителиальных клеток человека A549 с ОУНТ [11–14].

Изучение эффектов экспозиции к ОУНТ на макрофагах MDM [15] и HMDM [16] не выявило прямого цитотоксического действия [15], но было отмечено подавление процесса поглощения апоптических клеток исследуемыми макрофагами [16]. На альвеолярных макрофагах RAW 264.7 [10, 16–19] воздействие ОУНТ показало признаки повышенной токсичности [10, 16, 18, 19], синтез трансформирующего фактора роста β [10, 17], дозозависимое снижение жизнеспособности клеток [10, 17], а также способность ОУНТ к проникновению через клеточные мембраны в ядра клеток [20].

Противоречивые результаты могут быть обусловлены не только различиями в условиях испытаний, но и физико-химическими характеристиками изучавшихся ОУНТ, что обосновывает необходимость сравнительного изучения биологических эффектов разных типов ОУНТ.

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка эффектов ОУНТ разных типов. Дозы, выбранные для исследования, были подобраны, в том числе, с учётом реальных производственных экспозиций. В качестве контрольного материала (положительный контроль) использован хризотил-асбест, выбор которого был обусловлен морфологическими характеристиками хризотил-асбеста, имеющего схожую с ОУНТ волокнистую структуру.

Материал и методы исследования. Учитывая преимущественно ингаляционный путь поступления ОУНТ [21], для исследования были выбраны клетки RAW 264.7, представляющие собой трансформированные мышинные макрофаги, являющиеся клетками иммунной системы, в том числе дыхательных путей, а также иммортализованные клетки нормального человеческого бронхиального эпителия BEAS-2B, представляющие собой клетки нижних дыхательных путей.

В качестве материала для исследования использовали не очищенные от металлических примесей ОУНТ разных типов (ОУНТ-1 и ОУНТ-2), различающиеся по морфологическим характеристикам. ОУНТ-2 были короче и тоньше (длина ~ 100 – 1000 нм против >5 мкм для ОУНТ-1, средний диаметр $\sim 0,8$ – $1,2$ нм против $1,6$ нм для ОУНТ-1), с большей удельной площадью поверхности (~ 400 – 1000 м²/г против 410 м²/г). В эксперименте использован также образец измельчённого хризотил-асбеста Баженовского месторождения (Средний Урал) с соотношением длины к ширине 3:1, длиной >5 мкм (предоставлен Екатеринбургским медицинским научным центром профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий).

Диапазон концентраций исследуемых материалов был подобран с учётом предварительных данных о концентрации и дисперсности ОУНТ в воздухе рабочей зоны предприятия-производителя ОУНТ-1. Концентрации ОУНТ-1 в воздухе рабочей зоны на различных производственных участках предприятия-производителя были значительно ниже референтного уровня, предложенного Национальным институтом охраны и медицины труда США [22] — 1 мкг/м³ (REL NIOSH) и широко применяемого для ориентировочной оценки производственного риска в условиях отсутствия национальных рекомендаций.

Распределение частиц ОУНТ-1 по размерам изучали при помощи просвечивающей электронной микроскопии фильтров из смешанных эфиров целлюлозы, на которые были отобраны пробы воздуха (не менее 210 л на скорости 2–4 л/мин) на нескольких рабочих местах предприятия, где по предварительным данным возможен контакт с аэрозолем ОУНТ. Просвечивающая электронная микроскопия была проведена на микроскопе Carl Zeiss Libra 120 (Германия) с использованием компьютерной программы Carl Zeiss AxioVision. По данным просвечивающей электронной микроскопии размер агломератов ОУНТ находился в диапазоне от 0,3 до 3 мкм.

Для расчёта количества частиц и массы осаждаемой фракции (депонирования) аэрозоля ОУНТ в дыхательных путях человека применяли модель MPPD (от англ. Multiple-Path Particle Dosimetry) [23]. При расчёте депонирования был использован консервативный сценарий, при котором концентрация ОУНТ в воздухе рабочей зоны была принята 1 мкг/м³, что соответствовало REL NIOSH и многократно превышало уровни ОУНТ-1 в воздухе рабочих мест. Также в качестве входных параметров модели были использованы данные по дисперсному составу аэрозоля и продолжительности воздействия — 8 ч, что соответствует продолжительности рабочей смены. При расчёте депонированных фракций аэрозоля в лёгких человека была использована модель Yeh-Schum Symmetric [23].

Полученные значения по доле и количеству частиц, осевших в дыхательных путях человека, были использованы для расчёта депонированной дозы ОУНТ в лёгких человека за 25 лет работы (по 250 смен в год) с последующим пересчётом на 1 см² альвеолярного эпителия человека, расчётом необходимых поверхностных доз и концентраций (с учётом площади и объёма планшетной лунки) для внесения в клеточ-

ные культуры. Расчётная депонированная доза в лёгких составила 2000 мкг, что соответствовало концентрации 0,0006 мкг/мл. С учётом собственных расчётов и данных из литературных источников [8–20] диапазон концентраций для исследования составил 0,0001–10 мкг/мл, включая широкий набор нетоксичных и потенциально токсичных доз ОУНТ.

Суспензии исследуемых материалов были подготовлены на основе культуральных сред DMEM (Sigma-Aldrich, D1145-500ML, Великобритания) и Bronchial Epithelial Cell Growth Medium (BEGM; Sigma-Aldrich, 511K-500, Германия). Выбор культуральных сред для диспергирования ОУНТ и хризотил-асбеста был обоснован используемыми в исследовании клеточными линиями RAW 264.7 (American Type Culture Collection, США) и BEAS-2B (Cell Applications, Inc., США).

Приготовление суспензий проводили в асептических условиях (в биобоксе) методом ультразвуковой обработки с использованием аппарата Sonic Vibra Cell Sonicator (Sonics & Materials, США) при следующих параметрах работы: 750 Вт, 20 кГц, 40% амплитуда, пульс 5/6, время 30 мин. Изначально были подготовлены суспензии ОУНТ в исходной концентрации 0,1 мг/мл, из которых получали необходимые разведения для экспериментов. Контроль качества полученной дисперсии осуществляли методом динамического светорассеяния при помощи анализатора Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments, Великобритания), оценивали распределение размеров агрегатов в суспензиях.

В процессе размораживания, упаковки или обработки материалы (ОУНТ, хризотил-асбест) могут быть загрязнены бактериальными эндотоксинами (липополисахаридами — основными структурными компонентами наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий), вызывающими различные побочные реакции при воздействии на биологические объекты [24]. По этой причине приготовленные суспензии дополнительно были протестированы на наличие бактериального эндотоксина с помощью ЛАЛ-реактива (Endosafe KTA, серия K2422L, Charles River Endosafe, США) с использованием турбидиметрического кинетического метода [25]. Более подробно этапы подготовки и оценки полученной суспензии описаны в нашем предыдущем исследовании [26].

Культивирование клеточных линий проводили в CO₂-инкубаторе (LAMSYSTEMS ИЛМ-170, Миасс, Россия) при стандартных условиях: 37 °C, 5% CO₂. Клетки засеивали в соот-

ветствующую культуральную среду (макрофаги RAW 264.7 в среду DMEM, клетки бронхиального эпителия BEAS-2B в среду BEGM) с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки — 15% для среды DMEM и 5% для среды BEGM, а также антибиотиков пенициллина-стрептомицина и L-глутамин (ПАНЭКО, Россия).

Через 48 ч после внесения суспензий исследуемых материалов проводили оценку цитотоксичности и апоптоза на клетках RAW 264.7 и BEAS-2B, а также визуализацию ОУНТ и хризотил-асбеста на клетках BEAS-2B.

Оценку цитотоксичности выполняли с помощью коллометрического MTS-теста (Promega, США), основанного на оценке метаболической активности клеток, отражающей их жизнеспособность [27]. Сущность данной методики заключается в том, что живые клетки с нормальным метаболизмом синтезируют НАДФ-Н-зависимые¹ клеточные оксидоредуктазные ферменты, способные восстанавливать тетразолиевый краситель в нерастворимый формазан, который имеет пурпурное окрашивание, а ослабленные или погибшие клетки такой способностью не обладают. Величина оптической плотности пропорциональна количеству живых клеток в лунках.

В эксперименте исследовали 18 концентраций в диапазоне от 0,0001 до 10 мкг/мл. Оценку результатов MTS-теста проводили путём сопоставления оптической плотности в опытных и контрольных лунках. Для достижения статистической достоверности каждую концентрацию материала исследовали в трёх повторностях. Измерение оптической плотности осуществляли с помощью планшетного фотокolorиметра Multiskan (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 492 нм.

Методом иммуноблоттинга (вестерн-блот) оценивали уровень экспрессии белков, служащих маркерами апоптоза. Клеточные экстракты получали посредством лизиса клеток в радиоиммунопреципитационном буфере с добавлением ингибиторов протеаз и фосфатаз. Образцы (30 мкг) разделяли в 4–12% полиакриламидном геле и переносили на нитроцеллюлозную мембрану посредством влажного трансфера. Инкубацию с первичными моноклональными антителами ПАПП² (Life Technologies, США) и расщеплённой формой каспазы-3 (Cl.Caspase-3, Cell Signaling, США) проводили при 4 °C в течение 16 ч.

¹ НАДФ-Н — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

² ПАПП — поли-(АДФ-рибозил)-полимераза.

В качестве контроля белковой нагрузки в исследуемых образцах использовали антитела к актину (GenScript Biotech, США). Вторичные антитела (кроличьи или мышинные), конъюгированные с пероксидазой (Santa Cruz, Biotechnology, США), добавляли в концентрации 1:1000, после чего мембраны инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре и визуализировали с помощью хемолюминесценции с помощью геле-документирующей системы Fusion Solo (Vilber Lourmat, Франция).

В качестве положительного контроля апоптоза использовали ингибитор ДНК-топоизомеразы¹ II типа доксорубин. Для исследования применяли следующие концентрации материалов (ОУНТ-1, ОУНТ-2, хризотил-асбест): 2,5 мкг/мл, 0,04 мкг/мл и 0,0006 мкг/мл.

Метод темнопольной микроскопии использовали для визуализации ОУНТ-1, ОУНТ-2 и хризотил-асбеста в культурах клеток BEAS-2B. Микроскопию клеточных культур проводили на микроскопе Olympus BX51 (Япония), оснащённом темнопольным конденсором CytoViva® для визуализации в режиме тёмного поля с масляной иммерсией [28,29]. Темнопольные изображения были получены с использованием полуапохроматического объектива Olympus ($\times 100$, переменная числовая апертура 0,6–1,3), CCD-видеокамеры Dage xL и программного обеспечения Exponent 7 (Dage-MTI). Применение темнопольной микроскопии позволяет визуализировать наноразмерные частицы в клетках [28,29].

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2007. Для оценки достоверности различий изучаемых выборок применяли t-критерий Стьюдента. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение. По данным динамического светорассеяния в суспензиях ОУНТ и хризотил-асбеста, подготовленных на основе культуральных сред DMEM и BEGM, преобладали агрегаты размером до 1000 нм.

Результаты MTS-теста через 48 ч после воздействия ОУНТ-1, ОУНТ-2 и хризотил-асбеста показали высокую выживаемость клеток RAW 264.7 и BEAS-2B и отсутствие прямого цитотоксического действия (рис. 1,2). Выживаемость клеток под действием всех исследуемых материалов была не ниже 87% по сравнению с контролем и статистически не отличалась от контроля.

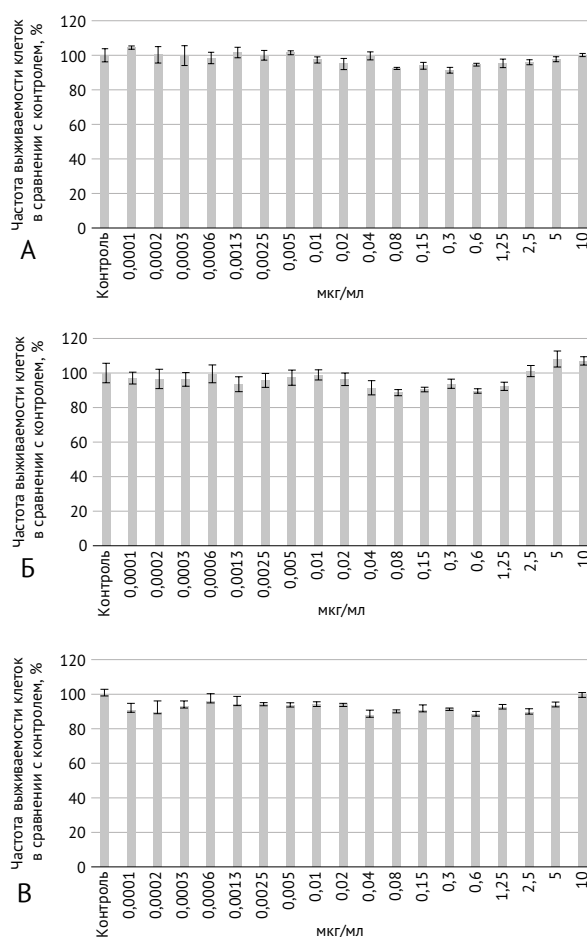


Рис. 1. Цитотоксическая активность исследуемых материалов в различных концентрациях (мкг/мл) в отношении клеток линии RAW 264.7; среднее значение $\pm$ стандартное отклонение выживаемости клеток в MTS-тесте после 48-часовой экспозиции исследуемых материалов: А — ОУНТ-1; Б — ОУНТ-2; В — хризотил-асбест; $p > 0,05$ для всех сравнений с 0 мкг/мл в контроле

Анализ результатов экспрессии маркеров апоптоза методом вестерн-блота в клетках RAW 234.7 и BEAS-2B показал отсутствие апоптогенного эффекта, оцениваемого в сравнении с действием положительного контроля (доксорубина), для ОУНТ-1, ОУНТ-2 и хризотил-асбеста (рис. 3,4). При этом на клетках бронхиального эпителия BEAS-2B было выявлено повышение экспрессии расщеплённой формы ПАРП в сравнении с отрицательным контролем — клеточной средой (см. рис. 4), более выраженное для ОУНТ-2.

Изучение экспонированных культур BEAS-2B под действием концентрации 2,5 мкг/мл (наибольшая концентрация, на которой оценивали способность исследуемых материалов к индукции апоптоза) методом улучшенной темнопольной микроскопии выявило адсорбцию и накопление всех изученных материалов

¹ ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

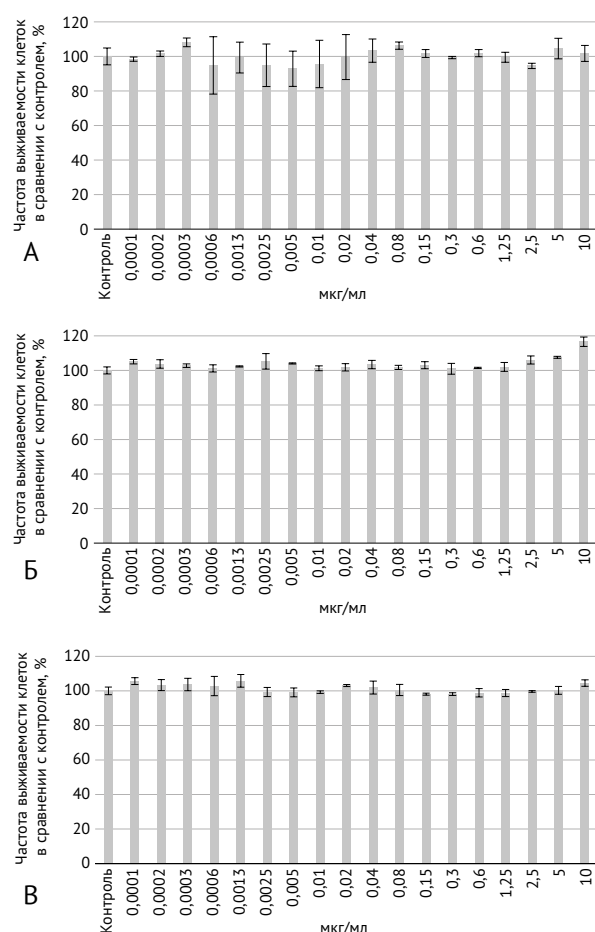


Рис. 2. Цитотоксическая активность исследуемых материалов в различных концентрациях (мкг/мл) в отношении клеток линии BEAS-2B; среднее значение $\pm$ стандартное отклонение выживаемости клеток в MTS-тесте после 48-часовой экспозиции исследуемых материалов: А — ОУНТ-1; Б — ОУНТ-2; В — хризотил-асбест; $p > 0,05$ для всех сравнений с 0 мкг/мл в контроле

(ОУНТ-1, ОУНТ-2 и хризотил-асбеста) на поверхности и внутри клеток (указаны стрелками на рис. 5).

При проведении анализа сравнительной токсичности ОУНТ-1, ОУНТ-2 и хризотил-асбеста выявлено, что все исследуемые материалы не проявили прямой цитотоксичности в MTS-тесте в выбранном диапазоне концентраций (0,0001–10 мкг/мл) в отношении обеих клеточных культур. В других исследованиях с использованием клеточных культур BEAS-2B и RAW 264.7 цитотоксичность в диапазоне концентраций 0,8–6,6 мкг/мл была показана для ОУНТ [9,30], диспергированных в потенциально токсичной среде Pluronic F12® [31]. В нашем исследовании материалы диспергировали в биосовместимой культуральной среде [26]. Клетки бронхиального эпителия оказались более чувствительными к действию обоих типов

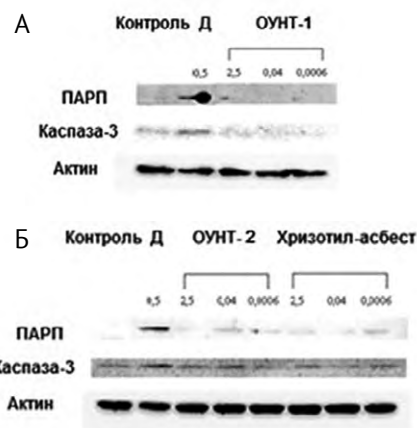


Рис. 3. Картина репрезентативного вестерн-блота на клетках линии RAW 264.7 (инкубация 48 ч): А — ОУНТ-1; Б — ОУНТ-2 и хризотил-асбест; материалы использовали в концентрациях 0,0006, 0,04 и 2,5 мкг/мл; маркёр апоптоза — расщеплённые формы каспазы-3 и поли-АДФ(рибоза)-полимеразы (ПАРП); актин отражает уровень белка в образцах; доксорубин (Д) — 0,5 мкг/мл



Рис. 4. Картина репрезентативного вестерн-блота на клетках линии BEAS-2B (инкубация 48 ч): А — ОУНТ-1; Б — ОУНТ-2; В — хризотил-асбест; материалы использовали в концентрациях 0,0006, 0,04 и 2,5 мкг/мл; маркёр апоптоза — расщеплённая форма поли-АДФ(рибоза)-полимеразы (ПАРП); актин — отражает уровень белка в образцах; доксорубин (Д) — 0,5 мкг/мл

ОУНТ, чем макрофаги RAW264.7: на культуре BEAS-2B для ОУНТ-1 и ОУНТ-2 выявлено повышение экспрессии сигнального белка ПАРП.

Экспрессия генов сигнальных белков апоптоза (каспаса 3/7, bax) выявлена в другом исследовании для концентраций ОУНТ 2,5 и 25 мкг/мл [32]. Действие хризотил-асбеста не оказало про-

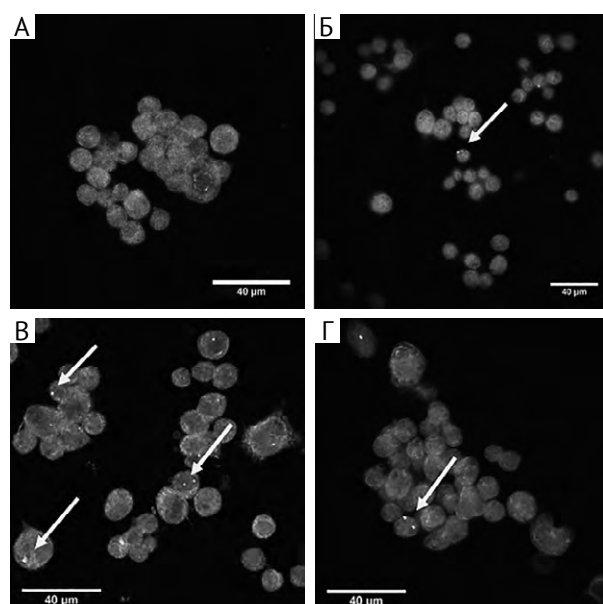


Рис. 5. Визуализация проникновения ОУНТ-1, ОУНТ-2 и хризотил-асбеста в цитоплазму клеток посредством темнопольной микроскопии. Клетки BEAS-2B под действием исследуемых материалов в концентрации 2,5 мкг/мл (48 ч экспозиции): А — контроль (клеточная среда BEGM), Б — ОУНТ-1; В — ОУНТ-2; Г — хризотил-асбест

апоптического эффекта на исследуемые клетки в выбранном диапазоне концентраций, что может быть обусловлено меньшей удельной площадью поверхности хризотил-асбеста в сравнении с ОУНТ [33].

Следует отметить, что оба типа ОУНТ, несмотря на различия в морфологических характеристиках, демонстрировали примерно одинаковые эффекты. Этот результат при его дальнейшей верификации может иметь важное практическое применение, так как позволяет предположить наличие общих механизмов, определяющих особенности взаимодействия ОУНТ с биологическими системами, и, соответственно, единых подходов к определению критериев безопасности ОУНТ как однотипного класса наноматериалов.

Заключение. Результаты исследования показали, что воздействие изучавшихся материалов не вызвало прямого цитотоксического действия в MTS-тесте и не оказало апоптического эффекта по результатам вестерн-блота в отношении макрофагов RAW264.7 и клеток бронхиального эпителия BEAS-2B. В проявивших большую чувствительность клетках бронхиального эпителия выявлено небольшое повышение экспрессии сигнального апоптического белка ПАРП, более выраженное для более коротких ОУНТ-2.

Следует отметить, что в настоящем исследовании применяли дозы, определённые на

основе консервативного сценария, который предусматривал моделирование по концентрации 1 мкг/м³, во много раз превышающей реальное содержание ОУНТ в воздухе рабочей зоны. Дальнейшее изучение клеточных реакций в более широком диапазоне доз и при увеличенном времени экспозиции может способствовать выявлению механизмов действия разных типов ОУНТ для определения биомаркёров, сигнализирующих о возможном запуске определённого пути повреждения и гибели клеток.

ВЫВОД

Оба типа одностенных углеродных нанотрубок, несмотря на различия в морфологических характеристиках, демонстрировали схожие эффекты в экспериментах *in vitro*. Этот результат при его дальнейшей верификации может иметь важное практическое применение при обосновании подходов к определению критериев безопасности одностенных углеродных нанотрубок как однотипного класса наноматериалов.

Участие авторов. Г.А.Т. — обзор литературы по теме исследования, культивирование клеток, проведение тестов (MTS, вестерн-блот) на клетках, статистическая обработка данных, построение рисунков, обобщение полученных результатов; П.Д.Д. — культивирование клеток, проведение тестов (MTS, вестерн-блот) на клетках, обобщение полученных результатов; А.М.Д. — разработка методов подготовки суспензий материалов для внесения в клетки; Г.Ф.Г. — проведение тестов (MTS, вестерн-блот) на клетках, статистическая обработка данных, построение рисунков; Н.Н.Х. — проведение темнопольной микроскопии клеток, обобщение полученных результатов; Р.Ф.Ф. — разработка методов визуализации наноматериалов в клетках (темнопольная микроскопия); С.В.Б. — организация исследования на клетках, обобщение полученных результатов; Л.М.Ф. — руководство исследованием, разработка плана и дизайна исследования, обзор литературы по теме исследования, формирование цели, задач исследования, обобщение полученных результатов.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90046. Разработка методов визуализации материалов в клетках (Фахруллин Р.Ф.) выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых учёных (№МД-2153.2020.3).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Carbon nanotubes. <https://www.transparency market research.com/pressrelease/carbon-nano-tubes-market.htm> (дата обращения: 12.06.2021).
2. Liu Z., Tabakman S., Welsher K., Dai H. Carbon nanotubes in biology and medicine: *In vitro* and *in vivo* detection, imaging and drug delivery. *Nano Res.* 2009; 2: 85–120. DOI: 10.1007/s12274-009-9009-8.
3. Bianco A., Kostarelos K., Prato M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2005; (6): 674–679. DOI: 10.1016/j.cbpa.2005.10.005.
4. Williams J.G.K., Kubelik A.R., Livak K.J., Rafalski J.A., Tingey S.V. DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. *Nucleic Acids Res.* 1990; (22): 6531–6535. DOI: 10.1093/nar/18.22.6531.
5. Kisin E.R., Murray A.R., Keane M.J., Shi X.C., Schwegler-Berry D., Gorelik O., Arepalli S., Castranova V., Wallace W.E., Kagan V.E., Shvedova A.A. Single-walled carbon nanotubes: geno- and cytotoxic effects in lung fibroblast V79 cells. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2007; (24): 2071–2079. DOI: 10.1080/15287390701601251.
6. Magdolenova Z., Collins A., Kumar A., Dhawan A., Stone V., Dusinska M. Mechanisms of genotoxicity. A review of *in vitro* and *in vivo* studies with engineered nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2014; 8 (3): 233–278. DOI: 10.3109/17435390.2013.773464.
7. Li Y., Doak S.H., Yan J., Chen D.H., Zhou M., Mittelstaedt R.A., Chen Y., Li C., Chen T. Factors affecting the *in vitro* micronucleus assay for evaluation of nanomaterials. *Mutagenesis.* 2017; 32 (1): 151–159. DOI: 10.1093/mutage/gew040.
8. Herzog E., Casey A., Lyng F.M., Chambers G., Byrne H.J., Davoren M. A new approach to the toxicity testing of carbon-based nanomaterials — the clonogenic assay. *Toxicol. Letters.* 2007; 174 (1–3): 49–60. DOI: 10.1016/j.toxlet.2007.08.009.
9. Park E.J., Zahari N.E., Lee E.W., Song J., Lee J.H., Cho M.H., Kim J.H. SWCNTs induced autophagic cell death in human bronchial epithelial cells. *Toxicol. in vitro.* 2014; 28 (3): 442–450. DOI: 10.1016/j.tiv.2013.12.012.
10. Халиуллин Т.О., Кисин Е.Р., Мюррей Р.Э., Залаялов Р.Р., Шведова А.А., Фатхутдинова Л.М. Токсические эффекты углеродных нанотрубок в культурах клеток макрофагов и бронхиального эпителия. *Вестн. Томского гос. ун-та. Биология.* 2014; (1): 199–210. [Khaliullin T.O., Kisin E.R., Murray R.A., Zalyalov R.R., Shvedova A.A., Fatkhutdinova L.M. Toxic effects of carbon nanotubes in macrophage and bronchial epithelium cell cultures. *Tomsk State University journal of biology.* 2014; (1): 199–210. (In Russ.)]
11. Davoren M., Herzog E., Casey A., Cottineau B., Chambers G., Byrne H.J., Lyng F.M. *In vitro* toxicity evaluation of single walled carbon nanotubes on human A549 lung cells. *Toxicol. in vitro.* 2007; 21 (3): 438–448. DOI: 10.1016/j.tiv.2006.10.007.
12. Pulskamp K., Diabaté S., Krug H.F. Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants. *Toxicol. Letters.* 2007; 168 (1): 58–74. DOI: 10.1016/j.toxlet.2006.11.001.
13. Wörle-Knirsch J.M., Pulskamp K., Krug H.F. Oops they did it again! Carbon nanotubes hoax scientists in viability assays. *Nano Letters.* 2006; 6 (6): 1261–1268. DOI: 10.1021/nl060177c.
14. Fujita K., Fukuda M., Endoh S., Kato H., Maru J., Nakamura A., Uchino K., Shinohara N., Obara S., Nagano R., Horie M., Kinugasa S., Hashimoto H., Kishimoto A. Physical properties of single — wall carbon nanotubes in cell culture and their dispersal due to alveolar epithelial cell response. *Toxicol. Mechanisms and Methods.* 2013; 23 (8): 598–609. DOI: 10.3109/15376516.2013.811568.
15. Clift M.J., Endes C., Vanhecke D., Wick P., Gehr P., Schins R.P., Petri-Fink A., Rothen-Rutishauser B. A comparative study of different *in vitro* lung cell culture systems to assess the most beneficial tool for screening the potential adverse effects of carbon nanotubes. *Toxicol. Sci.* 2014; 137 (1): 55–64. DOI: 10.1093/toxsci/kft216.
16. Witas E., Shvedova A.A., Kagan V.E., Fadeel B. Single-walled carbon nanotubes impair human macrophage engulfment of apoptotic cell corpses. *Inhalation Toxicol.* 2009; 21 (Suppl. 1): 131–136. DOI: 10.1080/08958370902942574.
17. Khaliullin T.O., Kisin E.R., Murray A.R., Yanamala N., Shurin M.R., Gutkin D.W., Fatkhutdinova L.M., Kagan V.E., Shvedova A.A. Mediation of the single-walled carbon nanotubes induced pulmonary fibrogenic response by osteopontin and TGF- β 1. *Experim. Lung Res.* 2017; 43 (8): 311–326. DOI: 10.1080/01902148.2017.1377783.
18. Murr L.E., Garza K.M., Soto K.F., Carrasco A., Powell T.G., Ramirez D.A., Guerrero P.A., Lopez D.A., Venzor J.3rd. Cytotoxicity assessment of some carbon nanotubes and related carbon nanoparticle aggregates and the implications for anthropogenic carbon nanotube aggregates in the environment. *Intern. J. Environ. Res. Public Health.* 2005; 2 (1): 31–42. DOI: 10.3390/ijerph2005010031.
19. Migliore L., Saracino D., Bonelli A., Colognato R., R.D'Errico M., Magrini A., Bergamaschi A., Bergamaschi E. Carbon nanotubes induce oxidative DNA damage in RAW264.7 cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 2010; 51: 294–303. DOI: 10.1002/em.20545.
20. Dong P.X., Wan B., Guo L.H. *In vitro* toxicity of acid-functionalized single-walled carbon nanotubes: effects on murine macrophages and gene expression profiling. *Nanotoxicology.* 2012; 6 (3): 288–303. DOI: 10.3109/17435390.2011.573101.
21. Donaldson K., Aitken R., Tran L., Stone V., Duffin R., Forrest G., Alexander A. Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. *Toxicol. Sci.* 2006; 92 (1): 5–22. DOI: 10.1093/toxsci/kfj130.
22. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). <https://www.cdc.gov/niosh/index.htm> (access date: 12.06.2021).
23. Multiple-Path Particle Dosimetry Model (MPPD v 3.04). <https://www.ara.com/products/multiple-path-particle-dosimetry-model-mppd-v-304> (access date: 14.06.2021).
24. Li Y., Boraschi D. Endotoxin contamination: a key element in the interpretation of nanosafety studies. *Nanomedicine (Lond.)*. 2016; 11 (3): 269. DOI: 10.221/nmm.15.19619.
25. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV) (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации 31 октября 2018 г.). <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/11/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoy-federatsii-xiv-izdaniya> (дата обращения: 14.06.2021). [State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition (approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation on October 31, 2018). <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/11/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoy-federatsii-xiv-izdaniya> (access date: 14.06.2021)]
26. Timerbulatova G., Dimiev A.M., Khamidullin T., Boichuk S.V., Dunaev P., Fakhrullin R., Khaertdinov N.N., Porfiryeva N.N., Khaliullin T., Fatkhutdinova L. Dispersion of single-walled carbon nanotubes in biocompatible envi-

ronments. *Nanotechnologies in Russia*. 2020; 15: 437–444. DOI: 10.1134/S1995078020040163.

27. Методические указания МУ 1.2.2635-10 «Медико-биологическая оценка безопасности наноматериалов» (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 24 мая 2010 г.) <https://docs.cntd.ru/document/1200083582> (дата обращения: 14.06.2021). [Methodical instructions MU 1.2.2635-10 “Medical and biological assessment of the safety of nanomaterials” (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation G.G. Onishchenko on May 24, 2010). <https://docs.cntd.ru/document/1200083582> (access date: 14.06.2021)]

28. Чередниченко Ю.В., Евтюгин В.Г., Нигаматзянова Л.Р., Ахатова Ф.С., Рожина Э.В., Фахруллин Р.Ф. Синтез наночастиц серебра при помощи ультразвука и галлуазита для создания нанокompозита с антибактериальными свойствами. *Рос. нанотехнол.* 2019; 14 (9–10): 64–70. [Cherednichenko Y.V., Nigmatzyanova L.R., Akhatova F.S., Rozhina E.V., Fakhrullin R.F., Evtugyn V.G. Silver nanoparticle synthesis using ultrasound and halloysite to create a nanocomposite with antibacterial properties. *Nanotechnologies in Russia*. 2019; 14 (9–10): 456–461.] DOI: 10.1134/S1995078019050021.

29. Fakhrullin R., Nigmatzyanova L., Fakhrullina G. Dark-field/hyperspectral microscopy for detecting

nanoscale particles in environmental nanotoxicology research. *Sci. Total Environment*. 2021; 772: 145 478. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.145478.

30. Park E.J., Zahari N.E., Kang M.S., Lee S.J., Lee K., Lee B.S., Yoon C., Cho M.H., Kim Y., Kim J.H. Toxic response of HIPCO single-walled carbon nanotubes in mice and RAW264.7 macrophage cells. *Toxicol. Lett.* 2014; 229 (1): 167–177. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.06.015.

31. Kharissova O.V., Kharisov B.I., de Casas Ortiz E.G. Dispersion of carbon nanotubes in water and non-aqueous solvents. *RSC Adv.* 2013; 3: 24 812–24 852. DOI: 10.1039/c3ra43852.

32. Ghosh M., Murugadoss S., Janssen L., Cokic S., Mathysen C., Van Landuyt K., Janssens W., Carpentier S., Godderis L., Hoet P. Distinct autophagy-apoptosis related pathways activated by Multi-walled (NM 400) and Single-walled carbon nanotubes (NIST-SRM2483) in human bronchial epithelial (16HBE14o-) cells. *J. Hazard Mater.* 2020; 387: 121691. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2019.121691.

33. Shvedova A.A., Yanamala N., Kisin E.R., Tkach A.V., Murray A.R., Hubbs A., Chirila M.M., Keohavong P., Sycheva L.P., Kagan V.E., Castranova V. Long-term effects of carbon containing engineered nanomaterials and asbestos in the lung: one year postexposure comparisons. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2014; 306 (2): 170–182. DOI: 10.1152/ajplung.00167.2013.

Роль системного воспаления при сердечной недостаточности

Елена Владимировна Хазова*, Ольга Васильевна Булашова

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Продолжается дискуссия о роли системного воспаления в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы ишемической этиологии. В статье проведён обзор информации о роли С-реактивного белка у пациентов с атеросклерозом и сердечной недостаточностью в стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе оценены факторы, влияющие на базальный уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Данные ряда исследований (MRFIT, MONICA), продемонстрировали связь повышенного уровня С-реактивного белка с формированием ишемической болезни сердца. Повышение содержания высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови происходит при артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарном диабете 2-го типа и инсулинорезистентности, что указывает на участие системного воспаления в этих расстройствах. В настоящее время оценку высокочувствительного С-реактивного белка используют для определения риска развития инфаркта миокарда и инсульта. Доказано, что при сердечной недостаточности в сравнении с пациентами без сердечной недостаточности присутствует высокое содержание высокочувствительного С-реактивного белка. Его уровень относят к модифицированным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза, поскольку изменение образа жизни или приём таких препаратов, как статины, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды и другие, снижают уровень высокочувствительного С-реактивного белка. У пациентов с сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка выявлено, что регресс воспалительного ответа сопровождается улучшением прогноза, что подтверждает гипотезу о воспалении как реакции на стресс, имеющей негативные последствия для сердечно-сосудистой системы. **Ключевые слова:** С-реактивный белок, сердечная недостаточность, системное воспаление.

Для цитирования: Хазова Е.В., Булашова О.В. Роль системного воспаления при сердечной недостаточности. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 510–517. DOI: 10.17816/KMJ2021-510.

The role of systemic inflammation in heart failure

E.V. Khazova, O.V. Bulashova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The discussion continues about the role of systemic inflammation in the pathogenesis of cardiovascular diseases of ischemic etiology. This article reviews the information on the role of C-reactive protein in patients with atherosclerosis and heart failure in risk stratification for adverse cardiovascular events, including assessment of factors affecting the basal level of highly sensitive C-reactive protein. Research data (MRFIT, MONICA) have demonstrated a relationship between an increased level of C-reactive protein and the development of coronary heart disease. An increase in the serum level of highly sensitive C-reactive protein is observed in arterial hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus and insulin resistance, which indicates the involvement of systemic inflammation in these disorders. Currently, the assessment of highly sensitive C-reactive protein is used to determine the risk of developing myocardial infarction and stroke. It has been proven that heart failure patients have a high level of highly sensitive C-reactive protein compared with patients without heart failure. The level of C-reactive protein is referred to as modifiable risk factors for cardiovascular diseases of ischemic origin, since lifestyle changes or taking drugs such as statins, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, etc. reduce the level of highly sensitive C-reactive protein. In patients with heart failure with different left ventricular ejection

fraction values, it was found that the regression of the inflammatory response is accompanied by an improvement in prognosis, which confirms the hypothesis of inflammation as a response to stress, which has negative consequences for the cardiovascular system.

Keywords: C-reactive protein, heart failure, systemic inflammation.

For citation: Khazova E.V., Bulashova O.V. The role of systemic inflammation in heart failure. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 510–517. DOI: 10.17816/KMJ2021-510.

В настоящее время в дополнение к гемодинамической и нейрогуморальной концепциям развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) широко обсуждают значение цитокиновой активации и иммунного воспаления [1,2]. Особенно это актуально для ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца вследствие атеросклероза. Взаимосвязь воспаления и атеросклероза остаётся темой научной дискуссии на протяжении более 170 лет. Ещё в 1988 г. J.M. Munro и соавт. указывали на первые источники 1825 г., показавшие связь воспаления и атеросклероза [3]. В 1976 г. Rose и Harker обосновали влияние на развитие атеросклероза метаболических, химических и инфекционных агентов [4].

Современные исследования всё более раскрывают сосуществование гуморальных и клеточных реакций, которые формируют этапы воспаления, однако вопрос факторов, инициирующих процесс воспаления, остаётся предметом дискуссии. Общность атеросклероза и воспаления в аспекте функциональных реакций прослеживается в том, что оба состояния вовлекают клетки соединительной ткани, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги, моноциты, нейтрофилы, тромбоциты.

При атеросклерозе, так же, как и при воспалении, моноциты и нейтрофилы фиксируются на поверхности эндотелия и активируют белки интегрины, в результате чего происходят активная инфильтрация тканей и активация перекисного окисления белков и липидов [5]. При воспалении, как и при атеросклерозе, гибель функциональных фагоцитов в результате некроза способствует активации интерлейкинов, вследствие чего усиливаются синтез и секреция в кровь белков острой фазы, в том числе С-реактивного белка (СРБ) [6]. Для обоих патологических процессов характерно продолжительное течение с чередованием периодов обострений и ремиссии.

Известно, что иммунная система организма реагирует не только на агрессии инфекционной природы, но и на любое стрессовое воздействие, к которому относятся ишемия и гемодинамическая перегрузка, то есть фак-

торы, способствующие возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности [7]. Участие маркёров системного воспаления в патогенезе ХСН, а также их значение для стратификации риска сердечно-сосудистых событий продолжают изучать. Повышенную концентрацию провоспалительных цитокинов, обладающих рядом негативных эффектов, определяют в крови пациентов с ХСН любой этиологии. Вышеописанные изменения позволили сформулировать иммуновоспалительную концепцию патогенеза сердечной недостаточности [8].

Системное воспаление может возникать у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие гипоперфузии тканей и нейрогормональной активации [9–11]. На ранних стадиях у пациентов с сердечной недостаточностью при кратковременной гиперпродукции провоспалительных цитокинов возникает позитивный эффект вследствие увеличения экспрессии белков теплового шока, а также улучшения регионарного кровотока в миокарде и повышения устойчивости к аритмиям ишемической этиологии [12]. Во время длительной гиперпродукции провоспалительных цитокинов отмечают их негативное влияние на организм, приводящее к нарушению эндотелий-зависимой дилатации артериол, активации формирования гипертрофии миокарда и повреждения мембран кардиомиоцитов, усилению их апоптоза, накоплению внеклеточного коллагенового матрикса миокарда с последующим развитием ремоделирования миокарда, отёка лёгких, анорексии и кахексии [12,13].

Иммуновоспалительная теория патогенеза сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса объясняет снижение функциональных возможностей пациентов из-за нарушения регуляции тонуса периферических артериол, что способствует уменьшению силы и выносливости скелетной мускулатуры, а, следовательно, снижению толерантности к физическим нагрузкам. Повышение уровня маркёров воспаления у пациентов с сохранённой систолической функцией происходит как вследствие неспецифической активации иммунокомпетентных клеток, так и по причине образования

цитокинов в миокарде. Синтез миокардиальных цитокинов находится в прямой зависимости от диастолической дисфункции миокарда [14, 15].

Одним из широко изученных воспалительных маркеров за последние 15 лет признан СРБ — белок острой фазы, который синтезируется преимущественно в печени в ответ на высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, в меньшей степени интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α), в основном макрофагами и адипоцитами [16]. Свойство СРБ в присутствии Ca^{2+} связываться с полисахаридом пневмококков, циркулирующим в крови пациентов с острыми воспалительными заболеваниями, было описано в 1930 г. [17]. Это открытие послужило началом исследования роли СРБ при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме того, СРБ связывается с липопротеинами низкой плотности и присутствует в атеросклеротических бляшках [18]. Особенность СРБ, как и других острофазовых белков воспаления, — высокая корреляция его концентрации в крови с тяжестью заболевания.

В результате исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) впервые были получены данные, указывающие на значимость определения СРБ для прогнозирования исходов у пациентов с атеросклерозом. Согласно данным MRFIT, риск инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца повышался в 3 раза у пациентов с повышенным уровнем данного протеина [19]. Крупное исследование MONICA через 8 лет от начала наблюдения показало, что частота возникновения ишемической болезни сердца в группе пациентов с повышенным уровнем СРБ в 2 раза превышала таковую у пациентов с нормальным его уровнем [20].

Поскольку диапазон содержания СРБ, определяемого в клинических исследованиях по сосудистому риску, преимущественно был ниже порога, определяемого при стандартном анализе СРБ (5–10 мг/л), был разработан более точный метод определения уровня высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) [21–24].

Полученные данные позволили создать алгоритм оценки клинического риска (риска Рейнольдса) для женщин и мужчин [25, 26]. В дополнение к традиционным факторам риска включена информация об уровне вЧСРБ и данные наследственного анамнеза (инфаркт миокарда в возрасте до 60 лет).

На базальный уровень вЧСРБ влияет множество факторов: возраст, пол, употребление алкоголя и курение, масса тела и особенности питания, а также сопутствующие заболевания

[27, 28]. Более высокие уровни вЧСРБ выявляют у пожилых, что связывают с большей частотой сердечно-сосудистых событий в данной когорте. Уровень вЧСРБ повышается по мере увеличения возраста, достигая наибольшей величины к возрасту $55,4 \pm 3,2$ года и в последующем не изменяется. Корреляционный анализ выявил тесную прямую связь между возрастом и базовым уровнем вЧСРБ [29].

Повышение содержания вЧСРБ в сыворотке крови происходит при таких нарушениях, как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа и резистентность к инсулину, что указывает на участие системного воспаления в этих расстройствах. Уровень СРБ обратно коррелирует с рядом потенциально защитных факторов риска ишемической болезни сердца, таких как физическая активность, холестерин липопротеинов высокой плотности, аполипопротеин AI и потребление фруктов и овощей [18]. В исследовании FATE (Firefighters and Their Endothelium) участвовали мужчины ($n=1154$), не имевшие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии. Повышенный уровень СРБ коррелировал с более старшим возрастом, повышенным систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнем холестерина, триглицеридов и индексом массы тела [30].

В настоящее время для идентификации пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий рекомендовано определение вЧСРБ, предел обнаружения которого составляет 0,02 мг/дл [31]. По уровню вЧСРБ определяют риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт): риск низкий при уровне вЧСРБ <1 мг/л, средний при уровне 1–3 мг/л, высокий при уровне >3 мг/л. В случае превышения уровня вЧСРБ 10 мг/л измерение целесообразно повторить, а также провести обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний [32]. Умеренно повышенные концентрации СРБ, классического белка острой фазы, связаны с долгосрочным риском ишемической болезни сердца у населения в целом, в то время как основной острофазовый ответ СРБ после инфаркта миокарда связан со смертью и сердечными осложнениями.

По мнению P. Ridker, для большей информативности оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний с помощью вЧСРБ следует проводить в комплексе с определением липопротеинов низкой плотности и индекса атерогенности [33]. Широко изучены связи между повышенным СРБ и воспалением бляшек, уси-

ленным тромбозом, снижением синтеза оксида азота, экспрессией молекул адгезии, изменением функций комплемента и ингибированием физиологического фибринолиза [34].

Исследования *in vitro* показали, что СРБ связывает липопротеины низкой и очень низкой плотности, активирует систему комплемента. Макрофаги стимулируют тканевой фактор роста и, следовательно, коагуляцию. Кроме того, СРБ стимулирует экспрессию молекул адгезии, молекулы межклеточной адгезии 1, молекулы адгезии сосудистых клеток 1 и Е-селектин и увеличивает инфильтрацию моноцитами и лимфоцитами [35]. Предполагают, что вЧСРБ активирует воспаление атероматозных бляшек или приводит к кровотечениям из них или их разрывам [36].

Исследование TACTICS-TIMI 18 когорты из 1635 пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента *ST* после коррективки известных клинических предикторов указывает на прогностическую значимость повышения уровней СРБ и натрийуретического пептида в комбинации с тропонином I в отношении достижения комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда и ХСН). При этом комбинация данных биомаркёров имела дополнительную прогностическую ценность: у пациентов с одним повышенным биомаркёром риск наступления смерти, инфаркта миокарда или развития ХСН увеличивался в 2,1 раза, с двумя — в 3,1, тремя — в 3,7 раза [37].

Признаки хронического системного воспаления, определяемого по повышенному уровню СРБ в сыворотке крови, выявлены у пациентов с сердечной недостаточностью [38, 39]. У пациентов с ХСН независимо от этиологии определяют более высокий уровень вЧСРБ в сравнении с пациентами без сердечной недостаточности. Концентрация вЧСРБ была сопоставима у пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии [40]. Сравнение лабораторных показателей пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) показало, что пациенты III–IV функционального класса (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) имели более высокие значения вЧСРБ по сравнению с пациентами I–II функционального класса — 15,5 (0,89–82) и 2,6 (0,33–25) мг/л соответственно [41].

Связь уровня СРБ с функцией миокарда левого желудочка (ЛЖ) изучали в перекрёстном исследовании 98 пациентов, направленных на катетеризацию сердца. Содержание СРБ было повышено в большей степени у пациентов с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью.

Повышенные уровни СРБ были связаны с повышенным количеством в плазме крови натрийуретического пептида, сниженной ФВ ЛЖ и повышенным конечным диастолическим давлением в ЛЖ. После многопараметрической коррективки конечное диастолическое давление в ЛЖ и уровень СРБ были независимо связаны [42].

В работе А.Н. Андрюхина (2010) повышенный уровень СРБ отмечен у 70% пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ, в том числе 33% пациентов относились к группе высокого кардиального риска (по уровню СРБ). При высоком риске индекс массы тела был выше, чем при низком и среднем риске. Выявлена корреляция между индексом массы тела и концентрацией СРБ у пациентов с ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ. Повышение уровня СРБ при ХСН сопровождалось снижением толерантности к физической нагрузке, определяемой по тесту 6-минутной ходьбы [43].

J. Tromp (2017) и соавт. показали, что более высокий уровень вЧСРБ был у пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ в сопоставлении со сниженной ФВ ЛЖ. При коррективке по клиническим параметрам (возраст, пол, расчётная скорость клубочковой фильтрации, систолическое артериальное давление, перенесённый инфаркт миокарда, сахарный диабет, фибрилляция предсердий и анемия) более высокий уровень вЧСРБ был ассоциирован с сохранённой ФВ ЛЖ [44].

I.J. Sánchez-Lázaro и соавт. обследовали 546 пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <45%) амбулаторного регистра. У 69% пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ менее 45% определялся повышенный уровень СРБ, в том числе 37% вошли в группу высокого сердечно-сосудистого риска [45].

Показано прогностическое значение повышения СРБ в увеличении количества госпитализаций пациентов с ХСН. Госпитализированные более 2 раз имели более высокие уровни вЧСРБ в сравнении с пациентами с меньшим количеством госпитализаций. Отмечена значительная корреляция между количеством госпитализаций пациентов с ХСН и уровнем вЧСРБ. Множественный регрессионный анализ показал, что содержание вЧСРБ, NT-про-натрийуретического пептида и гемоглобина — независимые предикторы повторной госпитализации [41].

Повышение показателя вЧСРБ в сыворотке крови признано независимым предиктором прогноза у пациентов с ХСН. В исследовании

W.H. Yin исходы пациентов анализировали с учётом содержания вЧСРБ и ФВ ЛЖ. Пациенты с уровнем вЧСРБ $>2,97$ мг/л ассоциировались с неблагоприятным исходом в сравнении с пациентами с уровнем вЧСРБ $<2,97$ мг/л. Неблагоприятный прогноз у пациентов с содержанием вЧСРБ $<2,97$ мг/л и ФВ ЛЖ $<35\%$ не был связан с клиническим исходом. Пациенты с уровнем вЧСРБ $>2,97$ мг/л и ФВ ЛЖ $<35\%$ статистически значимо чаще имели неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами с вЧСРБ $>2,97$ мг/л и ФВ ЛЖ $>35\%$. Многомерный анализ показал, что ФВ ЛЖ и уровень вЧСРБ в сыворотке крови были независимыми маркерами исходов пациентов с ХСН. Уровень вЧСРБ минимально коррелирован с ФВ ЛЖ [40].

Анализ четырёх проспективных когорт [Framingham Heart Study (FHS), Cardiovascular Health Study (CHS), Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND) cohort, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)] с целью поиска ассоциаций маркеров сердечной недостаточности включал 22 756 пациентов в возрасте 60 лет, медиана периода наблюдения составила 12 лет. Сердечная недостаточность с сохранённой ФВ ЛЖ выявлена у 633 участников, со сниженной ФВ ЛЖ — у 841 наблюдаемого. В моделях, скорректированных с учётом клинических факторов риска, было выявлено, что уровень вЧСРБ более тесно связан с развитием ХСН со сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с сохранённой ФВ ЛЖ [46].

Дальнейшее изучение СРБ показало, что изменение образа жизни или приём некоторых препаратов могут менять уровень вЧСРБ [27]. Так, статины, фибраты, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды и даже некоторые антидепрессанты снижают уровень вЧСРБ. Назначение карведилола пациентам со сниженной ФВ ЛЖ, ранее не получавшим β -адреноблокаторы, в течение 12 мес способствовало уменьшению количества воспалительных биомаркеров [47]. В исследовании K.E. Joynt (2004) у 96 амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью было показано, что β -адреноблокаторы снижали уровень СРБ крови на 37,5% [48].

Исследование CARE выявило, что клиническая польза статинов с точки зрения снижения кардиальных событий была выше среди пациентов с повышенным уровнем СРБ, терапия статинами независимым образом снижала концентрацию СРБ и в значительной степени липопротеинов низкой плотности [49, 50]. Эффективность статинов по снижению уровня СРБ и липопротеинов низкой плотности

подтверждена для всей группы препаратов, однако более эффективным признан розувастатин [51–55].

Пациенты с регрессом воспалительного ответа имеют лучший прогноз. Это подтверждает гипотезу о том, что воспаление, так же как нейрогормональная активация, представляет собой попытку в ответ на стресс восстановить гомеостаз, но длительная и несбалансированная активация в конечном итоге будет иметь вредные последствия для сердечно-сосудистой системы. P. Lourenço и соавт. (2019) наблюдали за 439 пациентами, из которых 69,2% имели сердечную недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ (Me СРБ=12,4 мг/л). За время наблюдения 247 (56,3%) пациентов умерли: 73 (54,1%) пациента были с сохранённой ФВ ЛЖ и 174 (57,2%) со сниженной ФВ ЛЖ. Авторы показали, что пациенты с уменьшением вЧСРБ не менее чем на 40% имели 3-летний коэффициент смертности 0,71. Оценка прогноза по величине ФВ ЛЖ воспроизводилась у пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ и не показала статистически различий у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. После коррективки по клиническим ковариантам (возраст, пол, расчётная скорость клубочковой фильтрации, систолическое артериальное давление, перенесённый инфаркт миокарда, сахарный диабет, фибрилляция предсердий и анемия) более высокие уровни вЧСРБ оставались связанными с сохранённой ФВ ЛЖ [56, 57].

Таким образом, провоспалительное состояние способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности не только путём нарушения миокардиальной функции, но и воздействуя на другие органы и ткани, тем самым добавляя к другим аспектам синдрома ХСН кахексию и анемию [58]. У пациентов с ХСН выявляют повышенные уровни СРБ, а также тенденцию к его увеличению при декомпенсации сердечной деятельности. Увеличение количества вЧСРБ при ХСН ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска. Знание этого способствует оптимизации терапевтических подходов для его уменьшения [59].

Участие авторов. Е.В.Х. — сбор и анализ материалов данных литературы, написание статьи, О.В.Б. — анализ материалов данных литературы, редактирование статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Юшук Е.Н., Школьник Е.Л., Серова М.К. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2006; 2 (4): 63–70. [Vasuk U.A., Dudarenko O.P., Uschuk E.N., Schkolnik E.L., Serova M.K. "Cytokine" model of pathogenesis of chronic heart failure and the opportunities of new therapeutic strategy in decompensated patients. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2006; 2 (4): 63–70. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2006-2-4-63-70.
2. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Мед. академич. ж.* 2013; (3): 18–41. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and non-infectious diseases in humans. *Medical academic journal.* 2013; (3): 18–41. (In Russ.)] DOI: 10.17816/MAJ13318-41.
3. Munro J.M., Cotran R.S. The pathogenesis of atherosclerosis: Atherogenesis and inflammation. *Lab. Invest.* 1988; 58: 249–261. PMID: 3279259.
4. Белобородова Н.В., Галина Д.Х., Бусленко Н.С. Современные представления о роли инфекции в генезе атеросклероза. *Терапевт. арх.* 2006; (10): 85–89. [Beloborodova N.V., Galina D.Kh., Buslenko N.S. Current knowledge about the role of infection in genesis of atherosclerosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2006; (10): 85–89. (In Russ.)]
5. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. *Рос. кардиол. ж.* 2000; 5 (5): 48–56. [Titov V.N. Commonality of atherosclerosis and inflammation: specificity of atherosclerosis as an inflammatory process. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2000; 5 (5): 48–56. (In Russ.)]
6. Moskalev A.V., Sboychakov V.B., Tsygan V.N., Apchel A.V. Chemokines' role in immunopathogenesis of atherosclerosis. *Bull. Russian Military Med. Acad.* 2018; 20 (1): 195–202. DOI: 10.17816/brmmal2310.
7. Becker A.E., de Boer O.J., van Der Wal A.C. The role of inflammation and infection in coronary artery disease. *Annu Rev. Med.* 2001; 52: 289–297. DOI: 10.1146/annurev.med.52.1.289.
8. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Пospelова Т.И., Кузинская О.С., Косоухов А.П. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп. *Цитокины и воспаление.* 2010; (9): 30–34. [Sukmanova I.A., Yakhontov D.A., Pospelova T.I., Kuzinskaya O.S., Kosoukhov A.P. Clinical picture, morphofunctional parameters and endothelial function in patients with systolic CHF of different age groups. *Tsitokiny i vospaleniye.* 2010; (9): 30–34. (In Russ.)]
9. Van Linthout S., Tschöpe C. Inflammation — cause or consequence of heart failure or both? *Curr. Heart Fail. Rep.* 2017; 14: 251–265. DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9.
10. Buckley L.F., Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *Eur. Heart J.* 2018; 39: 2063–2069. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy128.
11. Buckley L.F., Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *BioDrugs.* 2018; 32: 111–118. DOI: 10.1007/s40259-018-0274-5.
12. Conraads V.M., Bosmans J.M., Vrints C.J. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *Int. J. Cardiol.* 2002; 85 (1): 33–49. DOI: 10.1016/s0167-5273(02)00232-2.
13. Francis G.S. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am. J. Med.* 2001; 110 (7A): 37S–46S. DOI: 10.1016/s0002-9343(98)00385-4.
14. Vanderheyden M., Keresschoot E., Paulus W.J. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilation in the forearm. Serial assessment in patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (5): 747–752. DOI: 10.1053/euhj.1997.0828.
15. Kapadia S.R., Oral H., Lee J., Nakano M., Tafet G.E., Mann D.L. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ. Res.* 1997; 81 (2): 187–195. DOI: 10.1161/01.res.81.2.187.
16. Ridker P.M. C-Reactive protein: Eighty eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin. Chem.* 2009; 55: 209–215. DOI: 10.1373/clinchem.2008.119214.
17. Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В., Минченко Б.И., Белокопытова И.С. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2009; (9): 59–65. [Paleev F.N., Abudeeva I.S., Moskalets O.V., Minchenko B.I., Belokopytova I.S. Nonspecific markers of inflammation in prognostication of the course of ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2009; (9): 59–65. (In Russ.)]
18. Casas J.P., Shah T., Hingorani A.D., Danesh J., Pepys M.B. C-reactive protein and coronary heart disease: A critical review. *J. Intern. Med.* 2008; 264 (4): 295–314. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.02015.
19. Kuller L.H., Tracy R.P., Shaten J., Meilahn E.N. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J. Epidemiol.* 1996; 144 (6): 537–547. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008963.
20. Koenig W., Sund M., Fröhlich M., Fischer H.G., Löwel H., Döring A., Hutchinson W.L., Pepys M.B. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999; 99 (2): 237–242. DOI: 10.1161/01.cir.99.2.237.
21. Ledue T.B., Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin. Chem.* 2003; 49: 1258–1271. DOI: 10.1373/49.8.1258.
22. Roberts W.L., Moulton L., Law T.C., Farrow G., Cooper-Anderson M., Savory J., Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin. Chem.* 2001; 47: 418–425. DOI: 10.1093/clinchem/47.3.418.
23. Ledue T.B., Rifai N. High sensitivity immunoassays for C-reactive protein: promises and pitfalls. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001; 39: 1171–1176. DOI: 10.1515/CCLM.2001.185.
24. Ockene I.S., Matthews C.E., Rifai N., Ridker P.M., Reed G., Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin. Chem.* 2001; 47: 444–450. DOI: 10.1093/clinchem/47.3.444.
25. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007; 297: 611–619. DOI: 10.1001/jama.297.6.611.
26. Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N., Gaziano J.M., Cook N.R. C-reactive protein and parental history improve

global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for Men. *Circulation*. 2008; 118: 2243–2251. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251.

27. Adukauskienė D., Čiginskienė A., Adukauskaitė A., Pentiokinienė D., Šlapikas R., Čėponienė I. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina (Kaunas)*. 2016; 52 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.medic. 2015.12.001.

28. Salazar J., Martínez M.S., Chávez-Castillo M., Núñez V., Añez R., Torres Y., Toledo A., Chacín M., Silva C., Pacheco E., Rojas J., Bermúdez V. C-reactive protein: An in-depth look into structure, function, and regulation. *Int. Sch. Res. Notices*. 2014; 2014: 653045. DOI: 10.1155/2014/653045.

29. Блинова Т.В., Рахманов Р.С., Страхова Л.А., Колесов С.А. К вопросу о прогностической значимости С-реактивного белка. *Мед. альманах*. 2016; (2): 39–43. [Blinova T.V., Rakhmanov R.S., Strakhova L.A., Kolesov S.A. To the issue of predictive significance of C-reactive protein. *Medical almanac*. 2016; (2): 39–43. (In Russ.)]

30. Verma S., Wang C.H., Lonn E., Charbonneau F., Buithieu J., Title L.M., Fung M., Edworthy S., Robertson A.C., Anderson T.J.; FATE Investigators. Cross-sectional evaluation of brachial artery flow-mediated vasodilation and C-reactive protein in healthy individuals. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (19): 1754–1760. DOI: 10.1016/j.ehj. 2004.06.039.

31. Tanveer S., Banu S., Jabir N.R., Khan M.S., Ashraf G.M., Manjunath N.C., Tabrez S. Clinical and angiographic correlation of high-sensitivity C-reactive protein with acute ST elevation myocardial infarction. *Exp. Ther. Med*. 2016; 12 (6): 4089–4098. DOI: 10.3892/etm. 2016.3882.

32. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике. *Ж. доказательной мед. для практикующих врачей*. 2003; 5: 70–75. [Fomin V.V., Kozlovskaya L.V. C-reactive protein and its importance in cardiological practice. *Zhurn. dokaz. med. dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2003; 5: 70–75. (In Russ.)]

33. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001; 103 (13): 1813–1818. DOI: 10.1161/01.cir.103.13.1813.

34. Schiele F., Meneveau N., Seronde M.F., Chopard R., Descotes-Genon V., Dutheil J., Bassand J.P.; Reseau de Cardiologie de Franche Comte. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (3): 290–297. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp273.

35. Fichtlscherer S., Rosenberger G., Walter D.H., Breuer S., Dimmeler S., Zeiher A.M. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102: 1000–1006. DOI: 10.1161/01.cir.102.9.1000.

36. Kazemi-Saleh D., Koosha P., Sadeghi M., Sarrafzadegan N., Karbasi-Afshar R., Boshtam M., Oveis-Gharan S. Predictive role of adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein for prediction of cardiovascular event in an Iranian cohort study: The Isfahan Cohort Study. *ARYA Atheroscler*. 2016; 12 (3): 132–137. PMID: 27752270.

37. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A., Gibson C.M., Murphy S.A., Rifai N., McCabe C., Antman E.M., Cannon C.P., Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide.

Circulation. 2002; 105 (15): 1760–1763. DOI: 10.1161/01.cir.0000015464.18023.0a.

38. Van Tassel B.W., Abouzaki N.A., Oddi Erdle C., Carbone S., Trankle C.R., Melchior R.D., Turlington J.S., Thurber C.J., Christopher S., Dixon D.L., Fronk D.T., Thomas C.S., Rose S.W., Buckley L.F., Dinarello C.A., Biondi-Zoccai G., Abbate A. Interleukin-1 blockade in acute decompensated heart failure: A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2016; 67 (6): 544–551. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000378.

39. Yndestad A., Damås J.K., Oie E., Ueland T., Gullestad L., Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure — the whys and wherefores. *Heart Fail. Rev*. 2006; 11: 83–92. DOI: 10.1007/s10741-006-9196-2.

40. Yin W.H., Chen J.W., Jen H.L., Chiang M.C., Huang W.P., Feng A.N., Young M.S., Lin S.J. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am. Heart J.* 2004; 147 (5): 931–938. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.11.021.

41. Örsçelik Ö., Özkan B., Arslan A., Şahin E.E., Sakarya O., Sürmeli O.A., Balci Fidancı Ş., Çelik A., Çimen B.Y., Özcan İ.T. Relationship between intrarenal renin-angiotensin activity and re-hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Anatol. J. Cardiol.* 2018; 19 (3): 205–212. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.68726.

42. Shah S.J., Marcus G.M., Gerber I.L., McKeown B.H., Vessey J.C., Jordan M.V., Huddleston M., Foster E., Chatterjee K., Michaels A.D. High-sensitivity C-reactive protein and parameters of left ventricular dysfunction. *J. Card. Fail.* 2006; 12 (1): 61–65. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.08.003.

43. Андрюхин А.Н., Фролова Е.В. Системное воспаление при сердечной недостаточности с сохранённой систолической функцией. *Уральский мед. ж.* 2010; (7): 27–33. [Andryukhin A.N., Frolova E.V. Systemic inflammation in heart failure with preserved systolic function. *Ural Medical Journal*. 2010; (7): 27–33. (In Russ.)]

44. Tromp J., Khan M.A., Klip I.T., Meyer S., de Boer R.A., Jaarsma T., Hillege H., van Velthuisen D.J., van der Meer P., Voors A.A. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (4): e003989. DOI: 10.1161/JAHA.116.003989.

45. Sánchez-Lázaro I.J., Almenar L., Reganon E., Vila V., Martínez-Dolz L., Martínez-Sales V., Moro J., Agüero J., Ortiz-Martínez V., Salvador A. Inflammatory markers in stable heart failure and their relationship with functional class. *Int. J. Cardiol.* 2008; 129 (3): 388–393. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.138.

46. De Boer R.A., Naylor M., de Filippi C.R., Enserro D., Bhambhani V., Kizer J.R., Blaha M.J., Brouwers F.P., Cushman M., Lima J.A.C., Bahrami H., van der Harst P., Wang T.J., Gansevoort R.T., Fox C.S., Gaggin H.K., Kop W.J., Liu K., Vasan R.S., Psaty B.M., Lee D.S., Hillege H.L., Bartz T.M., Benjamin E.J., Chan C., Allison M., Gardin J.M., Januzzi J.L.Jr., Shah S.J., Levy D., Herrington D.M., Larson M.G., van Gilst W.H., Gottdiener J.S., Bertoni A.G., Ho J.E. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (3): 215–224. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4987.

47. Nessler J., Nessler B., Golebiowska-Wiatrak R., Palaka I., Gackowski A., Kitlinski M., Melander O., Fedorowski A. Serum biomarkers and clinical outcomes in heart failure patients treated de novo with carvedilol. *Cardiol. J.* 2013; 20 (2): 144–151. DOI: 10.5603/CJ.2013.0027.

48. Joynt K.E., Gattis W.A., Hasselblad V., Fuzaylov S.Y., Serebruany V.L., Gurbel P.A., Gaulden L.H., Felker G.M., Whellan D.J., O'Connor C.M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta blockers, statins, and aspirin on C-reactive protein levels in outpatients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93 (6): 783–785. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.010.
49. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., Sacks F.M., Moyer L.A., Goldman S., Flaker G.C., Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998; 98 (9): 839–844. DOI: 10.1161/01.cir.98.9.839.
50. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., Sacks F., Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1999; 100 (3): 230–235. DOI: 10.1161/01.cir.100.3.230.
51. Ridker P.M., Rifai N., Lowenthal S.P. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation.* 2001; 103 (9): 1191–1193. DOI: 10.1161/01.cir.103.9.1191.
52. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M.; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001; 286 (1): 64–70. DOI: 10.1001/jama.286.1.64.
53. Jialal I., Stein D., Balis D., Grundy S.M., Adams-Huet B., Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation.* 2001; 103 (15): 1933–1935. DOI: 10.1161/01.cir.103.15.1933.
54. Balk E.M., Lau J., Goudas L.C., Jordan H.S., Kupelnick B., Kim L.U., Karas R.H. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139 (8): 670–682. DOI: 10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00011.
55. Plenge J.K., Hernandez T.L., Weil K.M., Poirier P., Grunwald G.K., Marcovina S.M., Eckel R.H. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation.* 2002; 106 (12): 1447–1452. DOI: 10.1161/01.cir.0000029743.68247.31.
56. Lourenço P., Pereira J., Ribeiro A., Ferreira-Coimbra J., Barroso I., Guimarães J.T., Leite-Moreira A., Bettencourt P. C-reactive protein decrease associates with mortality reduction only in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2019; 20 (1): 23–29. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000726.
57. Hedayat M., Mahmoudi M.J., Rose N.R., Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. *Heart Fail. Rev.* 2010; 15 (6): 543–62. DOI: 10.1007/s10741-010-9168-4.
58. Yndestad A., Damås J.K., Oie E., Ueland T., Gullestad L., Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure — the whys and wherefores. *Heart Fail. Rev.* 2006; 11 (1): 83–92. DOI: 10.1007/s10741-006-9196-2.
59. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2006; 24 (1): 33–50. DOI: 10.1111/j.1527-3466.2006.00033.x.

Коронавирусная инфекция и микробиота кишечника

Диляра Дамировна Сафина^{1*}, Сайяр Рустамович Абдулхаков^{1,2}

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

²Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

К настоящему времени многие вопросы, касающиеся патофизиологических особенностей и терапевтических подходов к лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19, остаются нерешёнными. В ряде случаев у пациентов с COVID-19 появляются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. По данным литературы, новый коронавирус SARS-CoV-2 может реплицироваться в желудочно-кишечном тракте и оказывать влияние на микробиоту кишечника. Целью настоящей работы было проведение обзора исследований, посвящённых изучению возможной взаимосвязи между состоянием кишечной микробиоты и течением инфекции COVID-19, а также рассмотрению микробиоты кишечника в качестве потенциальной терапевтической мишени, а пробиотических препаратов — как возможных терапевтических агентов в лечении вирусных инфекций, в том числе инфекции COVID-19. Известно, что состояние кишечной микробиоты — один из факторов, определяющих восприимчивость и особенности реагирования организма на различные инфекционные агенты, в том числе предположительно и в случае коронавирусной инфекции COVID-19. Опубликованные к настоящему времени исследования демонстрируют возможную взаимосвязь между состоянием микробиоты кишечника и течением инфекции COVID-19, однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований, которые позволили бы сделать более однозначные выводы с последующей разработкой новых подходов к профилактике и лечению инфекции. Потенциально большую надежду в этом направлении внушают результаты исследований по пробиотическим препаратам, в которых было показано, что их применение может снизить частоту и тяжесть течения вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Однако к настоящему времени недостаточно данных для экстраполяции результатов этих исследований на пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: микробиота кишечника человека, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, пробиотические препараты.

Для цитирования: Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р. Коронавирусная инфекция и микробиота кишечника. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 518–527. DOI: 10.17816/KMJ2021-518.

Coronavirus infection and gut microbiota

D.D. Safina¹, S.R. Abdulkhakov^{1,2}

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

At present time, a number of questions regarding the pathophysiological characteristics and therapeutic approaches to the treatment of the new coronavirus infection COVID-19 remain unresolved. In some cases, patients with COVID-19 may experience symptoms of gastrointestinal tract disorder. According to the literature, the new SARS-CoV-2 coronavirus can replicate in the gastrointestinal tract and may affect the gut microbiota. The article aims to review studies about the possible relationship between the gut microbiota condition and the course of COVID-19 infection, as well as to consider the gut microbiota as a potential therapeutic target and probiotic drugs as possible therapeutic agents in the treatment of viral infections, including COVID-19 infection. It is known that gut microbiota condition is one of the factors determining the susceptibility and features of the body's response to various infectious agents, possibly including the COVID-19 infection. Currently published studies demonstrate a possible relationship between the gut microbiota condition and the course of COVID-19 infection, however, to confirm this

hypothesis, additional studies are required, which will allow to make more unambiguous conclusions with subsequent development of new approaches to the prevention and treatment of infection. Potentially a lot of hope in this direction is inspired by the results of probiotics studies, which showed that their use may reduce the frequency and severity of viral infections of the upper respiratory tract. However, currently, there is insufficient data to extrapolate the results of these studies to COVID-19 patients.

Keywords: gut microbiota, COVID-19, novel coronavirus infection, probiotics.

For citation: Safina D.D., Abdulkhakov S.R. Coronavirus infection and gut microbiota. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 518–527. DOI: 10.17816/KMJ2021-518.

Введение. COVID-19 — потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, которая может протекать в самых различных клинических вариантах, начиная от бессимптомных форм, заканчивая самыми тяжёлыми вариантами, осложняясь острым респираторным дистресс-синдромом и дыхательной недостаточностью с высоким риском смерти [1], в связи с чем новая коронавирусная инфекция 2019-nCoV внесена в перечень опасных заболеваний [2], а Всемирная организация здравоохранения признала эпидемию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, пандемией [1].

Учитывая уникально новый характер течения инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2, отсутствие длительного опыта ведения пациентов с инфекцией COVID-19, на сегодняшний день многие патофизиологические и клинические аспекты заболевания остаются не до конца изученными. Более того, в настоящее время отсутствует специфическая этиотропная терапия инфекции.

В настоящее время установлено, что начальным этапом заражения становится проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени посредством присоединения к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ2) в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей [1,3]. Примечательно, что рецепторы АПФ2 представлены также в большом количестве в почечной ткани и энтероцитах [4–6]. Верхний отдел пищевода, эпителиальные клетки желудка, двенадцатиперстной, подвздошной, толстой кишки также содержат большое количество рецепторов АПФ2, что может свидетельствовать о возможности поражения вирусом SARS-CoV-2 клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В биоптатах тонкой и толстой кишки, полученных при проведении колоноскопии/аутопсии, вирус также был выявлен, а в образцах кала он присутствовал более 70 дней после появления первых симптомов заболевания [7–9].

Более того, есть данные о том, что у некоторых пациентов рибонуклеиновая кислота (РНК)

коронавируса SARS-CoV может быть обнаружена в секрете дыхательных путей и образцах кала спустя более 1 мес после начала заболевания, при этом принято считать, что вирус не может быть культивирован по прошествии 3 нед [10]. По другим данным, выделение вируса со стулом продолжается более длительное время, чем выделение вируса через дыхательные пути [11].

В настоящее время сведения о репликативной активности вируса SARS-CoV-2 в клетках ЖКТ противоречивы [12].

Ряд исследований подтверждает, что РНК вируса SARS-CoV-2 присутствует в образцах кала у некоторых пациентов с COVID-19 в течение длительного времени даже после исчезновения симптомов заболевания, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о способности вируса реплицироваться в клетках органов ЖКТ [13,14]. Более того, в работе R. Woelfel и соавт. (2020) было показано, что у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, в образцах кала выявлялись высокие концентрации вирусной РНК и одиночные направляющие молекулы РНК, что, как полагают авторы работы, может указывать на наличие репликативной активности вируса в ЖКТ [8,15].

В работе T. Zuo и соавт. (2020) было проведено полногеномное секвенирование РНК вируса в образцах кала на примере 15 госпитализированных пациентов с COVID-19, были изучены состав фекальной микробиоты и её функциональный потенциал. У 7 пациентов как в период заболевания, в том числе при отсутствии клинических проявлений со стороны ЖКТ, так и после клинического выздоровления была выявлена вирусная РНК, а также временная транскрипционная и репликативная активность вируса. Авторами работы было сделано заключение, что результаты исследования могут служить подтверждением репликативной активности вируса SARS-CoV-2 в кишечнике пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [16].

Частота гастроинтестинальных симптомов COVID-19 широко варьирует, составляя,

по данным различных авторов, от 2–10% до 20% [17]. По данным других учёных, приблизительно у 3,34–11,4% пациентов с COVID-19 возможны симптомы поражения ЖКТ [18, 19]. У пациентов с диарей на фоне COVID-19 был выявлен повышенный уровень фекального кальпротектина, что может служить подтверждением наличия воспалительных изменений в кишечнике на фоне инфекции [20].

В настоящее время известно, что кишечная микробиота выполняет в организме человека важнейшие функции, такие как защитная, пищеварительная, метаболическая и иммуномодулирующая. Микробиота кишечника участвует в формировании колонизационной резистентности к потенциально патогенным бактериям посредством секреции бактериостатических и антимикробных метаболитов, в деградации бактериальных токсинов, деконъюгации жёлчных кислот, таким образом поддерживая состояние микробного гомеостаза в кишечнике [21].

Иммуномодулирующая роль микробиоты заключается в формировании неспецифических факторов защиты, регуляции адаптивного иммунного ответа. Кишечная микробиота принимает участие в синтезе неспецифических гуморальных факторов защиты (лизозима, пропердина, комплемента), фагоцитозе, стимуляции созревания лимфоидного аппарата кишечника, а также в синтезе иммуноглобулина А, цитокинов и интерферонов [21, 22].

Здоровый кишечный микробиом имеет большое значение в поддержании иммунитета в оптимальном состоянии, при котором не наблюдаются как гиперреактивного, так и сниженного иммунного ответа при встрече с инфекционным агентом. Именно в этом состоянии будет возможна адекватная защита организма от различных инфекций, в том числе и от новой коронавирусной инфекции.

Как известно, кишечная микробиота принимает участие в секреции короткоцепочечных жирных кислот, таких как уксусная, пропионовая и масляная кислоты, вторичных жёлчных кислот, выделяемых комменсалами микробиоты. Метаболиты микробиоты в свою очередь также могут регулировать функции иммунных клеток, таких как дендритные клетки и макрофаги [23].

Нарушения состава микробиоты кишечника возможны при многих заболеваниях как ЖКТ, так и других органов и систем (например, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, аутоиммунные, психические заболевания и др.) [24].

В доступной литературе представлены сведения о том, что микробиота кишечника может оказать влияние на функционирование респираторной системы посредством взаимодействия органов в рамках оси «кишечник-лёгкие». При этом предполагают, что это взаимодействие осуществляется как в прямом, так и обратном направлении, то есть эндотоксины и микробные метаболиты, присутствующие в тканях лёгких, также могут оказывать влияние на состав микробиоты кишечника [25].

Таким образом, учитывая взаимосвязь кишечной микробиоты и органов дыхания, можно предполагать, что новый коронавирус SARS-CoV-2 может также оказывать влияние на микробиоту кишечника. Данный факт получил отражение в результатах ряда исследований, в которых было показано, что при инфекционных заболеваниях органов дыхания возникают нарушения состава микробиоты кишечника [26].

По данным литературы, риск заболевания вирусными инфекциями увеличивается при наличии нарушений состава микробиоты кишечника, при этом ряд работ демонстрирует результаты о том, что сами вирусные инфекции, например грипп и респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, могут приводить к изменениям состава фекальной микробиоты [17].

В частности, в работе H.S. Gill и соавт. (2001) было продемонстрировано, что применение пробиотиков на основе бактерий *Bifidobacterium lactis* у здоровых пожилых добровольцев приводило к увеличению доли мононуклеарных лейкоцитов и активности НК-клеток в сыворотке крови [27].

Отдельные исследователи полагают, что микробиом кишечника может лежать в основе предрасположенности здоровых людей к COVID-19. Более того, на основании протеомного анализа образцов крови пациентов с COVID-19 было выявлено 20 протеомных биомаркёров, которые потенциально могут быть ассоциированы с тяжестью течения инфекции на основе шкалы протеомного риска для течения COVID-19 [19].

Вышеописанные факты и результаты отдельных работ позволяют предполагать, что кишечная микробиота способна играть значительную роль в формировании иммунитета, что в свою очередь может определять риск заболевания и особенности течения инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Однако большинство аспектов взаимоотношения микробиоты кишечника и заболевания COVID-19 остаются открытыми в настоящее время, как

и многие другие вопросы, касающиеся новой коронавирусной инфекции.

Как известно, микробиота кишечника пожилых людей отличается малым разнообразием и меньшей представленностью полезных бактерий, таких как бифидобактерии и ряд других [28]. Существующий опыт по COVID-19 показал, что пожилые пациенты, пациенты с ослабленным иммунитетом, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и ряд других, имеют повышенный риск тяжёлого течения COVID-19 и высокие показатели смертности. Данный факт косвенно позволяет предполагать наличие взаимосвязи между состоянием кишечной микробиоты и тяжестью течения COVID-19 [17].

Следует отметить, что в литературе представлены ограниченные сведения о влиянии коронавирусной инфекции при её естественном течении на микробиоту кишечника. Вероятно, это связано с тем, что при любых формах заболевания, начиная от наиболее лёгких и заканчивая тяжёлыми формами, как правило, применяют лечебные мероприятия.

Результаты отдельных исследований показали, что состав кишечной микробиоты пациентов с COVID-19 характеризуется меньшей представленностью «полезных» бактерий, таких как *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Eubacterium*, и большей представленностью условно-патогенных бактерий, например *Corynebacterium* (*Actinobacteria*) и *Ruthenibacterium* (*Firmicutes*) [19].

Интересно исследование Т.Зуо и соавт. (2020), в котором был изучен состав микробиоты кишечника у пациентов с инфекцией COVID-19, госпитализированных в стационар. Всего в исследование были включены 15 пациентов с COVID-19 (7 пациентов не принимали антибиотики, 8 человек получали эмпирические антибиотики до момента госпитализации), группа контроля составила 15 человек. У всех больных были респираторные симптомы, только 1 пациент предъявлял жалобы на диарею при поступлении, в период госпитализации ни у одного из пациентов не отмечено развития других симптомов со стороны ЖКТ.

Состав микробиоты кишечника изучали методом метагеномного шотган-секвенирования образцов кала (Illumina NextSeq 550).

Пациенты были подразделены на следующие клинические варианты течения инфекции: лёгкое (без радиологических признаков пневмонии), умеренное (с наличием признаков поражения лёгких), тяжёлое (частота дыхания

≥ 30 в минуту или сатурация кислорода $\leq 93\%$) или крайне тяжёлое (дыхательная недостаточность, необходимость искусственной вентиляции лёгких и т.д.). Авторы работы сопоставляли исходный состав микробиоты кишечника сравниваемых групп с поправкой на возраст, пол, применение антибиотиков и сопутствующие заболевания [17].

Было выявлено, что микробиота кишечника пациентов с COVID-19, не принимавших какие-либо антибактериальные препараты до момента госпитализации, характеризовалась более высокой представленностью патогенных и условно-патогенных бактерий, таких как *Clostridium hathewayi*, *Bacteroides nordii*, *Actinomyces viscosus*. Микробиота кишечника пациентов с тяжёлым течением COVID-19 отличалась исходно более высокой представленностью *Clostridium hathewayi*. Исследователи отмечали, что большинство вышеуказанных бактерий потенциально способно вызывать развитие бактериальных инфекций, что также может служить индикатором тяжёлого течения заболевания, в том числе ввиду риска присоединения вторичных бактериальных осложнений.

В группе пациентов, получавших антибактериальную терапию на момент поступления в стационар, в период госпитализации зарегистрировано дальнейшее снижение представленности потенциально полезных бактерий, таких как *Fecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae bacterium 5_1_63FAA*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Dorea formicigenerans* в микробиоте кишечника по сравнению с группой, не принимавших антибактериальные препараты.

Исследователями также было установлено, что представленность бактерий филы *Firmicutes*, а именно *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi*, коррелировала со степенью тяжести инфекции COVID-19. И напротив, представленность бактерий *Alistipes onderdonkii* и *Faecalibacterium prausnitzii* обратно коррелировала со степенью тяжести течения инфекции COVID-19. По различным данным, бактерии рода *Alistipes* могут участвовать в метаболизме триптофана и поддержании гомеостаза микробиоты кишечника [29, 30], в то время как бактерия *Faecalibacterium prausnitzii* хорошо известна своими противовоспалительными свойствами [31].

Представленность отдельных бактерий в микробиоте кишечника, таких как *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*, обратно коррелировала с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2, определённой в микробиоте кишечника. Исследователи отмечали, что все эти четыре бакте-

рии ассоциированы с пониженной экспрессией рецепторов АПФ2 в ободочной кишке мышей. Таким образом, по мнению авторов, бактерии рода *Bacteroides* могут быть потенциально протективными в отношении вируса SARS-CoV-2.

Положительная корреляционная связь была выявлена между представленностью бактерии *Erysipelotrichaceae bacterium 2_2_44A* и уровнем вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в фекальной микробиоте. Результаты отдельных исследований показали, что бактерии рода *Erysipelotrichaceae* могут принимать участие в развитии воспалительных заболеваний кишечника [32].

В целом состав микробиоты кишечника пациентов с COVID-19 значительно отличался от состава кишечной микробиоты представителей контрольной группы в виде более высокой представленности условно-патогенных бактерий и более низкой относительной представленности полезных комменсалов, как исходно, так и в течение пребывания в стационаре. При этом даже после клинического улучшения и исчезновения жалоб со стороны органов дыхания у этих пациентов сохранялась более низкая представленность полезных бактерий в микробиоте кишечника.

Авторами работы было сделано заключение, что микробиота кишечника пациентов с инфекцией COVID-19 характеризуется более длительным сохранением изменений её состава по сравнению со здоровыми людьми. При этом выраженность изменений была связана со степенью вирусной нагрузки в кишечнике и тяжестью течения заболевания. По мнению авторов, терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию состава кишечной микробиоты, могут стать дополнительным направлением в лечении инфекции COVID-19 [17].

В работе Y.K. Yeoh и соавт. (2020) было изучено влияние состава микробиоты на иммунный ответ и тяжесть течения инфекции COVID-19. Авторами работы было проведено когортное исследование, включавшее 100 пациентов с лабораторно подтверждённой инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (положительный назофарингеальный мазок). У пациентов проводили забор образцов кала и крови. Состав микробиоты был изучен путём проведения полногеномного секвенирования (Illumina NovaSeq 6000) тотальной бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из образцов кала, иммунный ответ был проанализирован с помощью определения уровня воспалительных биомаркёров и цитокинов в крови.

Состав микробиома кишечника пациентов с COVID-19 значительно отличался от контрольной группы здоровых людей, вне зависимости от того, получали они антибактериальную терапию или нет. При этом состав микробиоты пациентов в период болезни и на протяжении 30 дней после клинического выздоровления отличался более низкой представленностью комменсалов микробиоты кишечника с известным иммуномодулирующим потенциалом, таких как бифидобактерии, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*.

Авторами была выявлена отрицательная корреляционная связь между представленностью бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bifidobacterium bifidum* и тяжестью течения заболевания (после проведения поправки на применение антибиотиков и возраст пациентов; $p < 0,05$). Кроме того, более тяжёлое течение заболевания характеризовалось более высоким уровнем воспалительных цитокинов и биомаркёров в крови (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, аспаратаминотрансфераза и γ -глутамилтрансфераза) [33].

В описанной ранее работе также было выявлено, что состав кишечной микробиоты пациентов с признаками более высокой инфекционной активности SARS-CoV-2 характеризовался более высокой представленностью условно-патогенных бактерий, таких как *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii*, и более низкой представленностью «полезных» микроорганизмов. В то же время состав микробиоты кишечника пациентов с признаками низкой инфекционной активности вируса характеризовался более высокой представленностью бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Alistipes onderdonkii*, *Lachnospiraceae bacterium 1_1_57FAA* [16].

Целью другого исследования было определить наличие различий в составе микробиоты кишечника пациентов с COVID-19, гриппом (H1N1) и здоровых добровольцев [18]. В исследование были включены 30 пациентов с COVID-19, 24 пациента с гриппом А (H1N1), группа контроля составила 30 здоровых добровольцев, которые были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела с группами пациентов. Пациенты, которые получали антибактериальные препараты и/или пробиотики в течение 4 нед до момента включения в исследование, не были включены в данное исследование. Для подтверждения вирусных инфекций применяли метод полимеразной цепной реак-

ции в режиме реального времени. Состав микробиоты кишечника был изучен методом секвенирования участков V3–V4 гена 16S рибосомной РНК.

Авторами работы было показано, что микробиота кишечника пациентов с COVID-19 отличалась низким разнообразием, высокой представленностью условно-патогенных бактерий, низкой представленностью полезных представителей микробиоты, доминированием бактерий родов *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Erysipelatoclostridium*, *Actinomyces* по сравнению с микробиотой здоровых добровольцев. При этом у пациентов с COVID-19 представленность бактерий семейств *Lachnospiraceae* (*Fusicatenibacter*, *Anaerostipes*, *Agathobacter*, *Lachnospiraceae*, группа *Eubacterium hallii*) была значимо меньше, чем в группе пациентов с гриппом.

Показатели микробного разнообразия были значительно снижены у пациентов с COVID-19 и пациентов с вирусом H1N1 по сравнению с группой здоровых добровольцев, что соответствует данным литературы по другим респираторным вирусным инфекциям, при которых также наблюдали аналогичные изменения состава микробиоты кишечника. Авторы отмечали, что структура кишечного микробиома и его разнообразие статистически значимо не различались между пациентами с различной степенью тяжести течения инфекции.

В исследовании также были изучены корреляционные связи между различными лабораторными маркерами воспаления и состоянием кишечной микробиоты. Так, было установлено, что представленность бактерий *Agathobacter*, *Fusicatenibacter*, *Roseburia*, *Ruminococcaceae* UCG-013, которая была снижена у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми добровольцами, обратно коррелировала с уровнем лабораторных маркеров воспаления: С-реактивного белка, D-димера и прокальцитонина. Уровни С-реактивного белка, D-димера прямо коррелировали с представленностью бактерий *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Actinomyces* в микробиоте кишечника. Эти бактерии были в большей степени представлены в фекальной микробиоте пациентов с COVID-19. Известно, что бактерии рода *Rothia* могут быть этиопатогенетическим звеном развития пневмоний, особенно у людей с ослабленным иммунитетом [34], обсуждают роль бактерий *Streptococcus* и *Rothia* в возникновении вторичных бактериальных инфекций у пациентов с вирусом H7N9 [35].

По мнению авторов, микробиота кишечника может служить как потенциальным биомаркером

тяжести течения COVID-19, так и потенциальной терапевтической мишенью при лечении инфекции, однако необходимо проведение дальнейших исследований в этой области [18].

COVID-19 и пробиотические препараты. Нерешёнными остаются вопросы возможных терапевтических методов воздействия на микробиоту кишечника. Приём пробиотических препаратов, вероятно, следует признать одним из наиболее перспективных направлений в этой области. Однако могут ли пробиотические препараты оказывать положительное влияние на течение респираторных вирусных инфекций, в том числе инфекции COVID-19?

Известно, что пробиотики, штаммы молочнокислых бактерий оказывают модулирующее воздействие на кишечную микробиоту, главным образом путём подавления роста условно-патогенных бактерий [36]. Более того, есть данные о том, что пробиотики могут оказывать положительное влияние на работу иммунной системы, уменьшать выраженность аллергических реакций, активно обсуждают противоопухолевые свойства отдельных штаммов бактерий [18,23].

Ряд исследователей склонны считать, что пребиотики и/или пробиотики могут потенциально быть использованы в качестве дополнительной терапии COVID-19 с целью поддержания баланса микробиоты кишечника и минимизации риска вторичной инфекции у этих пациентов [37].

Аналогичного мнения придерживаются L.Di Renzo и соавт. (2020), в сообщении которых было указано, что пробиотики на основе *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium lactis* HN019 обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами и могут быть использованы при COVID-19 для поддержания баланса микробиоты кишечника и профилактики вторичных бактериальных осложнений у этой группы больных [38].

Следует отметить, что ранее сообщали о развитии антибиотико-ассоциированной диареи приблизительно у 2–36% пациентов с COVID-19 в Китае на фоне проводимой антибактериальной терапии, таким образом, применение пробиотиков у этих пациентов было целесообразно с целью минимизации риска вторичных инфекций [37,39].

Результаты отдельных работ продемонстрировали данные о том, что пробиотики могут обладать потенциальными противовоспалительными и противовирусными свойствами. При этом их способность подавлять синтез провоспалительных цитокинов реализуется как

непосредственно на уровне слизистой оболочки кишечника, так и на системном уровне. В ряде клинических исследований было показано, что пробиотики можно успешно применять в терапии иммуноопосредованных заболеваний, таких как атопический дерматит, ревматоидный артрит, при некоторых аллергических и инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей [37].

Широко обсуждают возможность применения пробиотиков в терапии вирусных заболеваний. В работе Y. Wang и соавт. (2016) было выявлено, что применение пробиотиков может способствовать уменьшению тяжести инфекционного процесса при вирусных заболеваниях верхних дыхательных путей, а также уменьшать продолжительность болезни [40].

В других исследованиях отмечено, что отдельные штаммы молочнокислых бактерий можно использовать в качестве профилактики и терапии различных вирусных инфекций, в частности, их применение приводило к снижению титров вируса Эбола и цитомегаловируса, уменьшению выраженности симптомов и продолжительности инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и ЖКТ [41].

Пробиотические препараты на основе бактерий *Lactobacillus gasseri* продемонстрировали свою эффективность в профилактике инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, на моделях мышей [42]. На фоне терапии зарегистрировано уменьшение вирусной нагрузки и экспрессии провоспалительных цитокинов. При этом гены, участвующие в продукции интерферонов, находились в активированном состоянии после проведённой терапии.

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования показали, что применение пребиотиков и пробиотиков у недоношенных в раннем возрасте может способствовать значительному снижению заболеваемости респираторными вирусными инфекциями, в большей степени вызванными риновирусом [43].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что препараты на основе бактерий штаммов *Lactobacillus mucosae* и *Lactobacillus fermentum* обладают противовоспалительными свойствами, их применение приводило к увеличению экспрессии генов и уровня противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10) и снижению экспрессии генов и уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α) на модели отёка лапы у крыс [44].

Клинические исследования также подтверждают наличие у пробиотических препаратов противовоспалительных свойств. Результаты работ показали, что терапия пробиотиками может способствовать снижению уровня интерлейкина-6, С-реактивного белка и повышению содержания интерлейкина-10 в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом; снижению уровня системных провоспалительных биомаркёров и цитокинов в плазме крови пациентов с язвенным колитом, псориазом, синдромом хронической усталости после их применения в течение 6–8 нед [45,46].

Как известно к настоящему времени, уровни интерлейкинов-6 и -10, фактора некроза опухоли α значительно возрастают в крови пациентов с COVID-19, а пациенты, нуждающиеся в госпитализации, имеют значительно более высокое содержание этих цитокинов [1].

В отдельных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях было показано, что у тяжёлых пациентов с заболеваниями органов дыхания, находящихся на искусственной вентиляции лёгких, при применении пробиотиков на основе штаммов бактерий *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis* значительно реже происходило развитие пневмоний, ассоциированных с искусственной вентиляцией лёгких, по сравнению с группой плацебо [47,48].

В то же время экспериментальные работы на животных моделях показали, что применение пробиотиков на основе *Lactobacillus acidophilus* и *Bacillus clausii* не снижало экспрессию рецепторов АПФ2 в тонкой кишке мышей по сравнению с контрольной группой и группой животных с постсальмонеллёзной моделью инфекции на мышах [49].

Следует отметить, что в настоящее время в литературе не представлены клинические исследования, которые бы оценивали эффективность пробиотиков в качестве дополнительной терапии инфекции COVID-19, соответственно, однозначно утверждать о потенциальной эффективности пробиотических препаратов у данной группы пациентов не представляется возможным.

Однако, по мнению ряда исследователей, пероральные пробиотические штаммы продемонстрировали убедительные доказательства того, что они могут снизить частоту и тяжесть течения вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Пробиотики потенциально могут быть дополнительным средством в условиях пандемии с целью уменьшения вирусной нагрузки и тяжести инфекции [50].

Заключение. Таким образом, всё большее количество исследований демонстрирует взаимосвязь состояния кишечной микробиоты и течения инфекции COVID-19. Есть предварительные основания предполагать наличие связи между состоянием кишечной микробиоты, уровнем лабораторных маркёров воспаления, представленностью отдельных видов бактерий и тяжестью течения инфекции COVID-19. Коррекцию состава микробиоты кишечника можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень в комплексном лечении коронавирусной инфекции.

Потенциально большую надежду в этом направлении внушают результаты исследований по пробиотическим препаратам, однако на текущий момент недостаточно данных для их экстраполяции на пациентов с COVID-19. Необходимо проведение дополнительных исследований, которые позволят сделать более однозначные выводы в отношении эффективности применения пробиотических препаратов в комплексной терапии пациентов с инфекцией COVID-19.

Участие авторов. Д.Д.С. и С.Р.А. — сбор и анализ материала, написание статьи, обзор литературных источников.

Источник финансирования. Работа выполнена за счёт средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания 0671-2020-0058 в сфере научной деятельности. Работа осуществлена в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://xn--80acesfpebagmfblc0a.xn--plai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf (дата обращения: 30.05.2021). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Ministry of Health of the Russian Federation. https://xn--80acesfpebagmfblc0a.xn--plai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf (access date: 30.05.2021) (In Russ.)]
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2020 №66. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020, 2 февраля. http://government.ru/dep_news/38904/ (дата обращения: 17.06.2020). [Decree of the Government of the Russian Federation No. 66, issued at 31.01.2020 "On amending the list of diseases that pose a danger to others" with supplementation of Russian Ministry of Health from 2 February

2020. http://government.ru/dep_news/38904/ (access date: 17.06.2020). (In Russ.)]

3. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020; 323 (18): 1824–1836. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.

4. Cole-Jeffrey C.T., Liu M., Katovich M.J., Raizada M.K., Shenoy V. ACE2 and microbiota: emerging targets for cardiopulmonary disease therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015; 66 (6): 540–550. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000307.

5. Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H., Geng Q., Auerbach A., Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 581 (7807): 221–224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y.

6. Wang J., Zhao S., Liu M., Zhao Z., Xu Y., Wang P., Lin M., Xu Y., Huang B., Zuo X., Chen Z., Bai F., Cui J., Lew A.M., Zhao J., Zhang Y., Luo H., Zhang Y. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.05.20020545.

7. Zhang H., Kang Z., Gong H., Xu D., Wang J., Li Z., Cui X., Xiao J., Meng T., Zhou W., Liu J. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.01.30.927806.

8. Mohan S.V., Hemalatha M., Kopperi H., Ranjith I., Kumar A.K. SARS-CoV-2 in environmental perspective: Occurrence, persistence, surveillance, inactivation and challenges. *Chem. Eng. J.* 2021; 405: 126 893. DOI: 10.1016/j.cej.2020.126893.

9. Kitajima M., Ahmed W., Bibby K., Carducci A., Gerba C.P., Hamilton K.A., Haramoto E., Rose J.B. SARS-CoV-2 in wastewater: State of the knowledge and research needs. *Sci. Total Environ.* 2020; 739: 139076. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.139076.

10. Chan K.H., Poon L.L., Cheng V.C.C., Guan Y., Hung I.F.N., Kong J., Yam L.Y.C., Seto W.H., Yuen K.Y., Peiris J.S.M. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10 (2): 294–299. DOI: 10.3201/eid1002.030610.

11. Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q., Xie G., Lin S., Wang R., Yang X., Chen W., Wang Q., Zhang D., Liu Y., Gong R., Ma Z., Lu S., Xiao Y., Gu Y., Zhang J., Yao H., Xu K., Lu X., Wei G., Zhou J., Fang Q., Cai H., Qiu Y., Sheng J., Chen Y., Liang T. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1443. DOI: 10.1136/bmj.m1443.

12. Vespa E., Pugliese N., Colapietro F., Aghemo A. Stay (GI) healthy: COVID-19 and gastrointestinal manifestations. *Tech Innov. Gastrointest. Endosc.* 2021; 23 (2): 179–189. DOI: 10.1016/j.tige.2021.01.006.

13. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X., Yin H., Xiao Q., Tang Y., Qu X., Kuang L., Fang X., Mishra N., Lu J., Shan H., Jiang G., Huang X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 434–435. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.

14. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020; 158 (6): 1518–1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

15. Woelfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Mueller M.A., Niemeyer D., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schnei-

- der J., Ehmann R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.05.20030502.
16. Zuo T., Liu Q., Zhang F., Lui G.C., Tso E.Y., Yeoh Y.K., Chen Z., Boon S.S., Chan F.K., Chan P.K., Ng S.C. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (2): 276–284. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294.
17. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., Wan Y., Chung A., Cheung C.P., Chen N., Lai C.K.C., Chen Z., Tso E.Y.K., Fung K.S.C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S.C., Chan F.K.L., Chan P.K.C., Ng S.C. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
18. Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., Lv L., Guo F., Zhang X., Luo R., Huang C., Lu H., Zheng B., Zhang J., Yan R., Zhang H., Jiang H., Xu Q., Guo J., Gong Y., Tang L., Li L. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (10): 2669–2678. DOI: 10.1093/cid/ciaa709.
19. Allali I., Bakri Y., Amzazi S., Ghazal H. Gut-lung axis in COVID-19. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2021; 2021: 6655380. DOI: 10.1155/2021/6655380.
20. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M., Hilbe R., Seiwald S., Scholl-Buergi S., Fritsche G., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Müller T., Adolph T.E., Tilg H. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020; 69: 1543–1544. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
21. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А., Габруская Т.В. Кишечная микробиота: современные представления. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2009; 87 (3): 104–109. [Bulatova E.M., Bogdanova N.M., Lobanova E.A., Gabruskaya T.V. Intestinal microbiota: modern concepts. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2009; 87 (3): 104–109. (In Russ.)]
22. Negi S., Das D.K., Pahari S., Nadeem S., Agrewala J.N. Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2441. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02441.
23. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19—possible link and implications. *Virus Res.* 2020; 285: 198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018.
24. Durack J., Lynch S.V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J. Exp. Med.* 2019; 216 (1): 20–40. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
25. Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018; 20 (12): e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966.
26. Groves H.T., Higham S.L., Moffatt M.F., Cox M.J., Tregoning J.S. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio*. 2020; 11 (1): e03236-19. DOI: 10.1128/mBio.03236-19.
27. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74 (6): 833–839. DOI: 10.1093/ajcn/74.6.833.
28. Nagpal R., Mainali R., Ahmadi S., Wang S., Singh R., Kavanagh K., Kitzman D.W., Kushugulova A., Marotta F., Yadav H. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr. Healthy Aging*. 2018; 4 (4): 267–285. DOI: 10.3233/NHA-170030.
29. Gao J., Xu K., Liu H., Liu G., Bai M., Peng C., Li T., Yin Y. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2018; 8: 13. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00013.
30. Verdu E.F., Hayes C.L., O'Mahony S.M. *The gut-brain axis: Dietary, probiotic, and prebiotic interventions on the microbiota. Importance of the microbiota in early life and influence on future health*. Academic Press. 2016; 159–184. DOI: 10.1016/C2014-0-02907-3.
31. Miquel S., Martin R., Rossi O., Bermúdez-Humarán L.G., Chatel J.M., Sokol H., Thomas M., Wells J.M., Langella P. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr. Opin. Microbiol.* 2013; 16 (3): 255–261. DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.003.
32. Kaakoush N.O. Insights into the role of Erysipelotrichaceae in the human host. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2015; 5: 84. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00084.
33. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., Chung A.C., Cheung C.P., Tso E.Y., Fung K.S., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S., Chow K.M., Ng S.S.S., Li T.C., Ng R.W., Yip T.C., Wong G.L., Chan F.K., Wong C.K., Chan P.K., Ng S.C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (4): 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
34. Ramanan P., Barreto J.N., Osmon D.R., Tosh P.K. *Rothia* bacteremia: a 10-year experience at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52 (9): 3184–3189. DOI: 10.1128/JCM.01270-14.
35. Lu H.F., Li A., Zhang T., Ren Z., He K., Zhang H., Yang J., Luo Q., Zhou K., Chen C., Chen X., Wu Z., Li L. Disordered oropharyngeal microbial communities in H7N9 patients with or without secondary bacterial lung infection. *Emerg. Microbes Infect.* 2017; 6 (1): e112. DOI: 10.1038/emi.2017.101.
36. Khaneghah A.M., Abhari K., Eş I., Soares M.B., Oliveira R.B.A., Hosseini H., Rezaei M., Balthazar C.F., Silva R., Cruz A.G., Ranadheera C.S., Sant'Ana A.S. Interactions between probiotics and pathogenic microorganisms in hosts and foods: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2020; 95: 205–218. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.11.022.
37. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Letters in Applied Microbiology*. 2020; 7 (3): 229–234. DOI: 10.1111/lam.13334.
38. Di Renzo L., Merra G., Esposito E., De Lorenzo A. Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (8): 4062–4063. DOI: 10.26355/eurrev_202004_20977.
39. Mak J.W.Y., Chan F.K.L., Ng S.C. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (7): 644–645. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30122-9.
40. Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y., Zhang Y., Ho W., Yu G., Zhang T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (31): e4509. DOI: 10.1097/MD.0000000000004509.
41. Kanauchi O., Andoh A., AbuBakar S., Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24 (6): 710–717. DOI: 10.2174/1381612824666180116163411.
42. Eguchi K., Fujitani N., Nakagawa H., Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with pro-

biotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 4812. DOI: 10.1038/s41598-019-39602-7.

43. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (2): 405–413. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.020.

44. Ayyanna R., Ankaiah D., Arul V. Anti-inflammatory and antioxidant properties of probiotic bacterium *Lactobacillus mucosae* AN1 and *Lactobacillus fermentum* SNR1 in Wistar albino rats. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 3063. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03063.

45. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B., Shanahan F., Quigley E.M.M. *Bifidobacterium infantis* 35,624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013; 4 (4): 325–339. DOI: 10.4161/gmic.25487.

46. Morshedi M., Hashemi R., Moazzen S., Sahebkar A., Hosseini E.-S. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of probiotics in multiple sclerosis: a systematic review. *J. Neuroinflammation.* 2019; 16: 231. DOI: 10.1186/s12974-019-1611-4.

47. Morrow L.E., Kollef M.H., Casale T.B. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (8): 1058–1064. DOI: 10.1164/rccm.200912-1853OC.

48. Zeng J., Wang C.T., Zhang F.S., Qi F., Wang S.F., Ma S., Wu T.J., Tian H., Tian Z.T., Zhang S.L., Qu Y., Liu L.Y., Li Y.Z., Cui S., Zhao H.L., Du Q.S., Ma Z., Li C.H., Li Y., Si M., Chu Y.F., Meng M., Ren H.S., Zhang J.C., Jiang J.J., Ding M., Wang Y.P. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (6): 1018–1028. DOI: 10.1007/s00134-016-4303-x.

49. Feng Z., Wang Y., Qi W. The small intestine, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection: from red queen effect to probiotics. *Preprints.* 2020. DOI: 10.20944/preprints202003.0161.v1.

50. Baud D., Agri V.D., Gibson G.R., Reid G., Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-2019 pandemic. *Front. Public Health.* 2020; 8: 186. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00186.

Диагностическая ценность методов исследования при диагностике хронического панкреатита

Гюнай Рифат кызы Алиева*

Научный центр хирургии им. М.А. Топчибашева,
г. Баку, Азербайджан

Реферат

Хронический панкреатит остаётся нерешённой задачей для врачей. Одна из самых больших дилемм — поставить чёткий диагноз. Диагностика может быть особенно сложной у пациентов с ранним хроническим панкреатитом. Проведены многочисленные исследования, направленные на улучшение диагностики хронического панкреатита, но в связи с отсутствием «золотого стандарта» все они значительно ограничены. Обследование пациентов с подозрением на хронический панкреатит следует осуществлять поэтапно от неинвазивного метода исследования к более инвазивному. Компьютерная томография служит лучшим методом первичной визуализации, поскольку имеет хорошую чувствительность при тяжёлом хроническом панкреатите и может исключить необходимость в других диагностических исследованиях. В случае неоднозначности результатов для более детальной оценки как паренхимы, так и протоков поджелудочной железы приемлемо использование магнитно-резонансной холангиопанкреатографии. При сомнительном диагнозе методом предпочтения становится эндоскопическая эндосонография с тестированием функций поджелудочной железы или без него. Эндоскопическая холангиопанкреатография остаётся последним методом диагностики, в основном её необходимо использовать исключительно в диагностических целях. Дальнейшие исследования в области диагностики хронического панкреатита на ранней стадии должны быть направлены на оптимизацию существующих диагностических методов исследования. Окончательный диагноз хронического панкреатита может быть поставлен не только на основании анамнеза заболевания, методов визуализации или функционального тестирования, но скорее на основании данных, собранных с помощью совокупности всех диагностических методов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоскопическая эндосонография, эндоскопическая холангиопанкреатография, компьютерная томография.

Для цитирования: Алиева Г.Р. Диагностическая ценность методов исследования при диагностике хронического панкреатита. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 528–536. DOI: 10.17816/KMJ2021-528.

Diagnostic value of research methods in diagnostics of chronic pancreatitis

G.R. Aliyeva

Scientific Center of Surgery named after M.A. Topchubashov, Baku, Azerbaijan

Abstract

Chronic pancreatitis remains an unsolved problem for clinicians. One of the biggest dilemmas is to establish a clear diagnosis. Diagnosis can be particularly elusive in patients with early chronic pancreatitis. Many studies have been undertaken to improve diagnostics in chronic pancreatitis, but this has been significantly limited by the lack of a “gold standard”. The evaluation of patients with suspected chronic pancreatitis should follow a progressively non-invasive to more invasive approach. Computed tomography is the best primary imaging modality to obtain as it has good sensitivity for severe chronic pancreatitis and may exclude the need for other diagnostic tests. When ambiguous results are obtained, a magnetic resonance cholangiopancreatography may require for a more detailed evaluation of both the pancreatic parenchyma and ducts. If the diagnosis remains in doubt, endoscopic ultrasound with or without pancreas function testing becomes the preferred method. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography remains a last line diagnostic test and generally should be used only for diagnostic purposes. Future researches in the field of diagnosis of early-stage chronic pancreatitis should purpose optimizing current diagnostic tools. A definitive

diagnosis of chronic pancreatitis may not be made simply by clinical history, imaging or function testing alone, but rather by the data gathered by a combination of these diagnostic tools.

Keywords: chronic pancreatitis, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic ultrasound, endoscopic retrograde cholangiopancreatogram, computed tomography.

For citation: Aliyeva G.R. Diagnostic value of research methods in diagnostics of chronic pancreatitis. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 528–536. DOI: 10.17816/KMJ2021-528.

Введение. Хронический панкреатит (ХП) — хроническое заболевание, которое обычно проявляется повторяющимися приступами острого панкреатита, хронической абдоминальной болью и, в конечном итоге, признаками поражения поджелудочной железы. Обширный фиброз и воспаление в железе приводят как к экзокринной, так и к эндокринной недостаточности.

Патогенез заболевания остаётся спорным, было предложено несколько теорий для его объяснения [1–3]. Наиболее широко распространена теория некроза-фиброза, согласно которой хронические фиброзные изменения возникают после серии повторяющихся острых повреждений перидуктальных областей [4]. Хотя ни одна теория окончательно не доказана, вполне вероятно, что патогенез заболевания представляет собой сложное взаимодействие нескольких этиологических факторов [5].

ХП остаётся нерешённой задачей для врачей [6]. Несмотря на то обстоятельство, что арсенал тестов и доступных методов визуализации обширен, постановка диагноза бывает обременительной задачей, поскольку невозможно ограничиться результатами какого-либо одного метода визуализации или анализа для точной диагностики ХП.

Диагностика может быть особенно сложной у пациентов с ранним ХП (также известным как ХП с минимальными изменениями), при этом пациенты обычно имеют клинические симптомы, указывающие на ХП, но у них нет явных рентгенологических отклонений [7]. Другие объективные параметры, которые помогают в диагностике, такие как непрямые функциональные тесты поджелудочной железы, часто могут оставаться нормальными в течение многих лет после появления симптомов.

В противовес вышеуказанному, в литературе были описаны подгруппы пациентов с признаками фиброза поджелудочной железы без клинической симптоматики, указывающей на ХП [8–10]. В этих источниках сказано о том, что степень фиброза напрямую не коррелирует со степенью экзокринной и эндокринной дисфункции [8–10].

С целью улучшения диагностики ХП проведено много исследований, но все они зна-

чительно ограничены в связи с отсутствием «золотого стандарта». Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), ранее представляемая как потенциальный «золотой стандарт» для установления диагноза ХП, оценивает только анатомию протока, и исследования показали, что иногда при данном методе вторичные изменения протока, связанные с фенотипом, ожирением или возрастом, приписывают ХП [11–13].

В настоящее время гистологическая верификация диагноза ХП становится конечным этапом в диагностике. Однако если учесть, что для гистологического исследования поражённую ткань поджелудочной железы получают инвазивным путём, безопасное и регулярное использование данного метода недоступно. Кроме того, даже при изучении аутопсийной ткани для диагностики ХП существуют серьёзные возрастные изменения, которые можно принять за изменения, связанные с ХП [5].

Окончательный диагноз ХП можно поставить не только на основании анамнеза болезни, визуализации или функционального тестирования, но скорее на основании данных, собранных с помощью совокупности всех диагностических методов [1, 5].

Клиническое проявление болезни и факторы риска. Клиническое проявление заболевания включает хроническую боль в животе, стеаторею, сахарный диабет и потерю массы тела необъяснимой этиологии. Первоначальная оценка пациентов с признаками и симптомами, относящимися к ХП, должна включать тщательный сбор анамнеза и скрининг на ключевые факторы риска ХП, особенно употребление алкоголя и курение, поскольку эти факторы риска увеличивают вероятность заболевания.

В США наиболее частой этиологией ХП всё ещё остаётся злоупотребление алкоголем. Yadav и соавт. [14] обнаружили, что распространённость употребления алкоголя среди мужчин и женщин для группы с ХП составляла 38,4 и 11,0% соответственно. В контрольной группе данные показатели составили 10,0 и 3,6%. У чрезмерно употребляющих алкоголь ХП встречался чаще, чем у не употребляющих или употребляющих алкоголь в незначитель-



Рис. 1. Визуализация псевдокисты поджелудочной железы на компьютерной томограмме [9]

ном количестве [отношение шансов 3,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,87–5,14] [14]. В этом исследовании также сделан вывод о том, что курение сигарет — независимый фактор риска ХП, а также рецидивирующего острого панкреатита [14]. Курение ≥ 1 пачки в день увеличивает шансы на развитие ХП в 3,3 раза [14].

Для оценки факторов риска развития ХП были созданы две основные системы классификации: TIGAR-O (Etemad, Whitcomb, 2001) и MANNHEIM (Schneider, 2007) [15–17], которые помогают при выборе времени тестирования на ХП.

Современные методы диагностирования делятся на две категории: методы визуализации [компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУИ), ЭРХПГ] и анализы функций поджелудочной железы (прямые и непрямые тесты). Каждый из этих методов играет особую роль в установлении диагноза, и важно, чтобы клиницисты при ХП следовали изложенному подходу, дабы избежать лишнего анализа и неверного диагноза [18].

Методы визуализации при ХП. КТ считают лучшим методом для первичной визуализации при обследовании по поводу ХП [19]. Преимущества КТ заключаются в том, что она широкодоступна, демонстрирует подробный обзор изменений морфологии поджелудочной железы, возникающих при ХП, и особенно полезна для выявления изменений, наблюдаемых при осложнениях болезни. КТ быстро оценивает патологию соседних органов, внося ясность в отношении различных проявлений, имитирующих ХП. Ещё одно преимущество КТ — её

Таблица 1. Частота выявления признаков хронического панкреатита при компьютерной томографии [13]

Признаки	Частота, %
Расширение протока поджелудочной железы	68
Атрофия поджелудочной железы	54
Кальцификация поджелудочной железы	50
Скопление жидкости	30
Очаговое увеличение поджелудочной железы	30
Расширение жёлчных путей	29
Изменения околопанкреатической жировой ткани	16
Нормальная поджелудочная железа	7

способность обнаруживать различные осложнения острого панкреатита и ХП, такие как псевдокисты (рис. 1), непроходимость жёлчных путей или двенадцатиперстной кишки, венозный тромбоз, псевдоаневризмы и панкреатико-плевральные свищи [9].

При ХП на компьютерной томограмме визуализируются три классических признака — расширение протока поджелудочной железы (68%), атрофия поджелудочной железы (54%) и её кальцификация (50%) [13, 19] (табл. 1).

Как видно из табл. 1 [13], нормальная морфология поджелудочной железы также возможна по данным КТ при ХП, что делает диагностику трудной для данных пациентов. Несмотря на то обстоятельство, что атрофия поджелудочной железы визуализируется у значительной части пациентов с ХП, она не может служить специфическим признаком, так как атрофия также характерна для нормального старения [13, 19]. Кроме того, при ХП также может визуализироваться увеличение поджелудочной железы. В то время как при КТ визуализируются изменения паренхимы поджелудочной железы на поздних стадиях ХП, но не удаётся визуализировать классические изменения, наблюдаемые в протоках поджелудочной железы, что делает ненадёжной диагностику раннего ХП [13, 19].

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). Несмотря на значительные улучшения разрешающей способности КТ за последние три десятилетия (такие, как мультidetекторная и многофазная визуализация с контрастированием), существуют значительные ограничения в диагностике ХП, особенно в оценке анатомии протока поджелудочной железы, а также в диагностике раннего ХП [20, 21]. МРХПГ и МРХПГ, усиленная секретинном,

Таблица 2. Критерии визуализации поджелудочной железы при хроническом панкреатите по M-ANNHEIM [25]

Кембриджская градация	КТ, УЗИ, МРТ/МРХПГ	ЭУИ
Норма	Исследование качества, показывающее всю железу без аномальных особенностей (0 баллов)	—
Сомнительно	Одна аномальная особенность (1 балл)	Четыре или менее аномальных признаков (без различия между сомнительными и лёгкими) (1 балл).
Незначительные изменения	Две или более аномальных особенности, но нормальный главный панкреатический проток	Пять или более аномальных признаков (без различия между умеренными и выраженными) (3 балла)
Умеренные изменения	Два или более патологических признака, в том числе незначительная патология главного протока поджелудочной железы (увеличение от 2 до 4 мм или повышенная эхогенность стенки протока) (3 балла)	
Выраженные изменения	То же, что и вышеуказанное, с одним или несколькими характерными выраженными изменениями (4 балла)	—

Примечание: КТ — компьютерная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; МРТ — магнитно-резонансная томография; МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография; ЭУИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование.

чувствительны и специфичны для характерных для данной патологии паренхиматозных и протоковых изменений поджелудочной железы. Конкретные преимущества МРХПГ при ХП — лучшая визуализация паренхимы и протоков поджелудочной железы [22].

Паренхиматозные изменения, которые визуализируются с помощью магнитно-резонансной томографии, включают атрофию поджелудочной железы, снижение сигнала T1, неправильный контур головки или тела железы, неоднородную паренхиму и замедленное усиление накопления гадолиния в поджелудочной железе после его введения [23].

Изменения протоков включают дефекты внутрипротокового наполнения, часто указывающие на наличие камней, расширение основного протока поджелудочной железы, расширение боковых ветвей, неправильный контур протока и снижение податливости после введения секрета [23, 24].

На данный момент нет стандартизированных критериев для диагностики ХП с использованием МРХПГ, но существуют системы оценки изображения поджелудочной железы, которые описывают изменения, наблюдаемые в норме и при тяжёлом ХП (табл. 2) [25].

Кембриджскую классификацию можно изменить для классификации результатов МРХПГ [26]. Согласно данной классификации (см. табл. 2) тяжесть ХП прямо пропорциональна баллам, то есть чем выше балл, тем выраженнее изменения, характерные для данной болезни [26]. С увеличением использования МРХПГ, усиленной секретинном, необходимо создание формальной системы классификации, которая оценивала бы изменения как паренхи-

мы, так и протоков, повышая целенаправленность при ранней диагностике ХП [26].

МРХПГ, усиленная секретинном, позволяет использовать неинвазивный подход к оценке экзокринной функции поджелудочной железы. Секретин — пептид, стимулирующий клетки протока поджелудочной железы выделять богатую бикарбонатом жидкость в тонкую кишку. Подобно прямым тестам для оценки функций поджелудочной железы, при данном методе секретин вводят внутривенно, а затем регистрируют изменения интенсивности сигнала T2, происходящие в протоке поджелудочной железы [22, 27].

МРХПГ, усиленная секретинном, позволяет лучше визуализировать протоки поджелудочной железы, а также боковые ветви по сравнению с традиционной МРХПГ. Более качественная визуализация главного панкреатического протока и патологически изменённых боковых ветвей по сравнению с МРХПГ без контрастирования увеличивает чувствительность диагностики ХП с 77 до 89% [20–22].

До появления МРХПГ, усиленной секретинном, обычную ЭРХПГ считали «золотым стандартом» диагностики, так как она способна обнаруживать тонкие изменения в протоках поджелудочной железы и боковых ветвях при ретроградном введении контраста, приводящем к чрезмерному растяжению протоков поджелудочной железы [28]. Хотя данное чрезмерное растяжение не происходит при физиологическом заполнении протоков поджелудочной железы, адекватная визуализация основного протока, боковых ветвей и дополнительных протоков возможна при МРХПГ, усиленной секретинном [29].

У здоровых людей в ответ на введение секретина проток поджелудочной железы расширяется в среднем на две трети его диаметра [28]. Данный показатель уменьшается по мере усугубления тяжести заболевания, что, вероятно, связано с усилением фиброза в железе [28]. Другим показателем функций поджелудочной железы, который можно выявить с помощью МРХПГ, усиленной секретинном, служит скорость кровотока в панкреатическом протоке.

ЭУИ — ещё один метод, который всё чаще используют при лечении осложнений ХП, таких как вирзунголитиаз, псевдокисты поджелудочной железы и т.д. Как было освещено выше, диагноз ХП обычно не вызывает сомнений у людей с тяжёлым заболеванием, поскольку у них присутствуют классические симптомы, факторы риска и, как правило, патологические особенности, визуализируемые при КТ или МРХПГ. При раннем ХП диагноз редко бывает однозначным, что усложняет дифференциальную диагностику. Именно при раннем ХП ЭУИ имеет наибольший потенциал для помощи в диагностике, поскольку для диагностических целей при поздних стадиях ХП этот метод редко используют [30,31].

Как и МРХПГ, ЭУИ при диагностике ХП оценивает как паренхиматозные, так и протоковые изменения в поджелудочной железе [12, 32]. Международная рабочая группа предложила 9 критериев ЭУИ (4 паренхиматозных и 5 протоковых) для диагностики ХП (табл. 3).

Наличие более 5 признаков обеспечивает окончательный диагноз ХП, а 2 или менее исключает его [33]. Пациенты с 2–5 критериями имеют неопределённый диагноз, и их следует дополнительно тщательно обследовать с помощью функционального тестирования поджелудочной железы [33,34]. Эти 9 критериев были связаны с отчётливыми гистологическими изменениями, отмеченными в образцах, собранных при ЭУИ [34]. Изменения, наблюдаемые при ЭУИ, могут быть неспецифическими и присутствовать у здоровых людей [35]. К данному выводу пришли по данным нескольких исследований [34,35], в которые вошли данные результатов ЭУИ 120 пациентов без патологии поджелудочной железы. Было показано, что по мере того, как появляются возрастные изменения, вероятно развитие, по крайней мере, 1 паренхиматозной и 1 протоковой аномалии по данным ЭУИ. Это было зарегистрировано у 23% пациентов в возрасте моложе 40 лет, 25% в возрасте 40–60 лет и 39% пациентов в возрасте старше 60 лет [34–36].

Несмотря на то обстоятельство, что данные критерии полезны при изучении ХП, существу-

Таблица 3. Критерии Международной рабочей группы для диагностики хронического панкреатита и гистологические корреляции [25]

Критерии эндоскопического ультразвукового исследования	Гистологическая корреляция
Паренхиматозные особенности	
Гиперэхогенные очаги	Очаговый фиброз
Гиперэхогенные границы	Распространённый фиброз
– Дольчатый контур	Междольковый фиброз
– Кисты	Киста/псевдокиста
Протоковые особенности	
– Расширение основного протока	Головка >3 мм, тело >2 мм, хвост >1 мм
– Неравномерный проток	Очаговое расширение/ сужение
Гиперэхогенные поля	Перидуктальный фиброз
– Видимые боковые ответвления	Расширение боковой ветви
– Камни	Кальцинированные камни

ет много сомнений относительно интерпретации результатов, поскольку они также могут быть результатом физиологического старения, курения или ожирения [36].

Учитывая отсутствие стандартизации интерпретации данных ЭУИ в контексте ХП, были разработаны критерии Rosemont [25]. Эти критерии представляли собой единое мнение 32 эндоскопистов, направленное на создание более стандартного подхода к интерпретации результатов ЭУИ при ХП [25].

Основные критерии были разделены на группы А и В. Основные критерии группы А включали гиперэхогенные очаги с затенением и камни главного протока поджелудочной железы. Основные критерии группы В включали лобулярность в виде «пчелиного роя».

Второстепенные критерии включали [25,37]:

- расширенные протоки (более 3,5 мм);
- наличие кист поджелудочной железы;
- неправильную форму протока поджелудочной железы;
- расширенные боковые ветви (более 1 мм);
- гиперэхогенную стенку протока;
- тяжи, не затенённые гиперэхогенные очаги и дольчатую форму с несмежными дольками.

При диагностике ХП критерии Rosemont по сравнению со стандартными критериями и функциональным тестированием поджелудочной железы имеют большое преимущество [25].

По сравнению с гистологическим исследованием биоптата, полученного инвазивным путём, при постановке конечного диагноза чувствительность ЭУИ при диагностике ХП превышала 80%, а специфичность достигала 100% [25]. Таким образом, ЭУИ может быть полезна для диагностики раннего ХП вследствие высокой чувствительности для выявления патологии поджелудочной железы [25, 36, 38]. Критерии Rosemont служат наиболее широко используемыми диагностическими критериями при ХП, но имеют неоптимальную точность, особенно для раннего ХП. Учитывая большое количество возможных объяснений аномалий при ЭУИ поджелудочной железы, этот метод не следует использовать изолированно для установления клинического диагноза ХП. Для оптимизации этого метода визуализации необходимы дополнительные исследования, включая оценку с помощью новых методов визуализации, таких как ЭУИ, эластография и оценка соответствия диаметра протока введению секрета при стимуляции поджелудочной железы [25].

ЭРХПГ — метод, который в настоящее время редко используют для диагностики ХП. Он позволяет получить подробную панкреатограмму, которая может показать характерные изменения, связанные с хроническим фиброзом и атрофией [38]. Однако после появления КТ, МРХПГ и ЭУИ использование этого метода обычно ограничено лечебными целями (стентирование, канюляция, литотомия панкреатического протока), а не диагностическими [39].

Специфические находки, описанные на ретроградной панкреатограмме, включают калибр и контур главного протока поджелудочной железы, чёткое определение его боковых ветвей, дефекты внутрипротокового наполнения, стриктуры и образование полости. Нормальный калибр и контур главного панкреатического протока часто описывают как плавное, последовательное сужение от головки к хвосту [11]. Нормальный конечный размер главного панкреатического протока определить трудно, поскольку он зависит от возраста, расы и пола. По этой причине возникли значительные разногласия по поводу интерпретации результатов панкреатограммы [13, 39].

Хотя ЭРХПГ чувствительна к изменениям в протоке поджелудочной железы, использование данного метода для диагностики ХП имеет несколько недостатков. Во-первых, как и ЭУИ, он зависит от оператора и подвержен изменчивости в зависимости от наблюдателя. Различия при ЭРХПГ заключаются не только

в качестве панкреатограммы, но и в интерпретации изображений [39, 40]. Во-вторых, панкреатограммы не позволяют оценить классические изменения ХП в паренхиме поджелудочной железы. Наконец, ЭРХПГ — наиболее инвазивный метод диагностики, несущий послеоперационный риск, в первую очередь панкреатита.

По этим причинам Американское общество эндоскопии желудочно-кишечного тракта рекомендовало использовать ЭРХПГ для диагностики ХП, только если другие методы визуализации будут исчерпаны [40].

Согласно данным рандомизированного клинического исследования, чувствительность ЭУИ, магнитно-резонансной томографии и КТ при ХП достоверно не различалась [24]: 81% (95% ДИ 70–89), 78% (95% ДИ 69–85) и 75% (95% ДИ 66–83) соответственно [41]. Специфичность для ЭУИ (90%; 95% ДИ 82–95), ЭРХПГ (94%; 95% ДИ 87–98), КТ (91%; 95% ДИ 81–96), магнитно-резонансной томографии (96%; 95% ДИ 90–98) и трансабдоминального ультразвукового исследования (98%; 95% ДИ 89–100) была также сопоставимой [41].

Функциональные тесты поджелудочной железы обычно делят на непрямые (неинвазивные) или прямые (инвазивные) [40]. К неинвазивным относятся оценки экзокринной функции поджелудочной железы без прямой гормональной стимуляции железы. Примером непрямых методов служит определение трипсиногена в сыворотке крови, эластазы в фекалиях и фекального жира. Прямые методы включают гормональную стимуляцию поджелудочной железы секретинном или холецистокинином.

Преимущества непрямых функциональных тестов заключаются в том, что они недорогие, неинвазивные и не сложные в использовании, их можно проводить в амбулаторных условиях. Одним из таких тестов служит сбор фекального жира за 72 ч. Сбор фекального жира обычно не используют в диагностическом алгоритме ХП, скорее его полезность заключается в оценке степени экзокринной дисфункции у пациентов с подтверждённым ХП и эффективности лечения при назначении ферментов поджелудочной железы [42].

При правильном выполнении это отличный тест для количественной оценки стеатореи. Однако из-за большой потребности в сотрудничестве пациентов для сбора кала и координации с лабораторией многие клиницисты избегают этого теста, особенно при диагностической оценке ХП.

Наиболее часто применяемым непрямым маркером служит фекальная панкреатическая

эластаза-1. Непрямые тесты полезны в качестве дополнительных методов наряду с визуализационными, позволяющими определять наличие болезни. В одиночку их результаты неприменимы в интерпретировании диагноза ХП [42].

Прямые функциональные тесты позволяют оценивать как ацинарные, так и протоковые клетки поджелудочной железы путём аспирации дуоденального содержимого после стимуляции холецистокинином или секретинном [40, 42]. При стимуляции холецистокинином ферменты поджелудочной железы определяют в содержимом двенадцатиперстной кишки, а после стимуляции секретинном оценивают концентрацию бикарбоната [40]. Основная особенность прямых тестов, связанных с секретинном, заключается в исключении ХП у пациентов с признаками и симптомами ХП, такими как хроническая боль в животе.

Прямые функциональные тесты и ЭУИ имеют преимущества при диагностике раннего ХП. Функциональные тесты поджелудочной железы способны обнаруживать экзокринную дисфункцию, классические визуальные изменения, характерные для ХП, а ЭУИ позволяет выявить ранние протоковые и паренхиматозные изменения, указывающие на ХП. В исследовании, проведённом Stevens и соавт. [43] сравнили результаты ЭУИ с прямыми тестами при диагностике ХП с минимальными изменениями. Они показали 72% соответствие между ЭУИ и прямым тестированием на ранней стадии ХП. Авторы также пришли к выводу, что прямые тесты (в частности с секретинном) по сравнению с ЭУИ на ранних этапах заболевания не будут точными [43]. Наконец, было высказано предположение, что использование как ЭУИ, так и прямых тестов в комбинации может добавить больше специфичности в диагностику заболевания, а функциональные тесты поджелудочной железы могут добавить ясности в диагностике у пациентов с сомнительными результатами ЭУИ [43].

Дифференциальная диагностика ХП. Трудная клиническая дилемма возникает при наличии очаговых аномалий в поджелудочной железе, при этом в первую очередь дифференциацию проводят между протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, очаговым ХП и аутоиммунным панкреатитом [44].

Хотя ХП потенциально может развиваться в любой части поджелудочной железы, чаще патология встречается в головке. Термин «панкреатит с бороздками» описывает анатомический вариант ХП, для которого характерно поражение головки поджелудочной железы, двенадца-

типерстной кишки и панкреатодуоденальной борозды [32]. При очаговом ХП паренхима сохраняется, что также можно спутать с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы [44]. У многих пациентов при «панкреатите с бороздками» отмечают повышенный уровень гликопротеина СА 19-9 в сыворотке крови из-за обструкции жёлчных путей или острого воспаления, что ещё больше затрудняет диагностику. Именно в этих случаях должны сохраняться подозрения на протоковую аденокарциному поджелудочной железы, а пациентам из-за невозможности исключения злокачественного новообразования следует выполнять резекцию поджелудочной железы [45, 46].

Тем не менее, наличие изменений протока может быть отличительным признаком, позволяющим дифференцировать очаговый ХП и протоковую аденокарциному поджелудочной железы. Не суженный, открытый главный проток поджелудочной железы, проходящий в области очагового изменения, — признак, характерный для протоковой аденокарциномы. а наличие пенетрации протока указывает на ХП [45]. Кроме того, наличие кальцификатов в паренхиме поджелудочной железы и извилистый главный проток характерны для ХП [1, 36]. Пациенты с очаговым аутоиммунным ХП имеют высокий уровень сывороточного иммуноглобулина G4 и характерное внепанкреатическое заболевание, а также опухоль исключают, исходя из результатов тонкоигольной биопсии и положительного ответа на стероидную терапию.

Заключение. У пациентов с подозрительной клинической картиной и факторами, повышающими риск, обследование при подозрении на ХП нужно проводить поэтапно — от неинвазивного к более инвазивному методу. После тщательного сбора анамнеза и физического обследования необходимо провести основные лабораторные анализы, такие как определение липазы и амилазы в крови, метаболические показатели и непрямые функциональные тесты поджелудочной железы (фекальная эластаза-1, трипсин в сыворотке крови).

КТ остаётся лучшим методом первичной визуализации. Она имеет хорошую чувствительность при тяжёлом ХП и поможет исключить необходимость других диагностических тестов. В случае сомнений следует провести МРХПГ для более детальной оценки паренхимы и протоков поджелудочной железы. Если диагноз остаётся сомнительным, ЭУИ нужно проводить совместно с тестированием функций поджелудочной железы или без него. ЭРХПГ остаётся самым конечным звеном диагностических

тестов, ввиду инвазивности и повышенного риска осложнений этот метод редко следует использовать в диагностических целях.

Дальнейшие достижения диагностики ХП и его осложнений должны быть направлены на оптимизацию существующих диагностических методов для более точной диагностики раннего ХП, поскольку именно у этих пациентов отсрочки прогрессирования ХП могут иметь большое значение. Наилучший способ установления диагноза у этих пациентов — тестирование функций поджелудочной железы при неопределённых результатах ЭУИ. Исследования биомаркёров панкреатического сока могут дополнить диагноз.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017; 5 (2): 153–199. DOI: 10.1177/2050640616684695.
2. Wassef W., DeWitt J., McGreevy K., Wilcox M., Whitcomb D., Yadav D., Amann S., Mishra G., Alkaade S., Romagnuolo J., Stevens T., Vargo J., Gardner T., Singh V., Park W., Hartigan C., Barton B., Bova C. Pancreatitis quality of life instrument: A psychometric evaluation. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111 (8): 1177–1186. DOI: 10.1038/ajg.2016.225.
3. Conwell D.L., Banks P., Greenberger N.J. Acute and chronic pancreatitis. In: *Harrison's principal of internal medicine*. Braunwald, eds. 19th ed. New York: Mc Graw Hill. 2015; 2090–2101.
4. Whitcomb D.C., Frulloni L., Garg P., Greer J.B., Schneider A., Yadav D., Shimosegawa T. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol.* 2016; 16 (2): 218–224. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
5. Majumder S., Chari S.T. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2016; 387 (10 031): 1957–1966. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0.
6. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J., Sata N. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J. Gastroenterol.* 2016; 51: 85–92. DOI: 10.1007/s00535-015-1149-x.
7. Ahmed Ali U., Issa Y., Hagenaars J.C., Bakker O.J., Goor van H., Nieuwenhuijs V.B., Bollen T.L., Ramshorst van B., Witterman B.J., Brink M.A., Schaapherder A.F., Dejong K., Spanier M.B.W., Heisterkamp J., Harst van der E., Eijck van C.H., Besselink M.G., Gooszen H.G., Santvoort van H.C., Boermeester M.A. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (5): 738–746. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.040.
8. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (42): 7258–7266. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7258.
9. Муслимов Г.Ф., Алиева Г.Р., Бехбудов В.В. Лапароскопическая цистогастростомия при гигантской псевдокисте поджелудочной железы: клинический случай. *Вестн. экстренной мед.* 2018; 11 (1): 66–71. [Muslimov G.F., Aliyeva G.R., Behbudov V.V. Laparoscopic cystogastrostomy in a giant pancreatic pseudocysts: a clinical case. *Vestnik ekstreynoy meditsiny.* 2018; 11 (1): 66–71. (In Russ.)]
10. Varadarajulu S., Eltoun I., Tamhane A., Eloubeidi M.A. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastrointest. Endoscopy.* 2007; 66: 501–509. DOI: 10.1016/j.gie.2006.12.043.
11. Kolodziejczyk E., Jurkiewicz E., Pertkiewicz J., Wejnarska K., Dadalski M., Kierkus J. MRCP versus ERCP in the evaluation of chronic pancreatitis in children: Which is the better choice? *Pancreas.* 2016; 45 (8): 1115–1119. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000644.
12. Rajan E., Clain J.E., Levy M.J., Norton I.D., Wang K.K., Wiersema M.J., Vazquez-Sequeiros E., Nelson B.J., Jondal M.L., Kendall R.K., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R. Age-related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation. *Gastrointest. Endoscopy.* 2005; 61: 401–406. DOI: 10.1016/S0016-5107(04)02758-0.
13. Conwell D.L., Lee L.S., Yadav D., Longnecker D.S., Miller F.H., Morteale K.J., Levy M.J., Kwon R., Lieb J.G., Stevens T., Toskes P.P., Gardner T.B., Gelrud A., Wu B.U., Forsmark C.E., Vege S.S. American Pancreatic Association Practice guidelines in chronic pancreatitis: Evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014; 43: 1143–1162. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000237.
14. Yadav D., Hawes R.H., Brand R.E., Anderson M.A., Money M.E., Banks P.A., Bishop M.D., Baillie J., Sherman S., DiSario J., Burton F.R., Gardner T.B., Amann S.T., Gelrud A., Lawrence C., Elinoff B., Greer J.B., O'Connell M., Barmada M.M., Slivka A., Whitcomb D.C.; North American Pancreatic Study Group. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 1035–1045. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.125.
15. Forsmark C.E. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1282–1291. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.008.
16. Muniraj T., Aslanian H.R., Farrell J., Jamidar P.A. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis. Mon.* 2014; 60: 530–550. DOI: 10.1016/j.disamonth.2014.11.002.
17. Machicado J.D., Yadav D. Epidemiology of recurrent acute and chronic pancreatitis: Similarities and differences. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62 (7): 1683–1691. DOI: 10.1007/s10620-017-4510-5.
18. Reddy N.G., Nangia S., DiMaggio M.J. The chronic pancreatitis international classification of diseases, ninth revision, clinical modification code 577.1 Is inaccurate compared with criterion-standard clinical diagnostic scoring systems. *Pancreas.* 2016; 45: 1276–1281. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000631.
19. Sinha A., Singh V.K., Cruise M., Afghani E., Matsukuma K., Ali S. Abdominal CT predictors of fibrosis in patients with chronic pancreatitis undergoing surgery. *Eur. Radiol.* 2015; 25: 1339–1346. DOI: 10.1007/s00330-014-3526-x.
20. Kamat R., Gupta P., Rana S. Imaging in chronic pancreatitis: State of the art review. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2019; 29 (2): 201–210. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_484_18.
21. Issa Y., Kempeneers M.A., van Santvoort H.C., Bollen T.L., Bipat S., Boermeester M.A. Diagnostic perfor-

mance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (9): 3820–3844. DOI: 10.1007/s00330-016-4720-9.

22. Siddiqi A.J., Miller F. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin. Ultrasound, CT, and MR.* 2007; 28: 384–394. DOI: 10.1053/j.sult.2007.06.003.

23. Bülow R., Simon P., Thiel R., Thamm P., Messner P., Lerch M.M., Mayerle J., Völzke H., Hosten N., Kühn J.P. Anatomic variants of the pancreatic duct and their clinical relevance: an MR-guided study in the general population. *Eur. Radiol.* 2014; 24 (12): 3142–3149. DOI: 10.1007/s00330-014-3359-7.

24. Raman S.P., Salaria S.N., Hruban R.H., Fishman E.K. Groove pancreatitis: Spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 201: 29–39. DOI: 10.2214/AJR.12.9956.

25. Catalano M.F., Sahai A., Levy M., Romagnuolo J., Wiersema M., Brugge W., Freeman M., Yamao K., Canto M., Hernandez L.V. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointestinal. Endoscopy.* 2009; 69: 1251–1261. DOI: 10.1016/j.gie.2008.07.043.

26. Madzak A., Engjom T., Wathle G.K., Olesen S.S., Tjora E., Njolstad P., Laerum B.N., Drewes A., Dimcevski G., Frokjaer J., Haldorsen I. Secretin-stimulated MRI assessment of exocrine pancreatic function in patients with cystic fibrosis and healthy controls. *Abdom. Radiol. (NY).* 2017; 42 (3): 890–899. DOI: 10.1007/s00261-016-0972-8.

27. Gillams A.R., Lees W.R. Quantitative secretin MRCP (MRCPQ): results in 215 patients with known or suspected pancreatic pathology. *Eur. Radiol.* 2007; 17: 2984–2990. DOI: 10.1007/s00330-007-0708-9.

28. Sanyal R., Stevens T., Novak E., Veniero J.C. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function. *Am. J. Roentgenol.* 2012; 198: 124–132. DOI: 10.2214/AJR.10.5713.

29. Hart P.A., Conwell D.L. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2015; 13: 347–353. DOI: 10.1007/s11938-015-0057-8.

30. Dimcevski G., Erchinger F.G., Havre R., Gilja O.H. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: New aspects. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 7247–7257. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7247.

31. Shibukawa G., Irisawa A. Diagnostic efficacy of a brand-new endoscopic ultrasound processor for early-stage chronic pancreatitis. *Dig. Endosc.* 2015; 27 (1): 75. DOI: 10.1111/den.12430.

32. Fujii-Lau L.L., Levy M.J. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic duct drainage. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015; 22 (1): 51–57. DOI: 10.1002/jhbp.187.

33. Iglesias-García J., Lariño-Noia J., Lindkvist B., Domínguez-Muñoz J.E. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* 2015; 107: 221–228. PMID: 25824921.

34. Guo J., Sun S. Endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreapedia Exocrine Pancreas Knowl Base.* 2015. <https://www.pancreapedia.org/sites/default/files/DOI%20V1.%20CP-EUS%20Guo%20and%20Sun%207-15-15.pdf> (access date: 26.02.2021).

35. Janssen J., Papavassiliou I. Effect of aging and diffuse chronic pancreatitis on pancreas elasticity evaluated using semiquantitative EUS elastography. *Ultraschall. Med.* 2014; 35: 253–258. DOI: 10.1055/s-0033-1355767.

36. Chantarojanasiri T., Hirooka Y., Ratanachu-Ek T. Evolution of pancreas in aging: degenerative variation or early changes of disease? *J. Med. Ultrason.* 2015; 42: 177–183. DOI: 10.1007/s10396-014-0576-2.

37. Seicean A., Vultur S. Endoscopic therapy in chronic pancreatitis: current perspectives. *Clin. Experim. Gastroenterol.* 2015; 8: 1–11. DOI: 10.2147/CEG.S43096.

38. Tantau A., Mandrutiu A., Leucuta D.C., Ciobanu L., Tantau M. Prognostic factors of response to endoscopic treatment in painful chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (37): 6884–6893. DOI: 10.3748/wjg.v23.i37.6884.

39. Conwell D.L., Wu B.U. Chronic pancreatitis: making the diagnosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 1088–1095. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.015.

40. Anaizi A., Hart P.A., Conwell D.L. Diagnosing chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62 (7): 1713–1720. DOI: 10.1007/s10620-017-4493-2.

41. Issa Y., Kempeneers M.A., van Santvoort H.C., Bollen T.L., Bipat S., Boermeest M.A. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (9): 3820–3844. DOI: 10.1007/s00330-016-4720-9.

42. Martinez J., Laveda R., Trigo C., Frasquet J., Palazon J.M., Perez-Mateo M. Fecal elastase-1 determination in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 25: 377–382. DOI: 10.1016/S0210-5705(02)70269-0.

43. Stevens T., Dumot J.A., Parsi M.A., Zuccaro G., Vargo J.J. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 2681–2687. DOI: 10.1007/s10620-009-1084-x.

44. Yin Q., Zou X., Zai X., Wu Z., Wu Q., Jiang X., Chena H., Miao F. Pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic mass-forming pancreatitis: Differentiation with dual-energy MDCT in spectral imaging mode. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84: 2470–2476. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.09.023.

45. Sankaran S.J., Xiao A.Y., Wu L.M., Windsor J.A., Forsmark C.E., Petrov M.S. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015; 149: 1490–1500. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.066.

46. Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Chari S.T., Forsmark C.E., Frulloni L., Garg P., Hegyi P., Hirooka Y., Irisawa A., Ishikawa T., Isaji S., Lerch M.M., Levy P., Masamune A., Wilcox C.M., Windsor J., Yadav D., Sheel A., Neoptolemos J.P.; Working Group for the International (IAP — APA — JPS — EPC) International consensus statements on early chronic pancreatitis: recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, Pancreas Fest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology.* 2018; 18 (5): 516–527. DOI: 10.1016/j.pan.2018.05.008.

Роль факторов риска в формировании нарушений развития речи и языка у детей дошкольного возраста

Светлана Яковлевна Волгина^{1*}, Амина Равиловна Ахметова¹,
Лейла Казбековна Шайдукова¹, Наталья Вячеславовна Журкова²,
Галина Александровна Кулакова¹

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

²Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны
здоровья детей Центральной клинической больницы
Российской академии наук, г. Москва, Россия

Реферат

В статье представлен обзор современной литературы о факторах риска, ассоциированных с нарушениями (задержкой) развития речи и языка, которые врачи-педиатры могут учитывать при формировании группы высокого риска соответствующего контингента детей дошкольного возраста. Ведущий фактор риска в формировании нарушений речи/языка у детей — раннее органическое повреждение центральной нервной системы, возникшее в ante-, intra- и постнатальном периодах жизни ребёнка, которое часто встречается у детей с церебральным параличом, эпилепсией и после перенесённых черепно-мозговых травм. Большое влияние на возникновение нарушений оказывают анатомические дефекты строения артикуляционного аппарата, требующие своевременной хирургической коррекции, и снижение слуха. Нарушение или отсутствие речи/языка у детей — частые причины обращения к психиатрам, которые встречаются при расстройствах аутистического спектра (в том числе аутизме), элективном мутизме, умственной отсталости, синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Особую роль в становлении речи/языка играют многие генетические факторы, которые часто присутствуют у пациентов с различными наследственными заболеваниями (хромосомными болезнями, наследственными моногенными заболеваниями, наследственными болезнями обмена веществ, наследственными нарушениями речи) и сочетаются с задержкой психического развития, умственной отсталостью и отклонениями поведения. И, наконец, социальные факторы, такие как социально-экономический статус и социальная структура семьи, конфликтная обстановка в семье, педагогическая запущенность, жестокое обращение с ребёнком, а также длительное использование в течение дня современных цифровых устройств, способствуют нарушениям развития речи/языка у детей дошкольного возраста. Анализ причин речевой/языковой патологии имеет большое практическое значение для совершенствования управления стратегией, направленной на профилактику формирования выявленных нарушений у детей. **Ключевые слова:** дети дошкольного возраста, нарушение речи и языка, факторы риска.

Для цитирования: Волгина С.Я., Ахметова А.Р., Шайдукова Л.К., Журкова Н.В., Кулакова Г.А. Роль факторов риска в формировании нарушений развития речи и языка у детей дошкольного возраста. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 537–544. DOI: 10.17816/KMJ2021-537.

The role of risk factors in the development of speech and language disorders in preschool children

S.Ya. Volgina¹, A.R. Ahmetova¹, L.K. Shaidukova¹, N.V. Zhurkova², G.A. Kulakova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

The article provides an overview of modern literature on the risk factors for the development of speech and language, which can be taken into account by pediatricians when forming a high-risk group of the corresponding contingent of preschool children. The leading risk factor for the development of speech/language disorders in children

is childhood developmental brain disorders that arose in the prenatal, intrapartum and postnatal period of a child's life, which is often found in children with cerebral palsy, epilepsy, and after head injuries. The occurrence of disorders is greatly influenced by anatomical defects in the speech apparatus, requiring timely surgical correction, and hearing loss. Impairment or absence of speech/language in children is common causes for visiting a psychiatrist, which is observed in autistic spectrum disorders (including autism), elective mutism, mental retardation, attention deficit hyperactivity disorder. Many genetic factors which are often found in patients with other hereditary diseases (chromosome disorders, monogenic hereditary diseases, inherited metabolic diseases, genetic speech disorders) play a special role in the development of speech/language and are associated with developmental disorders, intellectual disability and behavioral deviations. Finally, social factors such as socioeconomic status and social structure of the family, family conflict, pedagogical neglect, child abuse and prolonged use of modern digital devices throughout the day contribute to speech/language development disorders in preschool children. Analysis of the causes of speech/language pathology is of great practical importance for improving the management strategy aimed at preventing the manifestation of the disorders in children.

Keywords: preschool children, speech and language disorders, risk factors.

For citation: Volgina S.Ya., Ahmetova A.R., Shaidukova L.K., Zhurkova N.V., Kulakova G.A. The role of risk factors in the development of speech and language disorders in preschool children. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 537–544. DOI: 10.17816/KMJ2021-537.

Речь и язык — важные средства связи между ребёнком и окружающим миром, это особая и наиболее совершенная форма общения, присущая только человеку. В настоящее время в Российской Федерации нет достоверных данных о распространённости нарушений речи и языка у детей, так как они не поступают в Федеральную службу государственной статистики [1]. Вместе с тем, опубликованы результаты единичных исследований. В частности, анализ выявляемости речевых нарушений среди 5737 детей дошкольного возраста г. Тюмени за период с 2008 по 2018 г. показал, что к 3 годам речевые дисфункции формируются у 31,2%, к 4 — у 44,3%, к 5 годам — у 18,1%, к 6 — у 7% детей [2]. С.Ю. Бенилова (2017) отмечает, что частота обращаемости детей с системными нарушениями развития речи и языка в Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы возросла с 10,7% в 2004 г. до 37,5% в 2016 г. [3]. Исследования, проведённые в Канаде, выявили, что у 12,6% детей в возрасте от 24 до 30 мес отмечают позднее формирование развития речи [4].

Высокая распространённость представленных нарушений у детей дошкольного возраста по данным литературы, с одной стороны, и отсутствие официальных статистических показателей этих расстройств, с другой стороны, делают актуальным проведение анализа факторов риска, ассоциированных с задержкой речи и языка.

Слово «риск» означает «вероятность влияния негативных последствий», в данном случае на формирование речи и языка. Хорошо известно, что в настоящее время значительные научные усилия и большинство ресурсов

здравоохранения направлены на коррекцию выявленных нарушений (заболеваний), а не на их профилактику. Однако главным элементом должно стать изучение факторов, позволяющее совершенствовать управление стратегией профилактики развития риска, а также обеспечение просвещения родителей.

Перинатальные факторы риска. Перинатальная патология центральной нервной системы (ЦНС) играет важную роль в возникновении речевых нарушений у детей [5]. Раннее органическое повреждение ЦНС (например, селективный нейрональный некроз, парасагиттальный некроз, перивентрикулярная лейкомаляция, поражение базальных ганглиев и таламуса, мозжечка, ствола мозга), возникшее при патологии беременности и родов, традиционно рассматривают в качестве основной причины нарушений формирования речи у детей [6].

Установлено, что такие антенатальные факторы риска, как недостаточное применение витаминов, стресс, употребление алкоголя, достоверно связаны с существующими языковыми (18,1%), поведенческими (6,1%) и сочетанными (3,3%) проблемами у детей 2-летнего возраста [7]. В других исследованиях подтверждено, что материнские факторы во время беременности тесно связаны с результатами речевого/языкового развития детей раннего возраста [8, 9]. Однако G. Hendricks и соавт. (2020) отрицают влияние употребления алкоголя женщиной в антенатальном периоде на развитие речи у детей [10].

По данным литературы, у преждевременно родившихся и маловесных детей значительно чаще происходят расстройства речи и языка в раннем возрасте. Так, по данным Ch. Ionio и соавт. (2016), даже относительно здоровые

недоношенные дети имеют более низкие баллы, чем доношенные, по когнитивным и языковым шкалам развития BSID-III (от англ. Bayley Scales of Infant Development) как в 24 мес, так и в 36 мес с учётом их скорректированного и хронологического возраста [11].

Р. Debata и соавт. (2019) за период с 2014 по 2017 г. наблюдали за 200 детьми с нормальным слухом, родившимися с низкой массой тела (в том числе большинство из них — недоношенные). Было установлено, что у 32% детей к 3-летнему возрасту возникла языковая задержка, причём у трети из них присутствовала системная задержка развития. Согласно проведённому многомерному анализу выявлены наиболее значимые предикторы задержки развития речи у обследованных детей: поздний сепсис, открытый артериальный проток и неврологические нарушения. Однако достоверной связи между гестационным возрастом и развитием языка у детей не установлено [12].

В ходе обследования арабоязычных египетских детей в возрасте от 2 до 3 лет выявили, что среди наиболее важных факторов риска языковых нарушений присутствуют недоношенность, гипербилирубинемия, гипогликемия, гипоксия и респираторный дистресс-синдром [13].

Острая и хроническая гипоксия в перинатальном периоде, грудном возрасте и нарушение развития сенсорных систем существенно ухудшают прогноз развития высших психических функций и речи у недоношенных, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. У пациентов старше 1 года в 18,3% случаев диагностировали нарушение речи. При этом у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела задержка речевого развития установлена в 60,2% случаев, из них у 23,7% пациентов — в структуре инвалидизирующей органической патологии ЦНС. У детей с массой тела при рождении более 1500 г нарушения формирования речи диагностированы у 40%, в том числе у 14,3% — в структуре тяжёлых энцефалопатий [14].

N. Mondal и соавт. (2016) сообщили об аналогичной распространённости языковой задержки у доношенных младенцев, выписанных из отделения интенсивной терапии. В работе показано, что у детей, родившихся в срок, отсутствует связь между задержкой формирования речи и перенесённым сепсисом [15].

Исследование, проведённое в Японии, свидетельствует о том, что такая мозговая дисфункция, как задержка речевого развития, бывает серьёзной проблемой среди недоношенных. Были получены доказательства того, что гемодинами-

ческая регуляция функциональных систем головного мозга развивается с увеличением постконцептуального возраста [16].

Анатомические дефекты строения артикуляционного аппарата. Важными медицинскими факторами риска задержки речи бывают дефекты верхней челюсти [17]. Дети с расщелиной губы и нёба демонстрировали более низкие речевые навыки на протяжении всего раннего периода [18–21]. Исследования показали, что поздняя нёбная пластика (после 13 мес) по сравнению со стандартной увеличивает вероятность задержки речи у детей [22], а изолированный дефект губы не влияет на формирование речи [23].

Нарушения слуха. Важный элемент исследования задержки речи и языка у детей — определение остроты слуха. При нарушении слуха отсутствуют реакции на звуковые раздражители, отмечают неспособность ребёнка подражать звукам взрослых, использование избыточного количества жестов, пристальное внимание ребёнка, сосредоточенное на губах говорящего. Установлено, что чем раньше будут диагностированы слуховые нарушения, тем меньше вероятность того, что они повлияют на формирование речи [24]. Односторонняя тугоухость бывает относительно распространённой проблемой, выявляемой при скрининге новорождённых. Такие дети имеют более низкие языковые и вербальные показатели коэффициента интеллекта (IQ), чем их братья и сёстры с нормальным слухом [25]. Не диагностированный вовремя острый средний отит у детей раннего возраста также может привести к воспалению среднего уха и снижению слуха [26].

Иранские учёные в своей работе «Влияние раннего вмешательства на развитие речи у детей с нарушениями слуха» подтверждают, что своевременная диагностика и коррекция выявленных нарушений способствуют более благоприятному развитию языковых навыков ребёнка [27]. Полученный результат подтверждён и в работе M.I. Alam и соавт. (2021) [28].

Психические расстройства. В детской психиатрической практике расстройства речи — одна из самых частых причин обращения к специалистам. Нарушение или даже отсутствие речи — довольно распространённые симптомы при расстройствах аутистического спектра (в том числе аутизме), которые могут вызвать значительные социальные, коммуникативные и поведенческие проблемы у детей.

Для диагностики аутизма следует опираться на три стандартных критерия: качественное нарушение социального взаимодействия,

стереотипное поведение и отсутствие или нарушение реципрокного ответа при общении. В эту триаду входит несколько десятков проявлений заболевания, которые могут сменять друг друга, по-разному выражаться у различных детей и неверно трактоваться даже опытными специалистами, поэтому при сомнениях или неполном «наборе» признаков иногда выставляют рабочий диагноз «аутоподобных нарушений» с рекомендацией дальнейшего динамического наблюдения. Расстройства речи у детей-аутистов специфичны и многообразны — от лепетной, «курлычущей» до персеверативно-эхолической, от шёпотной, субтональной до резкой, высокотоновой, от имитационной до спонтанной, монологической речи [29,30].

Отсутствие речи при элективном мутизме избирательно и зависит от окружения. Элективный мутизм — расстройство, которое обычно возникает в раннем детстве. Оно характеризуется неспособностью говорить в определённых условиях (например, в детском саду, с какими-то конкретными людьми), может сочетаться с высоким интеллектом, который проверить не представляется возможным из-за дезадаптирующего характера нарушений [31, 32]. При умственной отсталости нарушение речи бывает частью общей когнитивной дефицитарности. Тотальность расстройств — её отличительная черта. Кроме речи, страдают интеллектуально-мнестическая, эмоционально-волевая, мыслительная, перцептивная сферы, а также самосознание [33].

Дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивности чаще страдают языковыми расстройствами. Их невнимательность и импульсивность могут ограничивать возможности изучения и практического освоения языковых навыков [34]. Определённую сложность для диагностики представляют случаи отсутствия или бедности речи при так называемой «алекситимии» — неспособности выразить желаемое в словесной форме. При оценке алекситимических нарушений речи важно учитывать такие показатели, как неспособность ребёнка выразить словами свои чувства, наличие у него слабости воображения, а также склонность к поведенческому реагированию, отсутствие глубины отношений, стремление к манипулированию, избирательная приспособленность к внешним отношениям [35,36].

Неврологические нарушения. При расстройстве речи и языка возможна неврологическая патология. Так, дети с детским церебральным параличом имеют значительные речевые

и языковые нарушения. Выделяют следующие из них: дизартрию, задержку речевого развития, алалию. При детском церебральном параличе не только нарушается звукопроизношение, но и изменяются голос, дыхание, темпо-ритмическая составляющая речи [37]. Дети с двусторонним спастическим или дискинетическим церебральным параличом и недостаточно развитой разговорной речью к 2 годам имеют наибольший риск возникновения проблем с речью и общением в возрасте 5 лет [38].

Нарушения речевого развития у детей также выявляются при различных формах эпилепсии. Н.Н. Заваденко и соавт. (2018) условно выделяют три возможных варианта взаимосвязи эпилепсии с расстройством развития речи: (1) они могут присутствовать одновременно, но быть независимы друг от друга; (2) они представляют собой следствие одного и того же патологического процесса в ЦНС; (3) эпилепсия может быть причиной нарушений развития речи [39].

Речевые расстройства способны появиться после черепно-мозговых травм. В результате проведённых исследований выявлены изменения фонационного оформления высказывания, заикание, дизартрия, задержка развития речи, а также афазия [40].

Нарушения речи, обусловленные наследственной патологией. Многие генетические факторы, взаимодействующие друг с другом и факторами окружающей среды, играют ключевую роль в способности человека успешно развивать и использовать язык [41]. Отсутствие речи, нарушения речевого развития, регресс приобретённых речевых навыков достаточно часто встречаются у пациентов с различными наследственными заболеваниями, бывают вторичными (хромосомными болезнями, наследственными моногенными заболеваниями, наследственными болезнями обмена веществ, наследственными нарушениями речи) и сочетаются с задержкой психического развития, умственной отсталостью и нарушениями поведения.

Рассмотрим несколько синдромов из группы хромосомных болезней, при которых часто встречаются нарушения речи, например синдром Ангельмана (обусловлен делециями в хромосомной области 15q11.2–q13, реже — изменениями в гене *UBE3A*) [42], синдром Вильямса (обусловлен делециями длинного плеча 7-й хромосомы в хромосомной области — 7q11.22) [43].

Примером тяжёлых нарушений речи, обусловленных наличием наследственных моно-

генных синдромов, служит синдром Ретта [изменения в генах *MECP2* (Xq28) практически в 90% случаев и *FOXG1* (14q13)], сопровождающийся частичной или полной утратой приобретённых навыков речи (экспрессивной) [44].

К наследственным нарушениям речи/языка относят детскую апраксию речи или нарушение речи и языка при орофациальной диспраксии, вызванной нарушениями в гене *FOXP2* на хромосоме 7q31, которые являются частью сложного взаимодействия транскрипционных факторов, участвующих в процессе формирования нейронов. Тип наследования — ауто-сомно-доминантный. Основные клинические проявления заболевания: диспраксия, нарушение речевого развития, неспособность использовать правила грамматики, аграмматичная речь, дефекты артикуляции, нарушения звуко-произношения, непонятная речь, у части детей определяют «глобальную» задержку развития (связанную с речевыми, когнитивными, грубыми и мелкими моторными способностями), расстройство поведения [45].

В литературе есть данные о 19 генах-кандидатах: гены *CMIP*, *ATP2C2*, *CNTNAP2* и *NFXL1* связаны с распространёнными формами специфических нарушений речи; ген *FOXP2* участвует в формировании моногенной формы нарушения речи и языка; гены *DYX1C1*, *KIAA0319*, *DCDC2* и *ROBO1* — гены-кандидаты, принимающие участие в развитии дислексии.

Изменения в генах *SRPX2* и *GRIN2A* приводят к развитию наследственных форм эпилепсии, речевой апраксии и эпилептической афазии, в гене *FOXP1* — к появлению умственной отсталости с нарушением речи и аутистическими чертами.

Патогенный нуклеотидный вариант в гене *CNTNAP2* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии определён у пациентов с синдромом Пита–Хопкинса. Изменения в гене *DDX3X* приводят к X-сцепленному синдромальному нарушению интеллектуального развития (синдром *DDX3X*), диспраксии и тяжёлым нарушениям речи. В генах *GRIN2B*, *ERCI*, *SETBP1*, *CNTNAP5*, *DOCK4*, *SEMA6D* и *AUTS2* выявлены редкие делеции или транслокации, способствующие нарушениям речи, языка и/или чтения [46].

Описаны и другие варианты генов, которые могут представлять интерес для изучения нейробиологии человеческой речи, включая информацию о функциях генов, фенотипах, связанных с нарушением генов у человека [47].

Социальные факторы. Социально-экономический статус семьи — важный предиктор

развития речи/языка у детей. Исследования показали негативную связь бедности семьи с формированием речи и языка у детей [48]. Влияние низкого социально-экономического статуса семьи на задержку речи у детей отмечают и другие учёные [49]. Однако N. Mondal и соавт. (2016) отрицают подобные связи [15]. Наряду с низким социально-экономическим статусом семьи определены и другие неблагоприятные социальные факторы, такие как нерегулярность дошкольного образования, наличие двух или более братьев и сестёр [50], отсутствие высшего образования родителей [51].

Недавние наблюдения показывают, что социальная структура семьи, отношение матери к ребёнку, уровень тревожности матери оказывают значительное влияние на развитие речи ребёнка [52]. В литературе есть данные о том, что беспризорные дети [53, 54] или дети, подвергшиеся насилию, чаще имеют речевые/языковые нарушения, причём наиболее уязвимы дети раннего возраста [54]. Важный фактор риска развития задержки речи/языка у детей — конфликтная обстановка в семье и педагогическая запущенность [15].

Влияние современных цифровых устройств на развитие речи у детей. В последние годы дети часто и длительно пользуются современными электронными устройствами — гаджетами (компьютерами, планшетами и др.), которые способствуют задержке развития речи у детей в раннем и дошкольном возрасте [55, 56].

Корейские учёные показали, что у 2-летних детей, которые смотрели телевизор от 2 до 3 ч в день, риск задержки речевого развития возрастает в 2,7 раза, то есть те, кто смотрел телевизор более 3 ч подряд, имели риск, пропорционально увеличивающийся затраченному времени [57]. Также есть существенная связь между использованием мобильных медиа-устройств и задержкой речи. Возрастание времени использования мобильных устройств на 30 мин в день у 18-месячных детей (от средней величины 15 мин в день) связано с повышением в 2,3 раза риска задержки развития экспрессивной речи [58]. Исследование, проведённое у детей в возрасте от 18 до 36 мес, свидетельствовало о том, что длительное воздействие цифровых устройств связано со снижением языковых способностей независимо от возраста, пола, социально-экономического статуса семьи [59].

Заключение. Таким образом, существует множество факторов риска, ассоциированных с нарушениями (задержкой) речи и языка у детей дошкольного возраста. Перинатальные

факторы риска включают раннее органическое поражение ЦНС, отягощённый антенатальный период (стресс, употребление алкоголя и наркотиков матерью), недоношенность, экстремально низкую и очень низкую массу тела при рождении, сепсис, открытый артериальный проток, неврологические нарушения, гипербилирубинемия, гипогликемия, гипоксию, респираторный дистресс-синдром.

Анатомические дефекты строения артикуляционного аппарата наиболее часто связаны с дефектами развития верхней челюсти. Одной из главных причин формирования расстройств речи и языка бывает нарушение слуха.

Психические отклонения наиболее часто связаны с расстройствами аутистического спектра (в том числе аутизмом), элективным мутизмом, умственной отсталостью, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, алекситимией. Неврологические нарушения часто ассоциированы с детским церебральным параличом, различными формами эпилепсии, черепно-мозговыми травмами.

Ряд нарушений речи и языка обусловлен различными наследственными заболеваниями (хромосомными болезнями, наследственными моногенными заболеваниями, наследственными болезнями обмена веществ, наследственными нарушениями речи), которые могут сочетаться с задержкой психического развития, умственной отсталостью, нарушениями поведения.

К наиболее значимым неблагоприятным социальным факторам относят нерегулярность дошкольного образования, наличие двух или более братьев и сестёр в семье, отсутствие высшего образования у родителей, низкий экономический статус семьи, негативное отношение матери к ребёнку, конфликтную обстановку в семье, педагогическую запущенность, а также длительное использование ребёнком цифровых устройств.

Знание факторов риска позволяет совершенствовать управление стратегией, направленной на профилактику формирования нарушений речи/языка у детей, и способствовать просвещению их родителей.

Участие авторов. С.Я.В. и А.Р.А. — анализ результатов, руководители работы; Л.К.Ш., Н.В.Ж. и Г.А.К. — сбор и анализ данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Шкловский В.М., Шипкова К.М., Милехина А.В., Черёмин Р.А., Серебровская О.В., Аханькова Т.Е., Волкова С.В., Зиборова Е.В., Ларина О.Д., Смирнов И.И. *Специфические расстройства развития речи у детей*. Клинические рекомендации. 2019. <https://psychiatr.ru/download/4314?view=1&name=06> (дата обращения: 13.03.2021). [Shklovskij V.M., Shipkova K.M., Milehina A.V., Cherjomin R.A., Serebrovskaja O.V., Ahan'kova T.E., Volkova S.V., Ziborova E.V., Larina O.D., Smirnov I.I. *Specific developmental disorders of speech in children*. Clinical guidelines. 2019. <https://psychiatr.ru/download/4314?view=1&name=06> (access date: 13.03.2021). (In Russ.)]
2. Поливарова З.В., Стрельцова М.А., Марченко Л.А. Анализ выявляемости речевой патологии среди детского населения г. Тюмени за период 2008–2018 гг. *Синергия наук*. 2018; (30): 1874–1879. [Polivara Z.V., Strel'cova M.A., Marchenko L.A. Analysis of the detection rate of speech pathology in children in Tyumen for 2008–2018. *Sinergiya nauk*. 2018; (30): 1874–1879. (In Russ.)]
3. Бенилова С.Ю. Детский аутизм и системные нарушения речи: особенности и принципы дифференциальной диагностики. *Спец. образование*. 2017; (3): 44–58. [Benilova S.Yu. Children's autism and systemic speech disorders: peculiarities and principles of differential diagnostics. *Spetsialnoe obrazovanie*. 2017; (3): 44–58. (In Russ.)]
4. Collisson B.A., Graham S.A., Preston J.L., Rose M.S., McDonald S., Tough S. Risk and protective factors for late talking: An epidemiologic investigation. *J. Pediatr*. 2016; 172: 168–174. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.020.
5. Kim S.W., Jeon H.R., Jung H.J., Kim J.A., Song J.-E., Kim J. Clinical characteristics of developmentally delayed children based on interdisciplinary evaluation. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 8148. DOI: 10.1038/s41598-020-64875-8.
6. Асмолова Г.А., Заваденко А.Н., Заваденко Н.Н., Козлова Е.В., Медведев М.И., Рогаткин С.О. *Ранняя диагностика нарушений развития речи. Особенности речевого развития у детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы*. Клинические рекомендации. М. 2015. <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/pages/documents/klin-recomend/rannyaya-diagnostika-narusheniya-razvitiya-rechi.pdf> (дата обращения: 14.03.2021). [Asmolova G.A., Zavadenko A.N., Zavadenko N.N., Kozlova E.V., Medvedev M.I., Rogatkin S.O. *Early diagnosis of speech disorders. Features of speech development in children with consequences of perinatal pathology of the nervous system*. Clinical guidelines. M. 2015. <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/pages/documents/klin-recomend/rannyaya-diagnostika-narusheniya-razvitiya-rechi.pdf> (access date: 14.03.2021). (In Russ.)]
7. D'Souza S., Crawford C.N., Buckley J., Underwood L., Peterson E.R., Bird A., Morton S.M.B., Waldie K.E. Antenatal determinants of early childhood talking delay and behavioural difficulties. *Infant Behav. Develop.* 2019; 57: 101388. DOI: 10.1016/j.infbeh.2019.101388.
8. Hendricks G., Malcolm-Smith S., Adnams C., Stein D.J., Donald K.A.M. Effects of prenatal alcohol exposure on language, speech and communication outcomes: a review longitudinal studies. *Acta Neuropsychiatr.* 2019; 31 (2): 74–83. DOI: 10.1017/neu.2018.28.
9. Blanck-Lubarsch M., Dirksen D., Feldmann R., Sauerland C., Hohoff A. Tooth malformations, DMFT index, speech impairment and oral habits in patients with fetal alcohol syndrome. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16 (22): 4401. DOI: 10.3390/ijerph16224401.
10. Hendricks G., Malcolm-Smith S., Stein D.J., Zar H.J., Wedderburn C.J., Nhapi R.T., Chivese T., Adnams C.M.,

Donald K.A. Prenatal alcohol exposure is associated with early motor, but not language development in a South African cohort. *Acta Neuropsychiatr.* 2020; 32 (3): 1–8. DOI: 10.1017/neu.2019.51.

11. Ionio C., Riboni E., Confalonieri E., Dallatomasina C., Mascheroni E., Bonanomi A., Natali Sora M.G., Falautano M., Poloniato A., Barera G., Comi G. Paths of cognitive and language development in healthy preterm infants. *Infant Behav. Dev.* 2016; 44: 199–207. DOI: 10.1016/j.infbeh.2016.07.004.

12. Debata P., Kumar J., Mukhopadhyay K. Screening for language delay between 6 months and 3 years of corrected age in very low birth weight children. *Indian Pediatr.* 2019; 56: 481–484. DOI: 10.1007/s13312-019-1573-8.

13. Abou-Elsaad T., Abdel-Hady H., Baz H., ElShabrawi D. Language and cognitive outcome for high-risk neonates at the age of 2–3 years — experience from an Arab Country. *World J. Clin. Paediatrics.* 2017; 6 (1): 24–33. DOI: 10.5409/wjcp.v6.i1.24.

14. Нефедова Д.Л., Белоусова М.В. Ранняя абилитация и особенности онтогенеза сенсорных систем, когнитивных функций и речь у недоношенных детей. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2019; 12 (6): 41–48. [Nefedyeva D.L., Belousova M.V. Early abilitation and ontogenesis features of sensory systems, cognitive functions, and speech in preterm born children. *The Bulletin of contemporary clinical medicine.* 2019; 12 (6): 41–48. (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(6).41-48.

15. Mondal N., Bhat B., Plakkal N., Thulasisingam M., Ajayan P., Rachel Poorna D. Prevalence and risk factors of speech and language delay in children less than three years of age. *J. Compr. Ped.* 2016; 7 (2): e33173. DOI: 10.17795/compreped-33173.

16. Arimitsu T., Minagawa Y., Yagihashi T., O Uchida M., Matsuzaki A., Ikeda K., Takahashi T. The cerebral hemodynamic response to phonetic changes of speech in preterm and term infants: The impact of postmenstrual age. *NeuroImage Clin.* 2018; 19: 599–606. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.05.

17. Sunderajan T., Kanhere S.V. Speech and language delay in children: Prevalence and risk factors. *J. Family Med. Primary Care.* 2019; 8 (5): 1642–1646. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_162_19.

18. Prelock P.A., Hutchins T.L. *Clinical Guide to Assessment and Treatment of Communication Disorders, Best Practices in Child and Adolescent Behavioral Health Care.* Springer International Publishing AG, part of Springer Nature. 2018; 76 p. DOI: 10.1007/978-3-319-93203-3.

19. Pamplona M.C., Ysunza P.A. Language proficiency in children with cleft palate. *Intern. Arch. Commun. Dis.* 2018; 1: 003. DOI: 10.23937/iacod-2017/1710003.

20. Lancaster H.S., Lien K.M., Chow J.C., Frey J.R., Scherer N.J., Kaiser A.P. Early speech and language development in children with nonsyndromic cleft lip and/or palate: A meta-analysis. *J. Speech, Language, Hearing Res.* 2019; 63 (1): 14–31. DOI: 10.1044/2019_JSLHR-19-00162.

21. Prathanee B., Pumnum T., Seepuham C., Jaiyong P. Five-year speech and language outcomes in children with cleft lip-palate. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2016; 44 (10): 1553–1560. DOI: 10.1016/j.jems.2016.08.004.

22. Shaffer A.D., Ford M.D., Losee J.E., Goldstein J., Costello B.J., Grunwaldt L.J., Jabbour N. The association between age at palatoplasty and speech and language outcomes in children with cleft palate: An observational chart review study. *Cleft. Palate Craniofac. J.* 2020; 57 (2): 148–160. DOI: 10.1177/1055665619882566.

23. Smarius B.J.A., Haverkamp S., de Wilde H., van Wijk-Warnaar A., Mink van der Molen A.B., Breugem C.C. Incidence of cleft-related speech problems in children with an isolated cleft lip. *Clin. Oral Invest.* 2021; 25 (3): 823–831. DOI: 10.1007/s00784-020-03367-5.

24. Заваденко Н.Н., Щедеркина И.О., Заваденко А.Н., Козлова Е.В., Орлова К.А., Давыдова Л.А., Дроничева М.М., Шадрова А.А. Отставание развития речи в практике педиатра и детского невролога. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2015; 14 (1): 132–139. [Zavadenko N.N., Shchederkina I.O., Zavadenko A.N., Kozlova E.V., Orlova K.A., Davydova L.A., Dronicheva M.M., Shadrova A.A. Speech delay in the practice of a paediatrician and child's neurologist. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2015; 14 (1): 132–139. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1272.

25. Liu J., Zhou M., He X., Wang N. Single-sided deafness and unilateral auditory deprivation in children: current challenge of improving sound localization ability. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48 (1): 300060519896912. DOI: 10.1177/0300060519896912.

26. Сапожников Я.М., Минасян В.С., Черкасова Е.Л., Мхитарян А.С. Нарушения речи у детей раннего возраста со снижением слуха после перенесённого острого среднего отита. *Вестн. Рос. гос. мед. ун-та.* 2015; (1): 16–20. [Sapozhnikov Ya.M., Minasyan V.S., Cherkasova E.L., Mkhitaryan A.S. Speech disorders in young children with hearing loss after acute otitis media. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015; (1): 16–20. (In Russ.)]

27. Shojaei E., Jafari Z., Gholami M. Effect of early intervention on language development in hearing-impaired children. *Iranian J. Otorhinolaryngol.* 2016; 28 (84): 13–21. PMID: 26877999.

28. Alam M.I., Asaduzzaman A.K.M., Hossain M.K., Hossain M.B., Mahmud T. Effect of age at cochlear implantation on speech and auditory performance. *Intern. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2021; 7 (2): 229–233 DOI: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20210152.

29. Балакирева Е.Е., Иванов М.В., Ключник Т.П., Коваль-Зайцев А.А., Куликов А.В., Макушкин Е.В., Симашкова Н.В., Якупова Л.П. *Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, терапия, профилактика, реабилитация.* Клинические рекомендации. 2020. <http://www.psychiatry.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/Клин.рек.%20по%20РАС%20у%20детей%20от%2012.05.2020.pdf> (дата обращения: 15.03.2021). [Balakireva E.E., Ivanov M.V., Kljushnik T.P., Koval'-Zajcev A.A., Kulikov A.V., Makushkin E.V., Simashkova N.V., Jakupova L.P. *Autism spectrum disorders in childhood: diagnosis, therapy, prevention, rehabilitation.* Clinical guidelines. 2020. <http://www.psychiatry.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/Клин.рек.%20по%20РАС%20у%20детей%20от%2012.05.2020.pdf> (access date: 15.03.2021). (In Russ.)]

30. Baghdadli A., De Beco I., Marpillat N., Pry R., André-Vert J., Dhénain M., Bonnefoy M., Bonnet-Brilhault F., Charra C., Danion-Grilliat A., Desportes V., Gilot M., Girardon-Grichy D., Geoffroy M.-M., Gouby V., Gras D., Grevent D., Hilaire-Debove G., Lambert L., Ledoyen A., Lenoir M., Loiseau G., Moreau C., Oblet S., Pinelli F., Romeo É., Scelles R., Soumille F., Squillante M., Verot V., Vinot A. *Autism spectrum disorder. Warning signs, detection, diagnosis and assessment in children and adolescents. Clinical practice guidelines method.* 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/cpg_asd_diagnostic_assessment_child_teenager_2018.pdf (access date: 15.03.2021).

31. Oerbeck B., Manassis K., Overgaard K.R., Kristensen H. *Selective mutism. Textbook of child and adolescent mental health.* Geneva. 2019. <https://iacapap.org/content/uploads/F.5-MUTISM-NORWEGIAN-2019.pdf> (access date: 15.03.2021).

32. Hua A., Major N. Selective mutism. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016; 28 (1): 114–120. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000300.

33. Guralnick M.J. Early intervention for children with intellectual disabilities: An update. *J. Applied Res. Intellectual Disabil.* 2017; 30: 211–229. DOI: 10.1111/jar.12233.
34. Marrus N., Hall L. Intellectual disability and language disorder. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 2017; 26 (3): 539–554. DOI: 10.1016/j.chc.2017.03.001.
35. Брель Е.Ю., Стоянова И.Я. Феномен алекситимии в клинико-психологических исследованиях (обзор литературы). *Сибирский вестн. психиатрии и наркол.* 2017; 4 (97): 74–81. [Brel' E.Yu., Stoyanova I.Ya. Phenomenon of alexithymia in clinical-psychological studies (literature review). *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii.* 2017; 4 (97): 74–81. (In Russ.)] DOI: 10.26617/1810-3111-2017-4(97)-74-81.
36. Hobson H., Brewer R., Catmur C., Bird G. The role of language in alexithymia: Moving towards a multi-route model of alexithymia. *Emotion Rev.* 2019; 11 (3): 247–261. DOI: 10.1177/1754073919838528.
37. Кударинова А.С., Садвакасова Н.А., Ашимханова Г.С., Арбабаева А.Т., Жусупбекова З.Д. Особенности речевого развития детей с детским церебральным параличом. *Международ. ж. прикладных и фундаментал. исслед.* 2015; (2-1): 46–49. [Kudarinova A.S., Sadvakasova N.A., Ashimhanova G.S., Arbabaeva A.T., Zhusupbekova Z.D. Features of speech development in children with cerebral palsy. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2015; (2-1): 46–49. (In Russ.)]
38. Pennington L., Dave M., Rudd J., Hidecker M.J.C., Caynes K., Pearce M.S. Communication disorders in young children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2020; 62: 1161–1169. DOI: 10.1111/dmcn.14635.
39. Заваденко Н.Н., Холин А.А., Заваденко А.Н., Мичурина Е.С. Нарушения развития речи при эпилепсии: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы. *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (8): 118–125. [Zavadenko N.N., Kholin A.A., Zavadenko A.N., Michurina E.S. Speech and language neurodevelopmental disorders in epilepsy: pathophysiologic mechanisms and therapeutic approaches. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018; 118 (8): 118–125. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro.2018118081118.
40. Орёл В.В. Медико-социальные аспекты последствий черепно-мозговой травмы у детей. *Мед. и орг. здравоохран.* 2020; 5 (2): 11–18. [Orel V.V. Medical social aspects of the consequences of cranio brain injury in children. *Meditsina i organizatsiya zdravoohraneniya.* 2020; 5 (2): 11–18. (In Russ.)]
41. Mountford H.S., Newbury D.F. The genetics of language acquisition. In: *The international handbook of language acquisition.* London: Routledge. 2019; 35–50. DOI: 10.4324/9781315110622.
42. Bindels-de Heus K., Mous S.E., Ten Hooven-Radstake M., van Iperen-Kolk B.M., Navis C., Rietman A.B., Ten Hoopen L.W., Brooks A.S.; ENCORE Expertise Center for AS; Elgersma Y., Moll H.A., de Wit M.Y. An overview of health issues and development in a large clinical cohort of children with Angelman syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2020; 182 (1): 53–63. DOI: 10.1002/ajmg.a.61382.
43. Moraleda Sepúlveda E., López P. Analysis of receptive vocabulary development in Williams syndrome. *Open J. Modern Linguistics.* 2020; 10: 804–812. DOI: 10.4236/ojml.2020.106050.
44. Волгина С.Я. Клинические диагностические критерии типичного и атипичного вариантов синдрома Ретта у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2016; 61 (5): 179–182. [Volgina S.Ya. Clinical diagnostic criteria for typical and atypical variants of Rett syndrome in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2016; 61 (5): 179–182. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-179-182.
45. Morgan A., Fisher S.E., Scheffer I., Hildebrand M. FOXP2-related speech and language disorders. Initial posting: June 23, 2016; last revision: February 2, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368474/> (access date: 16.03.2021).
46. Chen X.S., Reader R.H., Hoischen A., Veltman J.A., Simpson N.H., Francks C., Newbury D.F., Fisher S.E. Next-generation DNA sequencing identifies novel gene variants and pathways involved in specific language impairment. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46105. DOI: 10.1038/srep46105.
47. Guerra J., Cacabelos R. Genomics of speech and language disorders. *J. Transl. Genet. Genom.* 2019; 3: 9. DOI: 10.20517/jtgg.2018.03.
48. Pace A., Luo R., Hirsh-Pasek K., Golinkoff R.M. Identifying pathways between socioeconomic status and language development. *Annu. Rev. Linguist.* 2017; 3: 285–308. DOI: 10.1146/annurev-linguistics-011516-034226.
49. Brown C.M., Beck A.F., Steuerwald W., Alexander E., Samaan Z.M., Kahn R.S., Mansour M. Narrowing care gaps for early language delay: A quality improvement study. *Clin. Pediatrics.* 2016; 55 (2): 137–144. DOI: 10.1177/0009922815587090.
50. Uzun Çiçek A., Akdag E., Celebi Erdivanli O. Sociodemographic characteristics associated with speech and language delay and disorders. *J. Nerv. Mental Dis.* 2020; 208 (2): 143–146. DOI: 10.1097/NMD.0000000000001120.
51. Wallace I.F., Berkman N.D., Watson L.R., Coyne-Beasley T., Wood C.T., Cullen K., Lohr K.N. Screening for speech and language delay in children 5 years old and younger: A systematic review. *Pediatrics.* 2015; 136 (2): e448–62. DOI: 10.1542/peds.2014-3889.
52. Özdaş T., Şahlı A.S., Özdemir B.S., Belgin E. Comparison of anxiety and child-care education characteristics of mothers who have children with or without speech delays. *Brazilian J. Otorhinolaryngol.* 2019; 85 (2): 199–205. DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.12.004.
53. Mohammed D. Child neglect and inadequate stimulation related to speech and language delay. *J. Family Med. Prim. Care.* 2019; 8 (8): 2747. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_470_19.
54. Sylvestre A., Bussi eres  .L., Bouchard C. Language problems among abused and neglected children: A meta-analytic review. *Child Maltreatment.* 2016; 21 (1): 47–58. DOI: 10.1177/1077559515616703.
55. Keten S., Sahli A.S., Kaya M. Evaluation of home communication skills in children with speech delay. *J. Speech Pathol. Ther.* 2018; 3 (2): 137. DOI: 10.4172/2472-5005.1000137.
56. Madigan S., McArthur B.A., Anhorn C., Eirich R., Christakis D.A. Associations between screen use and child language skills: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (7): 665–675. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0327.
57. Byeon H., Hong S. Relationship between television viewing and language delay in toddlers: Evidence from a Korea national crosssectional survey. *PLoS ONE.* 2015; 10 (3): e0120663. DOI: 10.1371/journal.pone.0120663.
58. Van den Heuvel M., Ma J., Borkhoff C.M., Koroshczy C., Dai D.W.H., Parkin P.C., Maguire J.L., Birken C.S. Mobile media device use is associated with expressive language delay in 18-month-old children. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2019; 40 (2): 99–104. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000630.
59. Operto F.F., Pastorino G.M.G., Marciano J., de Simone V., Volini A.P., Olivieri M., Buonaiuto R., Vetri L., Viggiano A., Coppola G. Digital devices use and language skills in children between 8 and 36 month. *Brain Sci.* 2020; 10 (9): 656. DOI: 10.3390/brainsci10090656.

Клинико-экономическая оценка профилактики кариеса зубов с использованием фторсодержащих силантов

Наиля Ильгизовна Шаймиева^{1*}, Рустем Шамильевич Хасанов¹,
Валентина Николаевна Олесова²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, г. Казань, Россия;

²Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Провести клинико-экономический анализ результативности программы фторгерметизации фиссур первых постоянных моляров у школьников 7–8 лет шести городов Республики Татарстан.

Методы. В 2007–2011 гг. в рамках региональной Программы профилактики стоматологических заболеваний врачами-стоматологами шести городов Республики Татарстан проведена фторгерметизация первых постоянных моляров у 24 394 детей в возрасте 7–8 лет по инструкции производителя. Клиническую оценку результатов запечатывания фиссур зубов фторсодержащим силантом в период их прорезывания проводили ежегодно, результаты представлены в организационно-методический кабинет Республиканской стоматологической поликлиники. Анализ комплекса признаков, имеющих нормальное распределение и характеризующих четыре степени сохранности герметика на жевательных поверхностях зубов у детей нескольких городов, проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (ANalysis Of VAriance) с определением р-значения и fкр (по Роналду Фишеру). Обработка статистических данных выполнена с помощью пакета программ Microsoft Office, Excel 2017. Экономический анализ проведён методом математического моделирования.

Результаты. Применение силантов в возрасте 7–8 лет обеспечило полную сохранность герметика у 80% детей; развитие кариеса на зубах в 1,7%; полную и частичную утерю в 14,3% и нарушение прилегания без развития кариеса в 4,1% случаев [$p=0,0095$ ($<0,01$); $f_{кр}$ 3,09839]. Клинико-экономический анализ с использованием математической гипотезы при фторгерметизации композитным силантом определил сохранение условно-затраченных средств на лечение 80% здоровых зубов за 4 года проекта в размере 6 001 177 руб. Условно-сохранённые затраты на лечение одного зуба, обработанного силантом, составили 23,7 руб.

Вывод. Реализация программы фторгерметизации фиссур первых постоянных моляров в возрасте 7–8 лет позволяет суммарно сохранить 98,3% здоровых зубов и уменьшить условно-сохранённые затраты при запечатывании фиссур.

Ключевые слова: фтор, герметизация фиссур, дети 7–8 лет, кариес зубов, клинико-экономический анализ.

Для цитирования: Шаймиева Н.И., Хасанов Р.Ш., Олесова В.Н. Клинико-экономическая оценка профилактики кариеса зубов с использованием фторсодержащих силантов. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 545–550. DOI: 10.17816/KMJ2021-545.

Clinical and economic analysis of dental caries prevention using fluorine-containing sealants

N.I. Shaymieva¹, R.Sh. Khasanov¹, V.N. Olesova²

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;

²A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To conduct a clinical and economic analysis of the effectiveness of the program fissure sealing of first permanent molars with fluorine-containing sealants among schoolchildren of 7–8 years old in six cities of the Republic of Tatarstan.

Methods. Between 2007 and 2011, dentists of six cities of the Republic of Tatarstan performed fissure sealing of permanent first molars using a fluorine-containing sealant in 24,394 schoolchildren aged 7–8 years according to the manufacturer's instruction. A clinical assessment of fluorine-containing sealant retention during tooth eruption was carried out annually, the results were submitted to the organizational and methodological office of the Republican Dental Clinic. The analysis of the complex of signs that have a normal distribution and characterize four degrees of sealant retention on the occlusal surfaces of teeth in children from several cities was carried out by using one-way ANOVA (analysis of variance) with the calculation of a p-value and F-test (according to Ronald Fischer). Statistical data processing was performed using the Microsoft Office Excel 2017 software. The economic analysis was performed by using mathematical modelling.

Results. The use of sealants at the age of 7–8 years ensured the complete safety of the sealant in 80% of children; the development of dental caries in 1.7%; complete and partial loss — 14.3%; disturbance of fit without the development of caries — in 4.1% of cases [$p=0.0095$ (<0.01); f -test 3.09839]. Clinical and economic analysis using a mathematical hypothesis in sealing with a fluorine-containing composite sealant determined the preservation of the conditionally spent funds for the treatment of 80% of healthy teeth for 4 years of the project in the amount of 6,001,177 rubles. Notional saved costs for the treatment of one tooth with a sealant amounted to 23.7 rubles.

Conclusion. Implementation of the program fissure sealing of first permanent molars with fluorine-containing sealants among schoolchildren of 7–8 years old allows a total of 98.3% of healthy teeth to be preserved and notionally saved costs of sealing fissures to be reduced.

Keywords: fluoride, fissure sealing, children 7–8 years old, dental caries, clinical and economic analysis.

For citation: Shaymieva N.I., Khasanov R.Sh., Olesova V.N. Clinical and economic analysis of dental caries prevention using fluorine-containing sealants. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 545–550. DOI: 10.17816/KMJ2021-545.

Актуальность. В условиях реформирования отечественного здравоохранения медицинская, в том числе стоматологическая, помощь социально незащищённым слоям общества привлекает особое внимание.

Проблема высокой распространённости кариеса зубов в Российской Федерации остаётся весьма актуальной [1,2]. Доказано, что дефицит содержания фторида в питьевой воде — одна из основных причин развития кариеса зубов [1]. Республика Татарстан относится к эндемичным регионам по содержанию фторида. Многими исследованиями изучена эффективность профилактики и лечения кариеса зубов с местным использованием фторида [3,4].

Известно, что более 80% кариозных поражений у детей, особенно в Российской Федерации, локализуется на жевательной поверхности зубов [5]. Исследования показали преимущество влияния фторирования в большей степени на жевательных, чем на фронтальных зубах, а также на проксимальных поверхностях, в щелях и фиссурах при недостаточно эффективном использовании фторид-содержащих паст или аппликаций растворов фторида [6].

Герметизация фиссур известна как специфический метод профилактики кариеса постоянных зубов у детей. Силанты, или герметики, представляют собой синтетическую пластмас-

су, наносимую на поверхность зубов для закрытия фиссур, ямок и углублений. Применение геля для травления вызывает очаговую транзиторную деминерализацию эмали с целью растворения её неорганической фазы. Силант, или герметик, проникает в образующиеся микропоры размером до 100 мкм, удерживаясь на поверхности зуба [7].

По оценкам исследователей профилактический эффект выражается в снижении прироста кариеса на 70–92%. В работах отечественных и зарубежных исследователей рассматривают различные комбинации методов профилактики кариеса зубов [7,8]. Современные авторы демонстрируют использование местных фторид-содержащих средств, дополненное герметизацией фиссур, как один из значимых технологических приёмов профилактики кариеса зубов у детей. В клинической практике применяют комплексные препараты для герметизации, в том числе композитные герметики, содержащие фториды [9].

Исследователи предлагают использовать силанты в течение 4 лет после прорезывания зуба [10]. При наличии в составе герметика фторидов они препятствует проникновению кариогенного субстрата в глубину фиссур, служащего питательной средой для микроорганизмов. Присутствие фторида в силанте, помимо непо-

средственного ингибирующего воздействия на бактерии, стимулирует процесс реминерализации эмали [11].

Многолетний опыт функционирования программ стоматологической профилактики показывает, что именно профилактика служит экономически оправданным, перспективным и эффективным направлением сохранения стоматологического здоровья. Для обеспечения эффективного использования ресурсов здравоохранения при внедрении новых технологий лечения, профилактических программ необходим экономический анализ [12].

Цель. Нами была поставлена задача изучить экономическую эффективность реализации профилактической программы централизованной герметизации первых постоянных моляров с использованием фторсодержащих силантов у детей в возрасте 7–8 лет в шести городах Республики Татарстан на основе клинической оценки сохранности герметика на жевательных поверхностях.

Материал и методы исследования. В рамках республиканской целевой программы профилактики стоматологических заболеваний с использованием средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования по Республике Татарстан реализован проект централизованной герметизации фиссур зубов в 2007–2011 гг. Профилактическими мероприятиями предусмотрена герметизация фиссур первых постоянных моляров у детей в возрасте 7–8 лет в период их прорезывания с использованием фторсодержащего композитного герметика UltraSeal XT.

Обследованы 24 394 школьника из шести городов (Зеленодольск, Альметьевск, Набережные Челны, Елабуга, Чистополь и Лениногорск) в 2007–2011 гг.

Методика герметизации выполнялась в 4 этапа по алгоритму производителя:

- 1-й и 3-й этапы — поверхность зуба двукратно (до и после травления) тщательно очищали и высушивали струёй воды и воздуха;
- 2-й этап — область фиссур первых постоянных моляров обрабатывали с помощью геля с 35–37% содержанием ортофосфорной кислоты для кислотного травления эмали в течение 15–20 с;
- 4-й этап — нанесение силанта внутрь фиссур зубов.

Под воздействием полимеризационного света материал отвердевает.

Клиническую оценку герметизации фиссур проводили ежегодно во время централизованной санации полости рта в школах по степени

сохранности силанта на жевательной поверхности зубов. Результаты осмотров заносили в амбулаторные карты детей, отчёты были представлены в организационно-методический кабинет Республиканской стоматологической поликлиники.

По методическим рекомендациям П.А. Леуса число покрытых герметиком зубов и состояние силанта оценивали по четырём признакам: полная сохранность герметика, полная и частичная потеря, нарушение краевого прилегания и развитие кариеса. Анализ комплекса признаков, характеризующих четыре степени сохранности герметика на жевательных поверхностях зубов у детей нескольких городов, проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (ANalysis Of VAriance) с определением р-значения и fкр (по Роналду Фишеру). Для исследования достоверности различий были соблюдены условия нормального распределения при сравнении несвязанных совокупностей количественных показателей, на которые оказал влияние фактор герметизации. Обработка статистических данных произведена с помощью пакета программ Microsoft Office, Excel 2017. Экономический анализ осуществлён методом математического моделирования. Расчёт среднегодовой экономической эффективности на один зуб, обработанный силантом, выполнен по формуле:

$$\Sigma_3 = \frac{[\Sigma_1 - (\Sigma_2 + \Sigma_3)] : 4}{N_r}$$

где экономическая эффективность (Σ_3) составляет разность затрат на условное лечение здоровых зубов (Σ_1) и затрат на реализацию проекта ($\Sigma_2 + \Sigma_3$), разделённая на 4 года и на количество всех запечатанных зубов (N_r).

Σ_1 — сохранённые (условные) затраты на лечение кариеса здоровых герметизированных зубов:

$$\Sigma_1 = N_3 \times T_{\text{л}},$$

где N_3 — число здоровых зубов; $T_{\text{л}}$ — тариф лечения среднего кариеса пломбой химического отверждения (цены 2020 г.).

Σ_2 — затраты на герметизацию фиссур всех зубов:

$$\Sigma_2 = N_r \times T_r,$$

где N_r — число зубов, покрытых герметиком; T_r — тариф герметизации (цены 2020 г.).

Σ_3 — затраты на лечение зубов с развитием кариеса:

$$\Sigma_3 = N_k \times T_{\text{л}},$$

где N_k — число зубов с развитием кариеса; $T_{\text{л}}$ — стоимость лечения среднего кариеса пломбой химического отверждения (цены 2020 г.).

Таблица 1. Сводные данные по результатам герметизации фиссур первых постоянных моляров у детей 7–8 лет шести городов РТ за 2007–2011 гг.

Город	Число детей	Количество зубов	Полная сохранность		Полная и частичная утеря		Нарушение прилегания		Развитие кариеса	
			%	количество зубов	%	количество зубов	%	количество зубов	%	количество зубов
Альметьевск	6716	13 432	82,7	11 108	8,9	1195	6,4	860	2	269
Зеленодольск	1584	3411	71	2422	23,5	801	0	0	5,5	188
Набережные Челны	9498	27 915	81,6	22 779	15,3	4271	2,4	670	0,7	195
Елабуга	1752	4176	65,5	2735	28,2	1178	3,3	138	3	125
Чистополь	4682	13 824	80,5	11 128	10,7	1480	6,8	940	2	276
Лениногорск	162	484	74,4	360	21,7	105	1,9	9	2	10
Итого	24 394	63 242	79,9	50 532	14,3	9030	4,1	2617	1,7	1063

Результаты. Сводные данные оценки сохранности герметика в городах Альметьевске, Зеленодольске, Набережных Челнах, Елабуге, Чистополе и Лениногорске представлены в табл. 1.

Дисперсионный анализ достоверности различий (ANOVA) при однофакторном влиянии герметизации и нормальном распределении несвязанных совокупностей количественных признаков, характеризующих четыре степени сохранности герметика на жевательных поверхностях зубов у детей нескольких городов, определил значимость различий [$p=0,0095$ ($<0,01$); $f_{кр} 3,09839$]. Клинико-экономическая эффективность (Σ_3) рассчитана по формуле:

$$\Sigma_3 = \frac{[\Sigma_1 - (\Sigma_2 + \Sigma_3)]:4}{N_r}$$

За 4 года проекта:

$$\Sigma_3 = \Sigma_1 - (\Sigma_2 + \Sigma_3) = 44\,602\,100 - 38\,600\,923 = 6\,001\,177 \text{ руб.}$$

В нашем исследовании с использованием для профилактики кариеса зубов фторсодержащего композитного материала UltraSeal XT у детей в возрасте 7–8 лет зарегистрирована полная сохранность герметика на 80% поверхностей зубов.

Средняя годовая эффективность фторгерметизации составляет: $6\,001\,177:4=1\,500\,294$ руб.

Средняя годовая экономическая эффективность на один зуб, обработанный силантом: $1\,500\,294:63\,242=23,7$ руб.

Сохранённые (условные) затраты на лечение кариеса здоровых герметизированных зубов:

$$\Sigma_1 = N_3 \times T_{л} = 50\,532 \times 882,65 = 44\,602\,070 \text{ руб.,}$$

где N_3 — число здоровых зубов; $T_{л}$ — тариф лечения среднего кариеса пломбой химического отверждения (цены 2020 г.).

Затраты на герметизацию фиссур всех зубов:

$$\Sigma_2 = N_r \times T_r = 63\,242 \times 594,9 = 37\,622\,666 \text{ руб.,}$$

где N_r — число зубов, покрытых герметиком; T_r — тариф герметизации (цены 2020 г.).

Затраты на лечение зубов с развитием кариеса:

$$\Sigma_3 = N_k \times T_{л} = 1063 \times 882,65 = 938\,257 \text{ руб.,}$$

где N_k — число зубов с развитием кариеса.

Обсуждение. У многих детей кариес зубов развивается в том возрасте, когда ребёнку необходимо поступление в организм определённого количества фторида. В зарубежном исследовании 2018 г. W.J. Yap и соавт. при оценке клинического эффекта герметизации фиссур, применяемой при лечении раннего кариеса эмали у детей, пришли к выводу, что по сравнению с обычным фиссурным герметиком использование фторсодержащих веществ (смолы) в качестве фиссурного герметика может улучшить сохранность герметика и эффективно предотвратить прогрессирование кариеса эмали [13].

Известно, что временные зубы необходимо герметизировать в случае выявления риска возникновения кариеса. В исследовании Н.В. Шаковец (2018) лечение зубов проведено 125 детям в возрасте от 12 до 36 мес с наличием кариеса временных зубов ($kпу > 0^1$) в трёх рандоми-

¹ кпу — количество кариозных, пломбированных и удалённых молочных зубов.

зированных группах. В группе, где проводили терапевтическую герметизацию временных моляров стеклоиономерным цементом, в течение 3 лет снизился риск прогрессирования кариеса в меловидных фиссурах в 3,6 раза, в пигментированных фиссурах — в 20 раз (отношение шансов 19,95) по сравнению с кальций-фосфат-содержащим гелем в течение 3 лет [14].

В недалёком прошлом кариес временных зубов у детей не вызывал беспокойства ни у специалистов, ни у родителей. Его рассматривали как проходящую проблему, не требующую реализации профилактических мероприятий, а иногда даже и лечения. В последние годы в литературе стали появляться работы, в которых сообщают об увеличении распространённости заболеваний зубов у детей младшего возраста. Л.П. Кисельниковой и соавт. (2019) проведено клинико-лабораторное обследование с применением герметизации фиссур 468 интактных первых и вторых временных моляров, находившихся на стадии прорезывания, у 61 ребёнка в возрасте от 11 мес до 4 лет. Выявлено, что через 12 мес применения стеклоиономерного цемента в качестве герметизации в прорезывавшихся временных молярах у детей раннего возраста риск возникновения кариеса фиссур снижается на 95,26%, созревание эмали в зубах, потерявших герметик, ускоряется на 33,54% [6].

Результаты последних исследований Т.Н. Тереховой и соавт. (2020), в которых принимали участие 253 ребёнка в возрасте 6–7 лет, показали, что разработанная схема профилактических мероприятий с герметизацией фиссур первых постоянных моляров имеет высокую противокариозную результативность. Исследование проводили в течение 24 мес, профилактика позволила предупредить развитие кариеса на окклюзионной поверхности в 100% случаев [5].

Существует немного экономических анализов стоматологических профилактических программ, что затрудняет оценку их экономической эффективности. Современные данные показывают, что количество экономических оценок в стоматологии растёт [15]. Результаты исследований 2014 г. свидетельствуют о преимуществе школьных профилактических программ с применением герметизации фиссур, особенно у детей из группы высокого риска, данные методы снижают затраты на лечение кариеса. Средняя годовая экономическая выгода на один пломбированный зуб составила 6,29 доллара [16].

Эффективность от профилактических стоматологических программ обычно возникает в течение длительного периода, это относится,

например, к мероприятиям по профилактике кариеса. По этой причине для оценки достижения положительного эффекта и принятия решения используют методы прогнозирования, учитывающие долгосрочные последствия. Однако такие модели всегда зависят от качества используемых данных [17].

В нашем исследовании дана клинико-экономическая оценка программ профилактики кариеса зубов по результатам 4-летнего проекта централизованной герметизации первых постоянных моляров детей шести городов РТ в возрасте 7–8 лет. В среднем у одного ребёнка герметизировано 2,6 зуба в связи с разными сроками прорезывания зубов. Установлена полная сохранность герметика в 80% случаев, развитие кариеса зарегистрировано на зубах сравнительно небольшого количества детей — 1,7%. К сохранённым здоровым мы отнесли зубы с полной и частичной утерей герметика, а также с нарушением его прилегания без развития кариеса. Их доля составляет 14,3 и 4,1%, соответственно. На результаты герметизации, связанные с развитием кариеса у небольшого количества детей, оказывают влияние погрешности проведения методики герметизации, большая статистическая выборка, длительные сроки проекта.

Минимальный экономический эффект от герметизации фиссур за 4 года реализации проекта среди детей 7–8 лет составляет 6 001 177 руб. Статистическая выборка организованных детей-школьников в возрасте 7–8 лет в данном исследовании составила 22,8% из 106 935 детей этого возраста в Республике Татарстан. Профилактическое направление в медицине законодательно признано во многих странах, в том числе и в России. Экономическая оценка социально-ориентированных программ стоматологической помощи поможет эффективно расставлять приоритеты в выборе профилактических мероприятий.

ВЫВОД

Реализация программы фторгерметизации фиссур первых постоянных моляров в возрасте 7–8 лет позволяет суммарно сохранить 98,3% здоровых зубов ($p < 0,01$; $f_{кр} 3,09839$) и уменьшить условно-сохранённые затраты за 4 года проекта от 6 001 177 руб., средняя годовая экономическая эффективность на один покрытый силантом зуб, составляет 23,7 руб.

Участие авторов. Н.И.Ш. — разработка, утверждение и организация мероприятий Программы профилактики на региональном Правительствен-

ном уровне, сбор и обработка материалов, написание текста; Р.Ш.Х. — анализ полученных данных; В.Н.О. — обзор литературы, написание текста.

Источник финансирования. Средства Территориального фонда ОМС по Республике Татарстан.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьев В.К. Об этиологии кариеса зубов. *Институт стоматол.* 2019; (1): 34–35. [Leontyev V.K. On etiology of dental caries. *Institut stomatologii.* 2019; (1): 34–35. (In Russ.)]
2. Леус П.А. Доказательная стоматология как основа программ профилактики кариеса зубов у детей. *Стоматол. детского возраста и профил.* 2008; 7 (2): 3–11. [Leus P.A. Evidence-based oral health dental science in prevention of dental caries in children population. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2008; 7 (2): 3–11. (In Russ.)]
3. Кузьмина Э.М. Современные подходы к профилактике кариеса зубов. *Dental Forum.* 2011; (2): 2–8. [Kouzmina E.M. Up-to-date approaches to dental caries prevention. *Dental Forum.* 2011; (2): 2–8. (In Russ.)]
4. Toumba K.J., Twetman S., Splieth C., Parnell C., van Loveren C., Lygidakis N.A. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document. *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* 2019; 20 (6): 507–516. DOI: 10.1007/s40368-019-00464-2.
5. Терехова Т.Н., Шаковец Н.В., Мельникова Е.И., Кленовская М.И., Наумович Д.Н., Чернявская Н.Д. Дифференцированный подход к профилактике кариеса зубов у детей с различной вероятностью его развития. *Стоматол. детского возраста и профил.* 2020; 20 (3): 211–215. [Terekhova T.N., Shakavets N.V., Melnikova E.I., Klenovskaya M.I., Naumovich D.N., Cherniauskaya N.D. A differentiated approach to the dental caries prevention in children with different levels of caries risk. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2020; 20 (3): 211–215. (In Russ.)] DOI: 10.33925/1683-3031-2020-20-3-211-215.
6. Кисельникова Л.П., Вэй Л., Шевченко М.А. Применение метода герметизации для регуляции процессов созревания эмали временных моляров у детей. *Клин. стоматол.* 2019; (4): 4–7. [Kiselnikova L.P., Wei L., Shevchenko M.A. Use of sealing methods to regulate the maturation processes of hard tissues in children's temporary molars. *Klinicheskaya stomatologiya.* 2019; (4): 4–7. (In Russ.)] DOI: 10.37988/1811-153X_2019_4_4.
7. Кердяшова А.А., Надейкина О.С., Тиунова И.Н. Принципы герметизации фиссур зубов у детей. *Инновации. Наука. Образование.* 2021; (29): 359–363. [Kerdyashova A.A., Nadeykina O.S., Tiunova I.N. Principles of sealing teeth fissures in children. *Innovatsii. Nauka. Obrazovanie.* 2021; (29): 359–363. (In Russ.)]
8. Ahovu-Saloranta A., Forss H., Walsh T., Hiiiri A., Nordblad A., Mäkelä M., Worthington H.V. Sealants for preventing dental decay in the permanent teeth. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2013; 3: CD001830. DOI: 10.1002/14651858.CD001830.pub4.
9. Aoun A., Darwiche F., Al Hayek S., Doumit J. The fluoride debate: the pros and cons of fluoridation. *Prev. Nutr. Food. Sci.* 2018; 23 (3): 171–180. DOI: 10.3746/pnf.2018.23.3.171.
10. Абдуазимова Л.А., Раджапова Ф.Р., Маматкулов Ш.А. Клиническое обоснование применения герметиков для профилактики кариеса постоянных зубов у детей. *Авиценна.* 2020; (60): 15–23. [Abduazimova L.A., Radzhapova F.R., Mamatkulov Sh.A. Clinical justification application of sealants for prevention of caries of constant teeth in children. *Avitsenna.* 2020; (60): 15–23. (In Russ.)]
11. Лучшева Л.Ф., Чернова О.Н., Рыбак О.Г. Обоснование применения фторидов для профилактики кариеса на территории Хабаровского края. Предварительные результаты. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2015; (2-1): 93. [Luchsheva L.F., Chernova O.N., Rybak O.G. Justification of use of fluorides for prevention of caries in the territory of Khabarovsk region. Preliminary results. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; (2-1): 93. (In Russ.)]
12. Леус П.А., Шевченко О.В. Обоснование долгосрочных измеримых целей достижения стоматологического здоровья в коммунальных программах профилактики стоматологических заболеваний. *Стоматол. детского возраста и профилактика.* 2013; 12 (2): 3–7. [Leus P.A., Shevchenko O.V. Substantiation of the long-term measurable goals for oral health in a community preventive program. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2013; 12 (2): 3–7. (In Russ.)]
13. Yan W.J., Zheng J.J., Chen X.X. Application of fluoride releasing flowable resin pit and fissure children with early enamel caries. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018; 50 (5): 911–914. PMID: 30337757.
14. Шаковец Н.В. Эффективность лечения кариозных поражений без образования полости у детей раннего возраста. *Соврем. стоматол.* 2018; (1): 47–51. [Shakavets N.V. Efficacy of treatment of noncavitated lesions in infants and toddlers. *Sovremennaya stomatologiya.* 2018; (1): 47–51. (In Russ.)]
15. Маслак Е.Е., Онищенко Л.Ф., Соболева С.Ю., Дмитриенко Д.С., Фурсик Д.И. Клинико-экономический анализ программ профилактики кариеса методом математического моделирования. *Стоматол. детского возраста и профил.* 2020; 20 (3): 205–209. [Maslak E.E., Onishchenko L.F., Soboleva S.Yu., Dmitrienko D.S., Fursik D.I. Clinical and economic analysis of caries prevention programs by mathematic modeling. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2020; 20 (3): 205–209. (In Russ.)] DOI: 10.33925/1683-3031-2020-20-3-205-209.
16. Griffin S.O., Naavaal S., Scherrer C., Patel M., Chattopadhyay S. Evaluation of school-based dental sealant programs: an updated community guide systematic economic review. *Am. J. Prev. Med.* 2017; 52 (3): 407–415. DOI: 10.1016/j.amepre.2016.10.004.
17. Леонтьев В.К., Авраимова О.Г., Малый А.Ю., Степанова Ю.С. О стратегии снижения заболеваемости кариесом зубов в России в условиях дефицита государственного финансирования стоматологии. *Институт стоматол.* 2018; (1): 13–15. [Leontyev V.K., Avraamova O.G., Malyi A.Ju., Stepanova Ju.S. On strategies of reducing the prevalence of dental caries in Russia under shortage of national financing in dentistry. *Institut stomatologii.* 2018; (1): 13–15. (In Russ.)]

Экфолиативный дерматит как осложнение лекарственной токсидермии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19

Елена Владимировна Файзуллина^{1*}, Ирина Мансуровна Хисматулина¹,
Расим Миндрахманович Абдрахманов¹, Вадим Валентинович Усманов²

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

²Заинская центральная районная больница, г. Заинск, Россия

Реферат

Представлено описание клинического случая экфолиативного дерматита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией. У пациентки со среднетяжёлым течением COVID-19 развилась генерализованная форма лекарственной токсидермии на фоне декомпенсации инсулинопотребного сахарного диабета, гипертонической болезни и ожирения. Лечение коронавирусной инфекции включало препараты, ассоциированные с частым развитием кожных аллергических реакций: цефалоспорины III поколения и гидроксихинолон. В данном клиническом примере у пациентки был универсальный характер экфолиативного дерматита при среднетяжёлом течении COVID-19. Так, генерализация лекарственной токсидермии произошла на фоне уменьшения размеров очагов вирусной пневмонии и сопровождалась повторным ухудшением общего состояния пациентки. Кожный процесс разрешился при коррекции сопутствующей патологии. Экфолиативный дерматит имел доброкачественное течение при применении системных глюкокортикоидов, терапии гипергликемии и нарушений системы гемостаза. При ведении подобных пациентов важен комплексный подход, предусматривающий как лечение основного заболевания, так и коррекцию сопутствующей патологии и возникающих осложнений, что актуально как для врачей-дерматовенерологов, так и для врачей-специалистов, занимающихся лечением COVID-19.

Ключевые слова: экфолиативный дерматит, лекарственная токсидермия, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Для цитирования: Файзуллина Е.В., Хисматулина И.М., Абдрахманов Р.М., Усманов В.В. Экфолиативный дерматит как осложнение лекарственной токсидермии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 551–556. DOI: 10.17816/KMJ2021-551.

Exfoliative dermatitis as a complication of drug eruption associated with COVID-19

E.V. Faizullina¹, I.M. Khismatulina¹, R.M. Abdrakhmanov¹, V.V. Usmanov²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Zainskaya Central District Hospital, Zainsk, Russia

Abstract

We report a clinical case of exfoliative dermatitis associated with a novel coronavirus disease. A patient with moderate COVID-19 and decompensation of insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension and obesity developed a generalized drug eruption. Treatment of coronavirus infection included drugs associated with the frequent development of skin allergic reactions: third-generation cephalosporin and hydroxychloroquine. In this clinical case, the patient had a generalized form of exfoliative dermatitis with moderate COVID-19. Thus, the generalization of drug eruption occurred with a decrease in the viral pneumonia foci area and was accompanied by repeated deterioration of general condition of the patient. Skin rashes resolved in the correction of concomitant pathology. Erythroderma has a benign course in hemostatic disorders and the use of systemic glucocorticosteroids, hyperglycemia therapy. For managing such patients, it is important to use an integrated approach, providing both the treatment of the underlying disease and the correction of comorbidity and complications. This is relevant for both dermatologist-venereologist and specialists involved in the treatment of COVID-19.

Keywords: exfoliative dermatitis, drug eruption, COVID-19.

For citation: Faizullina E.V., Khismatulina I.M., Abdrakhmanov R.M., Usmanov V.V. Exfoliative dermatitis as a complication of drug eruption associated with COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 551–556. DOI: 10.17816/KMJ2021-551.

Актуальность. Эксфолиативный дерматит представляет собой генерализованное поражение кожных покровов в форме яркой эритемы с выраженной инфильтрацией и шелушением. Общее состояние пациентов страдает: появляются симптомы общей интоксикации, озноб, лихорадка, увеличение лимфатических узлов. Заболевание этиологически неоднородно, чаще возникает на фоне предсуществующей кожной патологии (такой, как псориаз, атопический дерматит, лекарственная токсидермия, лимфо-пролиферативные заболевания, болезнь Девержи), но может и не иметь связи с какой либо причиной — до 20% случаев [1].

У 15% пациентов эксфолиативный дерматит возникает на фоне лекарственной гиперчувствительности. Среди препаратов, ассоциированных с развитием кожной сенсibilизации, в литературе упоминают β -лактамы антибиотиков, нестероидные противовоспалительные средства, гидроксихинолон.

В патогенезе заболевания играет роль иммуноопосредованное воспаление, приводящее путём взаимодействия провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии к эпидермальной пролиферации, ускорению клеточной динамики и избыточной потере кератиноцитов. Отличительная клиническая особенность эксфолиативного дерматита, связанного с лекарственной аллергией, — быстрая динамика кожного процесса, занимающая в среднем 2–6 нед [2].

В связи с широким распространением новой коронавирусной инфекции по всему миру появляются данные о дерматологических проявлениях, ассоциированных с COVID-19. Согласно современным представлениям, их подразделяют на семь групп: ангииты кожи, папуло-сквамозные поражения и розовый лишай, кореподобные сыпи и инфекционные эритемы, папуло-везикулёзные высыпания, токсидермии, крапивница, искусственные трофические поражения [3, 4].

Токсидермия при COVID-19 появляется вследствие сенсibilизации пациента к конкретному препарату в составе терапии основного заболевания. Входящие в схемы лечения новой коронавирусной инфекции препараты таких фармакологических групп, как β -лактамы антибиотиков, фторхинолоны, гидроксихинолон, противовирусные средства, часто становятся причиной лекарственной аллергии,

одним из тяжёлых проявлений которой бывает эксфолиативный дерматит.

Цель работы — описание клинического случая эксфолиативного дерматита, развившегося как осложнение токсидермии, связанной с лечением новой коронавирусной инфекции.

Пациентка Г.И.Ф., дата рождения 08.02.1981, поступила 10.02.2020 в Набережно-Челнинскую инфекционную больницу №32 с жалобами на повышение температуры тела до 38,5 °C, слабость, кашель, одышку при физической нагрузке. Общее состояние пациентки было средне-тяжёлым за счёт дыхательной недостаточности 1-й степени (сатурация крови кислородом 94%), кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Обращало на себя внимание значительное превышение индекса массы тела — 46,87 кг/м².

По результатам компьютерной томографии (КТ) грудной клетки выявлена картина двусторонней вирусной пневмонии, вероятность COVID-19 по данным КТ высокая — КТ 2 (50%).

В связи обнаруженной методом полимеразной цепной реакции рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV2 в материале мазка из полости носа и ротоглотки был поставлен диагноз: «U07.1. Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжёлая форма. Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность (ДН) 1-й степени. Ожирение 3-й степени».

В общем анализе крови при поступлении выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 52 мм/ч, при этом уровень эритроцитов, лейкоцитов (в том числе лимфоцитов) и тромбоцитов — в пределах референсных значений (табл. 1).

Биохимические показатели крови характеризовались повышением содержания аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена. Впервые выявлена гипергликемия (табл. 2, 3).

На фоне проводимой терапии (внутривенных инфузий цефтриаксона 2,0 г, дексаметазона 8 мг, инсулинотерапии, подкожных инъекций эноксипарина 0,8 мг, приёма внутрь азитромицина 500 мг в день, гидроксихинолона 200 мг 3 раза в день в течение 5 дней, амброксола 30 мг 3 раза в день, омега-3 20 мг 2 раза

Таблица 1. Динамика показателей общего анализа крови пациентки Г.И.Ф. 39 лет

Показатели	Дата					
	12.10	22.10	05.11	18.11	24.11	30.11
Гемоглобин, г/л	135	127	117	92	85	95
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,4	4,4	4,07	3,3	3,03	3,38
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	226	322	207	388	402	338
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,5	10,2	10,8	8,8	12,7	9,4
Палочкоядерные, %	2	—	11	17	18	4,1
Сегментоядерные, %	89	—	62	59	50,9	64,5
Лимфоциты, %	4	—	21	23	27,3	26,8
Моноциты, %	5	—	2	1	3,8	4,5
Эозинофилы, %	0	—	2	0	0	0,1
СОЭ, мм/ч	52	52	52	48	39	28

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Таблица 2. Динамика показателей биохимического анализа крови пациентки Г.И.Ф. 39 лет

Показатели	Дата					
	12.10	30.10	10.11	18.11	24.11	30.11
Билирубин общий, мкмоль/л	8,4	7,0	10,4	12	7,2	6,4
Аспартатаминотрансфераза, ед./л	63	16,1	38,8	17	11	14
Аланинаминотрансфераза, ед./л	52,9	32	13,4	12	13	24
Общий белок, г/л	69	69,5	62	53	48	57,9
Глюкоза, ммоль/л	31,7	20,9	9,6	29,4	27,2	11,6
Мочевина, ммоль/л	10,5	8,7	4,4	3,7	6,3	5,5
Креатинин, мкмоль/л	130,8	98	58	67	52	50
СРБ, мг/л	144	117	43	36	161,7	17,1

Примечание: СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3. Динамика показателей системы гемостаза пациентки Г.И.Ф. 39 лет

Показатели	Дата				
	12.10	02.11	18.11	24.11	02.12
Международное нормализованное отношение	1,24	0,88	—	0,96	0,91
Фибриноген, г/л	7,5	5,4	3,7	8,85	3,11
Протромбиновый индекс, %	80	103	102	105,9	118,2

в день) отмечено улучшение по основному заболеванию. У пациентки нормализовалась температура тела, увеличилась сатурация до 96%. Появилась положительная динамика воспалительных показателей крови: СОЭ уменьшилась до 48 мм/ч, уровень СРБ составил 36 г/л (см. табл. 1, 2). По данным КТ от 20.10.2020 зарегистрировано значительное уменьшение интенсивности и размеров очагов пневмонии до КТ1 (25%). В повторных мазках из полости носа и ротоглотки РНК SARS-CoV2 от

24.10.2020 и 27.10.2020 методом полимеразной цепной реакции не была обнаружена.

Однако через 12 дней от начала терапии коронавирусной инфекции (22.10.2020) появились высыпания на коже лица в виде ярко-розовой эритемы с нечёткими границами, умеренной отёчностью, незначительным шелушением. Пациентку беспокоили зуд и чувство покалывания. Назначенная терапия внутримышечными инъекциями хлоропирамина 1,0 мл и нанесением на очаги комбинированного



Рис. 1. Пациентка Г.И.Ф. Диагноз: «Эксфолиативный дерматит». Поражение кожи лица и шеи



Рис. 2. Пациентка Г.И.Ф. Диагноз: «Эксфолиативный дерматит». Поражение кожи ладоней



Рис. 3. Пациентка Г.И.Ф. Диагноз: «Эксфолиативный дерматит». Поражение кожи ног

крема, содержавшего топический глюкокортикоид, антибиотик и антимикотик, 2 раза в день была неэффективна. Патологический процесс в течение нескольких дней распространился на кожу шеи, туловища и конечностей.

Пациентка была госпитализирована 05.11.2020 в филиал ГАУЗ «Республиканского клинического кожно-венерологического диспансера» г. Набережные Челны с основным диагнозом: «Генерализованные высыпания на коже, вызванные лекарственными средствами и медикаментами».

Проведена терапия внутривенным введением преднизолона 90 мг с последующим снижением дозы в течение 12 дней и переходом на таблетированные формы, внутримышечными инъекциями кальция глюконата и хлоропирамина, нанесением на очаги топических глюкокортикоидов, однако кожный процесс сохранялся без положительной динамики. Кроме того, произошла декомпенсация сахарного диабета.

Пациентка 18.11.2020 была переведена в терапевтическое отделение Заинской центральной районной больницы. На момент перевода кожный процесс сохранял генерализованный характер, захватывал кожу волосистой части головы, лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, представляя собой обширные очаги гиперемии, инфильтрации с крупнопластинчатым шелушением. На коже живота — множественные пустулы, склонные к слиянию. Субъективно больная отмечала болезненность кожных покровов (рис. 1–3).

Пациентка осмотрена дерматологом 20.11.2020, был впервые поставлен диагноз: «Эксфолиативная эритродермия, осложнённая пиодермией». Назначено лечение: цефепим 2 г и топические глюкокортикоиды. В последующие дни (21–22 ноября 2020 г.) отмечено резкое ухудшение общего состояния, возобновились ознобы, температура тела повысилась до 39 °С.

Пациентка переведена в отделение пульмонологии Республиканской клинической больницы, где были зафиксированы следующие лабораторные изменения: повторный подъём содержания СРБ до 161,7 мг/л и фибриногена до 8,85 г/л, сохранение ускоренной СОЭ (39 мм/ч), лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, диспротеинемия (гипоальбуминемия и повышение количества α -глобулинов) (табл. 4, см. табл. 1–3).

В ходе обследования была исключена острая инфекционная и соматическая патология, в связи с чем стало ясно, что вновь возникшая фебрильная лихорадка (39 °С), воспалительные изменения крови связаны с генерализованным кожным процессом (эритродермией). Проведено лечение внутривенными инфузиями преднизолона в дозе 120 мг в течение 2 дней с последующим снижением дозы и переходом на таблетированные формы, внутримышечными инъекциями хлоропирамина 1,0 мл, инфузиями эноксапарина 1,2 мг, местно — топические глюкокортикоиды, крем Унны, салициловая кислота. Осуществлена коррекция сопутствующей патологии: инсулинотерапия, левофлоксацин, флуконазол, омепразол.

Таблица 4. Протеинограмма пациентки Г.И.Ф. 39 лет от 25.11.2020

Альбумины, %	α_1 -Глобулины, %	α_2 -Глобулины, %	β_1 -Глобулины, %	β_2 -Глобулины, %	γ -Глобулины, %
50,2	8,0	16,5	7,7	5,5	12,1



Рис. 4. Пациентка Г.И.Ф. Состояние после лечения. Кожа живота



Рис. 5. Пациентка Г.И.Ф. Состояние после лечения. Кожа лица и шеи



Рис. 6. Пациентка Г.И.Ф. Состояние после лечения. Кожа ладоней

За время пребывания в стационаре у пациентки обнаружены гипертоническая болезнь и анемия лёгкой степени, в связи с чем были назначены антагонист рецепторов ангиотензина II и пероральный препарат железа (III) гидроксида полимальтозата.

Пациентка выписана 04.12.2020 в удовлетворительном состоянии с заключительным диагнозом: «Экфолиативный дерматит. Интерстициальный лёгочный фиброз в исходе вирусного поражения лёгких. ДН0. Состояние после перенесённой новой коронавирусной инфекции. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, риск 2. Хроническая сердечная недостаточность 1, функциональный класс 2. Сахарный диабет 2-го типа, инсулинопотребный, субкомпенсированный. Целевой гликированный гемоглобин менее 7,5%. Ожирение 3-й степени экзогенно-конституционального генеза (индекс массы тела 46,87 кг/м²). Анемия лёгкой степени тяжести».

Через 1 мес после выписки проведено активное посещение пациентки на дому для контроля её состояния. Рекомендации, данные при выписке, включали коррекцию гипергликемии, в том числе подкожными инъекциями инсулина, приём пероральных антикоагулянтов, гипотензивные средства. Местная терапия включала применение увлажняющих, смягчающих средств ухода за кожей. Пациентка рекомендации соблюдала, переносимость лечения была хорошая. На момент осмотра находилась в удовлетворительном состоянии, зафиксировано полное разрешение эксфолиаций (рис. 4–6).

В рассмотренном клиническом случае патологический кожный процесс, начавшись как ковид-ассоциированная токсидермия, осложнился эксфолиативным дерматитом. У пациентки было генерализованное течение эритродермии на фоне среднетяжёлой вирусной пнев-

монии. Этиологическим фактором эксфолиативного дерматита предположительно стала сенсibilизация, вызванная одновременным приёмом нескольких групп медикаментов, ассоциированных с высокой частотой развития лекарственной аллергии (цефтриаксон, гидроксихинолон). Сопутствующий метаболический синдром (сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гипертоническая болезнь) был отягощающим фактором, способствовавшим переходу токсидермии в эксфолиативный дерматит.

Это предположение подтверждается тем, что кожный процесс не разрешался без коррекции гипергликемии и нарушений системы гемостаза. Отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей свидетельствовала об ухудшении течения эксфолиативного дерматита, а не инфекционного процесса в лёгких.

Улучшение состояния пациентки произошло после назначения комплексной противовоспалительной, гипогликемической и антитромботической терапии. Эксфолиативный дерматит имел доброкачественное течение, характеризовался относительно быстрым разрешением при применении системных глюкокортикоидов и коррекции сопутствующей патологии.

Заключение. Описание клинического случая эксфолиативного дерматита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, актуально как для врачей-дерматовенерологов, так и для врачей-специалистов, занимающихся лечением COVID-19. В клинической практике важно учитывать возможность развития тяжёлых форм лекарственной токсидермии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и сопутствующей соматической патологией. Тактика ведения подобных пациентов предусматривает комплексный подход в лечении основного заболевания и сопутствующей патологии, а также возникающих осложнений.

Участие авторов. Е.В.Ф. — концепция и дизайн исследования, написание текста; И.М.Х. — сбор и обработка материала, написание текста; Р.М.А. — анализ полученных данных, обзор литературы; В.В.У. — лечение, диагностические исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. *Дерматология. Атлас-справочник*. Пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл. М.: Практика. 1999; 1088 с. [Fitzpatrick T.B., Johnson R.A., Wolff K., Polano M., Syurmond D. *Color atlas and synopsis of clinical dermatology*. 3rd ed. McGraw-Hill. 1997; 880 p. Russ ed.: Fitzpatrick T.B., Johnson R.A., Wolff K. Polano M., Syurmond D. *Dermatologiya. Atlas-spravochnik*. Per. s angl. Mak-Grou-Khill. M.: Praktika. 1999; 1088 p. (In Russ.)]
2. Юсупова Л.А. Современное состояние проблемы

эксфолиативного дерматита. *Леч. врач.* 2019; (11): 6–8. [Yusupova L.A. Current state of the problem of exfoliative dermatitis. *Lechashchiy vrach.* 2019; (11): 6–8. (In Russ.)] DOI: 10.26295/OS.2019.43.24.001.

3. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 10 (08.02.2021). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19.pdf (дата обращения: 29.05.2021). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19.pdf (access date: 29.05.2021). (In Russ.)]

4. Олисова О.Ю., Снарская Е.С., Теплюк Н.П., Прокофьев А.А. Кожные проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией: клинические наблюдения. *Рос. ж. кожн. и венерич. бол.* 2020; 23 (2): 96–108. [Olisova O.Yu., Snarskaya E.S., Teplyuk N.P., Prokofiev A.A. Skin manifestations in patients with a new coronavirus infection: clinical cases. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2020; 23 (2): 96–108. (In Russ.)] DOI: 10.17816/dv41932.

Клинический случай возникновения особой юридической ответственности врача при совмещении специальностей

Валерий Александрович Спиридонов^{1,2}, Лилия Гафаровна Александрова^{1*},
Андрей Андреевич Анисимов^{1,3}, Раина Радиковна Латфуллина^{3,4},
Екатерина Владиславовна Кулакова¹

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

²Судебно-экспертный центр Следственного комитета Российской
Федерации, г. Москва, Россия;

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

⁴Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

Реферат

Разобран случай из судебной практики, связанный с неблагоприятным исходом оказания медицинской помощи врачом-педиатром. Одним из обстоятельств неблагоприятного исхода оказания медицинской помощи было совмещение врачом-педиатром специальности детского невролога, что, по мнению экспертов, способствовало неверной оценке тяжести состояния ребёнка и неверной оценке общемозговой симптоматики и неврологических нарушений, без должной дифференцировки. В результате диагностический поиск был проведён не в полном объёме, а заболевания, представлявшие более серьёзную опасность на тот момент, не были исключены. Определены объективные и субъективные аспекты юридической ответственности при совмещении нескольких специальностей. Дана медико-правовая и судебно-экспертная оценка конкретного неблагоприятного исхода врачебной практики. Делается вывод о том, что любое совмещение врачом иных специальностей не только возлагает на него дополнительные профессиональные обязанности, но вместе с тем создаёт дополнительные юридические риски в уголовном отношении, в частности, которые следует принимать во внимание каждому специалисту, взявшему на себя дополнительные обязательства.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, медицинская помощь, медицинское право, педиатрия, совмещение специальностей, риски.

Для цитирования: Спиридонов В.А., Александрова Л.Г., Анисимов А.А., Латфуллина Р.Р., Кулакова Е.В. Клинический случай возникновения особой юридической ответственности врача при совмещении специальностей. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 557–562. DOI: 10.17816/KMJ2021-557.

Clinical case of special legal liability which is the result of a doctor when combination of specialties

V.A. Spiridonov^{1,2}, L.G. Alexandrova¹, A.A. Anisimov^{1,3}, R.R. Latfullina^{3,4}, E.V. Kulakova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Forensic Expert Center of the Investigative Committee of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Kazan Federal University, Kazan, Russia;

⁴First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Abstract

We analyzed a forensic case related to an unfavorable outcome of medical care by a pediatrician. One of the reasons for the unfavorable outcome of medical care was the combination of pediatric and pediatric neurology specialties by the doctor, which, according to experts, contributed to an incorrect assessment of the severity of the child's condition and incorrect assessment of general cerebral symptoms and neurological disorders, without proper differentiation. As a result, the diagnostic was not fully provided, and more serious diseases at the time were not

excluded. We determined the objective and subjective aspects of liability for combination several specialties. A medical-legal and forensic assessment of a specific unfavorable outcome of medical practice is given. It is concluded that any combination of different specialties by a doctor not only requires additional professional duties but, at the same time, creates additional legal risks in term of criminal law, which should be taken into account by each specialist who has assumed additional obligations.

Keywords: forensic medical examination, medical care, medical law, pediatrics, combination of specialties, risks.

For citation: Spiridonov V.A., Alexandrova L.G., Anisimov A.A., Latfullina R.R., Kulakova E.V. Clinical case of special legal liability which is the result of a doctor when combination of specialties. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 557–562. DOI: 10.17816/KMJ2021-557.

В настоящее время в нашей стране в соответствии с приказом Минздрава России от 20.12.2012 №1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников» многие доктора совмещают трудовую деятельность как по основной, так и по дополнительной специальности [1]. Это, как правило, связано с рядом особенностей отечественной системы здравоохранения: низким уровнем заработной платы, объективным дефицитом кадров, в частности в медицинских организациях малонаселённых территорий, недостаточным количеством узкопрофильных специалистов и др. [2,3].

В этой статье мы приводим медико-юридический анализ случая из судебной практики и возникших правовых последствий при совмещении врачом нескольких специальностей.

Согласно статье 60.2 Трудового кодекса Российской Федерации под совмещением специальностей следует понимать выполнение работником у одного и того же работодателя наряду со своей основной работой, обусловленной трудовым договором, дополнительной работы по другой профессии (должности) или исполнение обязанностей временно отсутствующего работника без освобождения от своей основной работы [4]. К примеру, врач-пульмонолог дополнительно к основным обязанностям выполняет исследование функции внешнего дыхания, занимая по трудовому договору часть ставки врача функциональной диагностики. Как правило, в небольших районных больницах врачи и терапевтических, и хирургических специальностей имеют три-четыре сертификата, совмещая, например, должности врача-хирурга, врача-травматолога, врача-уролога, врача-эндоскописта и др. [5]. Не редкостью бывают такие специалисты и для более крупных медицинских организаций второго и третьего уровня [6].

Для осуществления подобной деятельности врач должен пройти процесс переквалификации, регламентированный приказом Минздрава России от 08.10.2015 №707н «Об

утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки “Здравоохранение и медицинские науки”», и получить соответствующие сертификаты [7]. Более того, 30.11.2020 Министерством здравоохранения России были анонсированы изменения вышеупомянутых квалификационных требований, которые расширяют возможности профессиональной переподготовки, позволяя засчитывать накопленные в системе непрерывного медицинского образования баллы по нескольким смежным специальностям одновременно. Проект изменений действующего документа в настоящее время вынесен на обсуждение [8].

Сам факт либерализации процесса переквалификации медицинских работников свидетельствует о том, что совмещение специальностей в медицине имеет насущный характер и будет активно применяться в отечественной системе здравоохранения. Вместе с тем профессия врача характеризуется высоким уровнем психоэмоционального напряжения, требует постоянной сосредоточенности и внимания, а дополнительная нагрузка в виде совмещения может оказать дополнительное негативное влияние на производительность труда и качество выполняемых профессиональных обязанностей, значительно повысив юридические риски [9, 10]. В этом отношении, независимо от занимаемой должности, медицинские работники несут юридическую ответственность с момента вступления трудового договора в силу [11].

Для того чтобы совмещать несколько специальностей, врач должен пройти программу профессиональной переподготовки.

При этом врач зачастую обретает более узкий уровень теоретических знаний и практических навыков, нежели при прохождении ординатуры по этой же специальности.

Для иллюстрации подобных юридических рисков приведём пример из судебной практики по факту неблагоприятного исхода ввиду оказания медицинской помощи врачом, совме-

щавшим специальности. Уголовное дело было возбуждено в отношении врача А. по части 2 статьи 109 Уголовного кодекса Российской Федерации по факту летального исхода у ребёнка при оказании медицинской помощи в центральной районной больнице (ЦРБ).

Врач А. имела высшее медицинское образование по специальности «педиатрия», диплом об окончании интернатуры по специальности «педиатрия», квалификацию «врач-педиатр», дипломы о профессиональной переподготовке и сертификаты специалиста по специальностям «детская неврология» и «неонатология», а также подтверждённую высшую квалификационную категорию и стаж непрерывной работы по специальности 24 года на момент произошедших событий. В соответствии с трудовым договором и дополнительным соглашением к нему врач А. должна была оказывать медицинскую помощь в качестве врача-педиатра, неонатолога и врача-невролога (детский приём). Ввиду объективно вынужденного характера совместительства по трём специальностям в условиях дефицита кадров в малых населённых пунктах врач А. также выполняла обязанности заведующей детским отделением.

Ребёнок 5 мес поступил в приёмно-диагностическое отделение ЦРБ с жалобами на вялость и двукратную рвоту после посещения бани. Пациент был осмотрен дежурным педиатром — врачом Б. В ходе осмотра выявлены пульсация и выбухание большого родничка, после чего ребёнку была назначена инфузионная терапия.

Через 2 ч после поступления в отделение была вызвана врач А., находившаяся на дежурстве на дому в ожидании вызова на работу. Приехав через 2 ч после вызова, врач А. провела осмотр ребёнка, выставила диагноз «Перинатальное поражение центральной нервной системы, поздний восстановительный период, синдром угнетения, миотонический синдром, астено-невротический синдром», назначила лечение и покинула здание ЦРБ.

Через 5 ч ребёнок в тяжёлом состоянии при отрицательной динамике был переведён в отделение анестезиологии и реанимации с подозрением на внутрижелудочковое кровоизлияние. Состояние ребёнка продолжало ухудшаться, в связи с чем через 1 ч после пребывания пациента в отделении было принято решение о его переводе на искусственную вентиляцию лёгких. Остановка сердечной деятельности была зафиксирована через 45 мин после подключения к аппарату для искусственной вентиляции лёгких, а через 30 мин констатирована биологическая смерть ребёнка.

Добавим, что врач Б., дежуривший в момент поступления ребёнка в ЦРБ, выполнял обязанности врача-педиатра и врача-патологоанатома. Это обстоятельство стало причиной, по которой родители отказались от вскрытия в ЦРБ, аргументировав это тем, что врач Б. в данной ситуации является заинтересованным лицом. В итоге труп ребёнка исследовал судебно-медицинский эксперт на базе ЦРБ в присутствии патологоанатома областного патологоанатомического бюро, без участия сотрудников ЦРБ.

Согласно материалам дела, ребёнок родился от матери, беременность которой сопровождалась внутриутробной гипоксией плода, способствовавшей развитию перинатального поражения центральной нервной системы. В 3 мес ребёнок был поставлен на учёт с указанным диагнозом у врача А. Таким образом, лечение этого ребёнка врачом А. осуществлялось в течение всего периода курации перинатального поражения центральной нервной системы. Следует отметить, что за несколько дней до вышеописанного случая ребёнок был на плановом приёме у врача А., где родителям настоятельно было рекомендовано отказаться от посещения бани ребёнком. Однако родители не отнеслись к данному врачебному указанию серьёзно.

Родители умершего ребёнка обратились в прокуратуру, после чего было возбуждено уголовное дело по части 2 статьи 109 Уголовного кодекса РФ «Причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей» по факту летального исхода у ребёнка при оказании медицинской помощи врачом А. [12].

В ходе предварительного следствия было проведено три комиссионных судебно-медицинских экспертизы (КСМЭ). При этом были выявлены дефекты оказания медицинской помощи, которые имели существенные различия в каждой из экспертиз, что традиционно повлияло на формирование у экспертов позиции в отношении установления причинной связи с неблагоприятным исходом [13].

Согласно заключению КСМЭ №1, среди выявленных дефектов отмечено, что обследование ребёнка ограничилось лишь проведением общего и биохимического анализа крови, рентгенографии органов грудной полости в прямой проекции. При этом не проведены люмбальная пункция (для исключения менингита и внутрижелудочкового кровоизлияния), посев рвотных масс (для выявления возможного возбудителя заболевания). Медикаментозное лечение было

назначено и проведено не в полном объёме: не назначена и не проведена противовирусная терапия, на фоне нарастающего отёка головного мозга не была продолжена противоотёчная терапия. Установлено, что причиной смерти ребёнка стала генерализованная вирусно-бактериальная инфекция неустановленной этиологии, осложнённая отёком головного мозга с вклиниванием в большое затылочное отверстие. Кроме того, установлено, что недостатки диагностики и лечения в прямой причинной связи со смертью ребёнка не состоят.

В заключении КСМЭ №2 экспертной комиссией были установлены недостатки в оказании медицинской помощи на этапе диагностики: в биохимическом анализе крови не исследованы печёночные ферменты, не назначена коагулограмма. Также было указано на отсутствие люмбальной пункции и посева рвотных масс. Кроме того, выявлены микроскопические признаки фиброза подслизистого слоя в стенке тонкой кишки. Это указывает на то, что патологический процесс протекал не менее 6 мес, что в свою очередь не исключает возможности внутриутробного заражения цитомегаловирусной инфекцией.

Установлено, что причиной смерти ребёнка мог стать атипичный синдром Рея. Экспертная комиссия также пришла к выводу, что перечисленные недостатки в прямой причинно-следственной связи с наступившей смертью ребёнка не состоят.

По результатам повторной КСМЭ №3 причиной смерти ребёнка стала острая генерализованная вирусно-бактериальная инфекция (неустановленной этиологии) с преимущественным поражением дыхательных путей, кишечника и головного мозга, осложнившаяся острой дыхательной недостаточностью, полиорганной недостаточностью (поражением печени, почек, сердца), отёком лёгких, отёком головного мозга с вклиниванием его в большое затылочное отверстие.

Комиссией экспертов выявлены следующие дефекты:

- не установлен верный диагноз;
- не проведена своевременная транспортировка ребёнка в стационар более высокого уровня;
- не проведены консультации детским инфекционистом и оториноларингологом;
- не проведено исследование на вирусы респираторных инфекций, вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус;
- не было бактериологического исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки

на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы;

- нет бактериологического исследования кала;
- исследованы не все необходимые показатели биохимического анализа крови, в частности ферменты печени;
- не назначена противовирусная и иммуностимулирующая терапия.

Таким образом, неполное проведение необходимых лабораторных исследований, которые могли бы подтвердить или опровергнуть мнение о заболевании, не позволило провести полноценный дифференциально-диагностический поиск и установить верный диагноз. Обследование в условиях ЦРБ не представлялось возможным ввиду отсутствия диагностических мощностей, что требовало неотложной эвакуации ребёнка в стационар более высокого уровня, обладающего детским нейрохирургическим отделением, детским реанимационным отделением, компьютерным томографом. Однако, несмотря на просьбу родителей, обращённую к врачу А., такое решение не было принято.

Дефекты, допущенные при оказании медицинской помощи ребёнку, не препятствовали течению инфекционного процесса, тем самым способствуя прогрессированию заболевания и наступлению смерти, но не были самостоятельной причиной её наступления. Так, комиссия экспертов пришла к выводу, что между допущенными дефектами медицинской помощи ребёнку в ЦРБ и наступлением его смерти есть причинно-следственная связь, которая, однако, имеет не прямой (косвенный) характер.

Учитывая, что между заключениями проведённых КСМЭ есть противоречия, касающиеся причины наступления смерти ребёнка, в основу приговора суда легло заключение КСМЭ №3, так как оно содержит наиболее полные ответы на поставленные вопросы.

Суд признал врача А. виновной в совершении преступления, предусмотренного частью 2 статьи 109 Уголовного кодекса РФ, и назначил ей наказание в виде ограничения свободы сроком на 2 года с возложением обязанности не выезжать за пределы муниципального образования без согласия специализированного органа, а также с лишением права заниматься медицинской деятельностью сроком на 2 года. При этом на основании пункта 3 части 1 статьи 24 Уголовно-процессуального кодекса РФ обвиняемая была освобождена от назначенного наказания в связи с истечением сроков давности уголовного преследования.

Согласно приговору суда, врач А. имела соответствующее образование, следовательно, должна была обладать необходимым объёмом знаний и уровнем профессиональной подготовки по каждой из специальностей, по которой осуществляла трудовую деятельность.

По мнению суда, в нарушение положений должностных инструкций и стандартов оказания медицинской помощи врач А. «неправильно установила диагноз ребёнку, недооценила тяжесть состояния, своевременно не приняла решение о переводе ребёнка в отделение реанимации и интенсивной терапии, о неотложной эвакуации в стационар более высокого уровня, соответственно не оказала ребёнку должным образом квалифицированную медицинскую помощь, что повлекло наступление его смерти по неосторожности».

Вышеуказанный пример наглядно показывает необходимость строго соблюдения медицинскими работниками всех должностных инструкций и трудовых обязанностей. Несмотря на полученный объём знаний и компетенций, совмещение нескольких специальностей не всегда позволяет провести полноценную дифференциальную диагностику должным образом и обеспечить качественную медицинскую помощь пациенту. При этом отсутствие альтернативного мнения коллег о развивающейся клинической картине заболевания может привести к последующей неверной трактовке клиничко-лабораторных показателей и неправильной оценке проведённых лабораторных исследований.

По мнению авторов, причиной неблагоприятного исхода в данном конкретном случае стали дефекты оказания медицинской помощи, обусловленные отсутствием насторожённости и консультативного мнения ввиду совмещения медицинским работником нескольких специальностей. При этом, как мы видим из примера, даже наличие в деле факта несоблюдения пациентами прямых назначений врача (запрет на посещение бани) и отсутствие прямого характера причинно-следственной связи между дефектами и неблагоприятным исходом трактуются правоприменителем против медицинского работника.

ВЫВОД

Совмещение специальностей не только возлагает на медицинского работника дополнительные профессиональные обязанности, но и вместе с тем создаёт дополнительные юридические, в частности уголовные, риски, которые следует принимать во внимание каждому врачу, взяв-

шему на себя обязательства по дополнительным специальностям.

Участие авторов. В.А.С., Л.Г.А., А.А.А., Р.Р.Л. и Е.В.К. проводили исследования, отвечали за сбор и анализ результатов; В.А.С. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников». <http://base.garant.ru/70344038/> (дата обращения: 17.01.2021). [Order of the Ministry of Health of Russia dated 20.12.2012 No. 1183n "On approval of the nomenclature of positions of medical workers and pharmaceutical workers". <http://base.garant.ru/70344038/> (access date: 17.01.2021). (In Russ.)]
2. Зудин А.Б. Проблемы кадрового обеспечения как современная тенденция в развитии национальных систем здравоохранения. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед.* 2017; 25 (3): 172–174. [Zudin A.B. The problems of personnel support as an actual tendency in development of national health systems. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.* 2017; 25 (3): 172–174. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-866X-2017-25-3-172-174.
3. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России: 2018–2024 гг. Что надо делать? *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2018; (1): 9–16. [Ulumbekova G.E. Healthcare of Russia: 2018–2024. What to do? *Healthcare management: news, views, education. Bulletin of VSHOUZ.* 2018; (1): 9–16. (In Russ.)]
4. *Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 №197-ФЗ* (ред. от 29.12.2020). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683/ (дата обращения: 17.01.2021). [*Labor Code of the Russian Federation from 30.12.2001 No. 197-FZ* (with the Amendments and Additions of 29.12.2020). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34683/ (access date: 17.01.2021). (In Russ.)]
5. Романов С.В., Абаева О.П., Хазов М.В. Современные проблемы нормативно-правового регулирования труда медицинских работников по совместительству. *Мед. право.* 2017; (1): 46–49. [Romanov S.V., Abaeva O.P., Khazov M.V. Current issues of statutory regulation of multiple employment of medical workers. *Meditsinskoe pravo.* 2017; (1): 46–49. (In Russ.)]
6. Хазов М.В., Романов С.В., Абаева О.П., Мургина М.М. Мотивация врачебного персонала многопрофильной больницы к работе сверх нормативов одной ставки. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед.* 2015; (2): 35–37. [Khazov M.V., Romanov S.V., Abaeva O.P., Murigina M.M. The motivation of medical personnel of multifield hospital to working over standards of one position. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.* 2015; (2): 35–37. (In Russ.)]
7. Приказ Минздрава России от 08.10.2015 №707н «Об утверждении квалификационных требований

к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки “Здравоохранение и медицинские науки”». <http://base.garant.ru/71231064/> (дата обращения: 17.01.2021). [Order of the Ministry of Health of Russia dated 08.10.2015 No. 707n “On approval of Qualification Requirements for Medical and Pharmaceutical Workers with Higher Education in the Field of Training “Healthcare and Medical Sciences””. <http://base.garant.ru/71231064/> (access date: 17.01.2021). (In Russ.)]

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.09.2020 №940н «О внесении изменений в квалификационные требования к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки “Здравоохранение и медицинские науки”». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74610258/> (дата обращения: 17.01.2021). [The order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 04.09.2020 No. 940n “About modification of Qualification requirements to health and pharmaceutical workers with the higher education on a direction of training “Health care and medical sciences””. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74610258/> (access date: 17.01.2021). (In Russ.)]

9. Петросян А.А., Данилов А.Н., Елисеев Ю.Ю. Влияние уровня трудового совместительства на качество жизни сельских врачей различных специальностей. *Здоровье населения и среда обитания*. 2017; (9): 45–47. [Petrosyan A.A., Danilov A.N., Eliseyev Yu.Yu. Influ-

ence of level of labour office on the quality of life in rural doctors of different specialties. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2017; (9): 45–47. (In Russ.)]

10. Петров А.Я. Совмещение профессий и совместительство: трудовая правовая аспекты. *Актуал. пробл. рос. права*. 2015; (3): 190–194. [Petrov A.Ya. Dual jobholding and secondary employment: labor law aspect. *Aktual'nye problemy rossiyskogo prava*. 2015; (3): 190–194. (In Russ.)]

11. Черкашина М.И. Особенности правового регулирования труда медицинских работников. *Вопр. рос. юстиции*. 2020; (7): 402–432. [Cherkashina M.I. Features of legal regulation of labor of medical workers. *Voprosy rossiyskoy yustitsii*. 2020; (7): 402–432. (In Russ.)]

12. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 №63-ФЗ (ред. от 27.10.2020). <http://base.garant.ru/10108000/> (дата обращения: 17.01.2021). [Criminal Code of the Russian Federation from 13.06.1996 No. 63-ФЗ (with Amendments and Additions of 27.10.2020). <http://base.garant.ru/10108000/> (access date: 17.01.2021). (In Russ.)]

13. Радов В.В. Конфигурация причинной связи при бездействии обязанного лица. *Вестн. Кемеровского гос. ун-та. Серия: Гуманитарные и общественные науки*. 2020; 4 (3): 278–286. [Radov V.V. Chain of causation: omission committed by the obligor. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Gumanitarnye i obshchestvennye nauki*. 2020; 4 (3): 278–286. (In Russ.)] DOI: 10.21603/2542-1840-2020-4-3-278-286.

Оценка эффективности методов трансуретральной электрорезекции в лечении немышечно-инвазивных форм (Ta–T1) новообразований мочевого пузыря

Алексей Юрьевич Зубков, Ильяс Рустамович Нуриев*,
Марина Эдуардовна Ситдыкова

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Оценка результатов лечения немышечно-инвазивных новообразований мочевого пузыря с применением трансуретральной резекции изолированно, в сочетании с электровапоризацией и в сочетании с предварительной фульгурацией опухоли с целью повышения эффективности лечения.

Методы. Проведён анализ результатов лечения 81 пациента с немышечно-инвазивными новообразованиями (Ta–T1N0M0) мочевого пузыря в урологической клинике Казанского государственного медицинского университета за период 2000–2016 гг. Средний возраст составил $63 \pm 10,8$ года. Пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 28 пациентов, которым была выполнена трансуретральная резекция в качестве монотерапии, во вторую — 26 пациентов, которым была выполнена трансуретральная резекция в сочетании с электровапоризацией, в третьей группе 27 пациентам была выполнена трансуретральная резекция с предварительной фульгурацией опухоли.

Результаты. В группе пациентов, которым провели изолированную трансуретральную резекцию, рецидивы вне зоны резекции возникли у 8 (28,57%) пациентов, рецидивы в зоне резекции выявлены у 6 (21,43%) больных, в 3 (10,71%) случаях диагностировано прогрессирование опухолевого процесса. В группе, где трансуретральная резекция сочеталась с вапоризацией, рецидивы вне зоны резекции диагностированы у 6 (23,08%) пациентов, рецидивы в зоне резекции выявлены у 4 (15,38%) случаях, а прогрессирование онкологического процесса зарегистрировано у 2 (7,69%) больных. В группе пациентов, которым трансуретральную резекцию выполняли с предварительной фульгурацией опухоли, рецидивы вне зоны резекции диагностированы у 4 (14,81%) пациентов, в зоне резекции — у 6 (22,22%) больных, прогрессирование — в 2 (7,41%) случаях.

Вывод. Трансуретральная резекция в монорежиме — нерадикальный метод лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря; трансуретральная резекция с вапоризацией незначительно повышает радикальность лечения; трансуретральная резекция с предварительной фульгурацией снижает частоту рецидивов, обеспечивая профилактику имплантационного рецидива.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция.

Для цитирования: Зубков А.Ю., Нуриев И.Р., Ситдыкова М.Э. Оценка эффективности методов трансуретральной электрорезекции в лечении немышечно-инвазивных форм (Ta–T1) новообразований мочевого пузыря. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 563–569. DOI: 10.17816/KMJ2021-563.

Evaluation of the effectiveness of methods of transurethral electroresection of bladder cancer

A.Y. Zubkov, I.R. Nuriev, M.E. Sitdykova
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the treatment outcomes of patients with non-muscle invasive bladder cancer by using transurethral resection alone, transurethral resection combined with electrovaporization and transurethral resection with preliminary tumor fulguration.

Methods. The analysis of the treatment outcomes of 81 patients with non-muscle invasive bladder cancer

(Ta–T1N0M0) in the urological clinic of Kazan State Medical University between the period 2000 and 2016 was carried out. The mean age was 63 ± 10.8 years. The patients were divided into 3 groups. The first group included 28 patients who underwent transurethral resection as monotherapy, the second group — 26 patients underwent transurethral resection combined with electrovaporization, and the third group — 27 patients underwent transurethral resection with preliminary tumor fulguration.

Results. In the group of patients who underwent transurethral resection only, recurrences outside the resection zone occurred in 8 (28.57%) patients, recurrences in the resection zone were detected in 6 (21.43%) patients, and tumor progression was diagnosed in 3 (10.71%) patients. In the group of patients who underwent transurethral resection combined with vaporization, recurrences outside the resection zone were diagnosed in 6 (23.08%) patients, recurrences in the resection zone were detected in 4 (15.38%) cases, and tumor progression was detected in 2 (7.69%) patients. In the group of patients who underwent transurethral resection with preliminary tumor fulguration, recurrences outside the resection zone were diagnosed in 4 (14.81%) patients, in the resection zone — in 6 (22.22%) patients, tumor progression in 2 (7.41%) cases.

Conclusion. Transurethral resection alone is not a radical treatment of non-muscle-invasive bladder cancer; transurethral resection combined with vaporization slightly increases the radicality of treatment; transurethral resection with preliminary fulguration reduces the recurrence rate, ensuring the prevention of implant recurrence.

Keywords: bladder cancer, NMIBC, transurethral resection, TUR.

For citation: Zubkov A.Y., Nuriev I.R., Sitdykova M.E. Evaluation of the effectiveness of methods of transurethral electroresection of bladder cancer. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 563–569. DOI: 10.17816/KMJ2021-563.

Актуальность. Основным методом лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИ РМП) служит трансуретральная резекция (ТУР). ТУР имеет как лечебную, так и важную диагностическую ценность: с помощью неё оценивают морфологическую форму новообразования и степень инвазии в мышечный слой. Основные недостатки данной методики — высокая частота рецидивов, раздражение запирательного нерва и как следствие неконтролируемая перфорация стенки мочевого пузыря, а при локализации опухоли в труднодоступных местах и большом объёме экзофитной части могут возникать трудности с гемостазом [1–3].

С целью повышения радикальности лечения НМИ РМП и снижения количества осложнений в клиническую практику внедрены такие методы электрохирургии, как трансуретральная электровапоризация (ТУЭВ), фульгурация и использование биполярной ТУР.

Применение вапоризации в монорежиме возможно, если было выполнено морфологическое исследование до операции, так как в ходе операции получить материал для гистологического исследования не представляется возможным [4, 5]. По этой причине наиболее часто вапоризации предшествует стандартная ТУР. По данным ряда исследований, данная комбинация позволяет как повысить радикальность лечения РМП, так и снизить частоту осложнений [6–9].

Фульгурацию можно использовать, по мнению некоторых авторов [10–13], в качестве монолечения у пациентов с небольшими образованиями. Сочетание фульгурации и ТУР

применяют с целью профилактики имплантационного рецидива.

Биполярная ТУР расширяет возможности и позволяет оперировать пациентов, которым противопоказана монополярная ТУР. Кроме того, преимущество данной методики — отсутствие раздражения запирательного нерва [14, 15].

Цель исследования — повышение эффективности лечения пациентов с НМИ РМП. Задача исследования — оценить результаты лечения НМИ новообразований мочевого пузыря с помощью ТУР, ТУР в сочетании с ТУЭВ (ТУР+ТУЭВ) и ТУР предварительной фульгурацией опухоли (ТУР+Ф).

Материал и методы исследования. Проведён анализ результатов лечения 81 пациента (54 мужчин и 27 женщин) с НМИ стадией РМП в урологической клинике Казанского государственного медицинского университета. Средний возраст составил $63 \pm 10,8$ года, время наблюдения — 5 лет.

Пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 28 пациентов, которым была выполнена ТУР в качестве монотерапии, во вторую — 26 пациентов, которым была выполнена ТУР+ТУЭВ, в третьей группе 27 пациентам была проведена ТУР+Ф опухоли. Распределение групп по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Исследование носило ретроспективный характер. Критерием включения было наличие диагноза новообразования НМИ формы (Ta–T1). Наличие инвазии в детрузор, поражения регионарных лимфатических узлов и отдалённых метастазов — критерии исключения.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Группы	Количество пациентов	Мужчины	Женщины	Средний возраст, годы
ТУР	28	20	8	61,75±14,41
ТУР+ТУЭВ	26	14	12	63,73±7,78
P ₁₋₂	—	0,81	0,91	0,61
ТУР+Ф	27	20	7	63,48±10,09
P ₁₋₃	—	0,22	0,22	0,67

Примечание: ТУР — трансуретральная резекция; ТУЭВ — трансуретральная электровапоризация; Ф — фульгурация.

Таблица 2. Локализация немышечно-инвазивных (Ta–T1) форм новообразований мочевого пузыря

Операция	Шейка и треугольник Льюто		Боковые стенки		Задняя стенка		Множественное поражение	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ТУР	8	28,57	11	39,29	6	21,43	3	10,71
ТУР+ТУЭВ	6	23,08	10	34,46	5	19,23	5	19,23
P ₁₋₂	0,45		0,06		0,20		0,86	
ТУР+Ф	5	18,52	10	37,04	7	25,93	5	18,52
P ₁₋₃	0,87		0,17		0,39		0,81	

Примечание: ТУР — трансуретральная резекция; ТУЭВ — трансуретральная электровапоризация; Ф — фульгурация.

Таблица 3. Морфологическая характеристика немышечно-инвазивных (Ta–T1) опухолей

Операция	G1		G2		G3		Доброкачественная опухоль	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ТУР	7	25	7	25	8	28,57	6	21,43
ТУР+ТУЭВ	6	21,43	8	30,77	7	26,92	5	19,23
P ₁₋₂	0,16		0,46		0,13		0,20	
ТУР+Ф	8	29,63	6	22,22	6	22,22	7	25,93
P ₁₋₃	0,57		0,24		0,53		0,39	

Примечание: ТУР — трансуретральная резекция; ТУЭВ — трансуретральная электровапоризация; Ф — фульгурация.

Для оценки эффективности каждой из модификаций трансуретральной электрорезекции в исследуемые группы включали пациентов, которым дополнительные противорецидивные мероприятия (интраоперационный фотодинамический или трансуретральный ультразвуковой контроль, внутривезикулярную химио- или БЦЖ-терапию¹) не проводили. Данные по локализации новообразований и степени их морфологической дифференцировки в каждой из групп представлены в табл. 2 и 3.

ТУР выполняли по классической методике, в режиме резекции — 140–200 Вт, коагуляции — 60–100 Вт. Вапоризацию проводили в режиме 200–300 Вт, 25–400 кГц.

В ходе диспансерного наблюдения всем па-

циентам выполняли стандартные клиничко-лабораторные исследования (цитологию мочи, ВТА-stat test — от англ. bladder tumour antigen), трансабдоминальное ультразвуковое исследование мочевых путей, рестадирующую (second-look) цистоскопию через 6 нед, а затем каждые 3 мес в течение 1-го года, со 2-го по 4-й год — 1 раз в 6 мес, в последующем — 1 раз в год регулярно или до выявления рецидива.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 и Microsoft Excel 2003. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера. Различия выживаемости в группах определяли с помощью логарифмического рангового теста. Достоверность различий между количественными показателями в группах вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределённых величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни.

¹ БЦЖ-терапия — использование в лечебных целях вакцины Кальметта–Герена, иммуностимулирующий эффект которой нашёл применение в современной онкотерапии.

Таблица 4. Результаты трансуретральной резекции в различных модификациях при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (Ta–T1)

Операция	Рецидив вне зоны резекции, %	Рецидив в зоне резекции, %	Прогрессирование, %	Общее количество рецидивов, %	Средний безрецидивный период, мес
ТУР	28,57	21,43	10,71	60,71	31,9±26,03
ТУР+ТУЭВ	23,08	15,38	7,69	46,15	40,27±24,24
P ₁₋₂	0,60	0,53	0,72	0,29	0,81
ТУР+Ф	14,81	22,22	7,41	44,44	40,44±23,79
P ₁₋₃	0,05	0,48	0,69	0,19	0,80

Примечание: ТУР — трансуретральная резекция; ТУЭВ — трансуретральная электровапоризация; Ф — фульгурация.

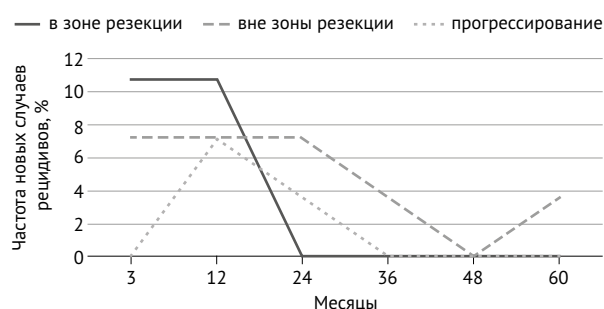
Анализ осложнений и степень их тяжести оценивали согласно классификации Clavien–Dindo.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов моно-ТУР рецидивы вне зоны резекции возникли у 8 (28,57%) пациентов, рецидивы в зоне резекции выявлены в 6 (21,43%) случаях наблюдения (табл. 4). Данный факт свидетельствует о недостаточной радикальности метода. У 3 (10,71%) пациентов диагностировано прогрессирование опухолевого процесса в мышечно-инвазивную форму. Общее количество рецидивов у пациентов с НМИ РМП после монополярной ТУР за 5-летний срок наблюдения составило 17 (60,71%) случаев, а средний безрецидивный период в данной группе был 31,9 мес.

Проведён анализ сроков возникновения рецидивов в зависимости от локализации, а также их характера — в зоне и вне зоны резекции, прогрессирование опухоли в мышечно-инвазивную форму (рис. 1).

Установлено, что рецидивы в зоне резекции развивались в основном на ранних сроках после операции. Их максимальная частота диагностирована в течение 1-го года после операции, в дальнейшем рецидивы не возникали. Прогрессирование в мышечно-инвазивную форму происходило в первые 2 года после операции. Рецидивы вне зоны резекции возникали приблизительно с одинаковой частотой на протяжении первых 3 лет после операции. Данный вид рецидива не зарегистрирован на 4-м году, был установлен 1 случай к концу 5-го года наблюдения после монополярной ТУР.

При монополярной ТУР из 28 пациентов осложнения выявлены у 5 (17,86%) больных (табл. 5). Причиной кровотечения, возникшего в ближайшем послеоперационном периоде у 3 (13,63%) пациентов, был недостаточно эффективный интраоперационный гемостаз. Данное осложнение в 2 случаях было ликвидировано консервативно, а 1 пациенту потребовалось хирургическое вмешательство: ревизия

**Рис. 1.** Хронология развития рецидивов после монополярной трансуретральной резекции в зависимости от характера рецидива

мочевого пузыря. Перфорация стенки мочевого пузыря в 1 (3,57%) случае возникла в результате раздражения запирательного нерва и, как следствие, неконтролируемой глубины резекции стенки мочевого пузыря. Воспалительные осложнения в виде обострения хронического пиелонефрита у 1 (3,57%) пациента были обусловлены наличием сопутствующей хронической инфекции мочевых путей.

Полученные результаты наглядно демонстрируют, что монополярная ТУР в монорежиме — нерадикальный метод лечения НМИ форм новообразований мочевого пузыря. Высокая частота рецидивов как в зоне резекции, так и вне её, а также ранние сроки их возникновения обусловили необходимость поиска новых путей для повышения радикальности лечения.

С целью повышения эффективности ТУР 26 больным выполнена монополярная ТУР+ТУЭВ. В данной группе рецидивы вне зоны резекции диагностированы у 6 (23,08%) пациентов, рецидивы в зоне резекции выявлены в 4 (15,38%) случаях, которые возникали в течение 1-го года наблюдения после операции (см. табл. 4). Прогрессирование онкологического процесса, возникшее в течение первых 2 лет наблюдения, диагностировано в 2 (7,69%) случаях (рис. 2). Таким образом, общее количество рецидивов выявлено у 17 (46,15%) пациентов,

Таблица 5. Осложнения после монополярной трансуретральной резекции

Осложнение	Частота возникновения, % (абс.)	Степень тяжести
Обострение хронического пиелонефрита	3,57 (1)	II
Кровотечение	7,14 (3)	II
	3,57 (1)	III
Перфорация стенки мочевого пузыря	3,57 (1)	II

Таблица 6. Осложнения после ТУР и ТУР+ТУЭВ

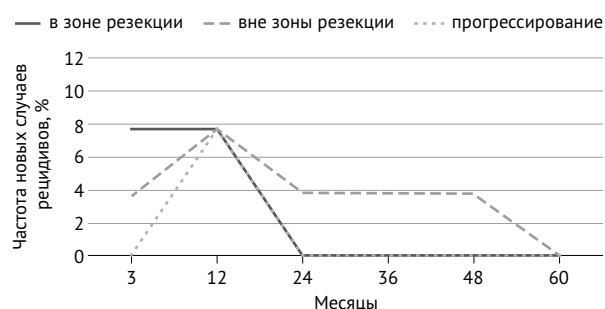
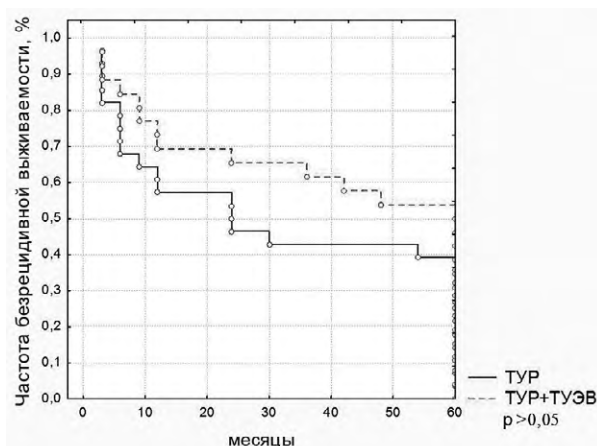
Осложнение	ТУР		ТУР+ТУЭВ	
	Частота возникновения, % (абс.)	Степень тяжести	Частота возникновения, % (абс.)	Степень тяжести
Обострение хронического пиелонефрита	3,57 (1)	II	3,85	II
Обострение хронического цистита, простатита	0		7,69	II
Кровотечение	7,14 (3)	II	0	—
	3,57 (1)	III	0	—
Перфорация стенки мочевого пузыря	3,57 (1)	II	0	—

Примечание: ТУР — трансуретральная резекция; ТУЭВ — трансуретральная электровапоризация.

а средний безрецидивный период составил 40,27 мес. При сравнении с результатами после монополярной ТУР отмечена некоторая положительная динамика в снижении частоты рецидивов (см. табл. 4).

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 53,85% и была выше по сравнению с группой монополярной ТУР, где данный показатель составил 39,29% ($p=0,18$) (рис. 3).

Анализ осложнений ТУР+ТУЭВ показал, что использование ТУЭВ предупреждает геморрагические и травматические осложнения, так как подобное сочетание позволяет обеспечить адекватный гемостаз и профилактику неконтролируемой перфорации стенки мочевого пузыря. Отмечено сокращение количества инфекционно-воспалительных осложнений (острый серозный пиелонефрит — 1 пациент, обострение цистита — 2 пациента), причинами которых были резекция в области устья мочеточника и недостаточная продолжительность противовоспалительной терапии (до отхождения послеоперационного струя) (табл. 6). Коррекция консервативной антибактериальной терапии позволила купировать воспалительный процесс во всех случаях.

**Рис. 2.** Хронология развития рецидивов после трансуретральной резекции с трансуретральной электровапоризацией при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря в зависимости от характера рецидива**Рис. 3.** 5-летняя выживаемость после трансуретральной резекции (ТУР) и трансуретральной резекции с трансуретральной электровапоризацией (ТУР+ТУЭВ)

Оценка результатов лечения пациентов с НМИ формами новообразований мочевого пузыря методом ТУР+ТУЭВ позволяет повысить радикальность операции на 14,6%, избежать геморрагических и травматических осложнений. В меньшей степени (8,4 мес) ТУР+ТУЭВ влияет на продолжительность среднего безрецидивного периода.

Таблица 7. Осложнения после трансуретральной резекции (ТУР) и ТУР с фульгурацией (ТУР+Ф)

Осложнение	ТУР		ТУР+Ф	
	Частота возникновения, % (абс.)	Степень тяжести	Частота возникновения, % (абс.)	Степень тяжести
Обострение хронического пиелонефрита	3,57 (1)	II	3,7 (1)	II
Кровотечение	7,14 (3)	II	3,7 (1)	II
	3,57 (1)	III	0	—

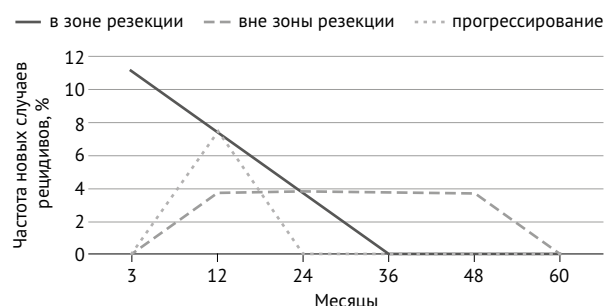


Рис. 4. Хронология развития рецидивов после трансуретральной резекции с фульгурацией в зависимости от характера рецидива

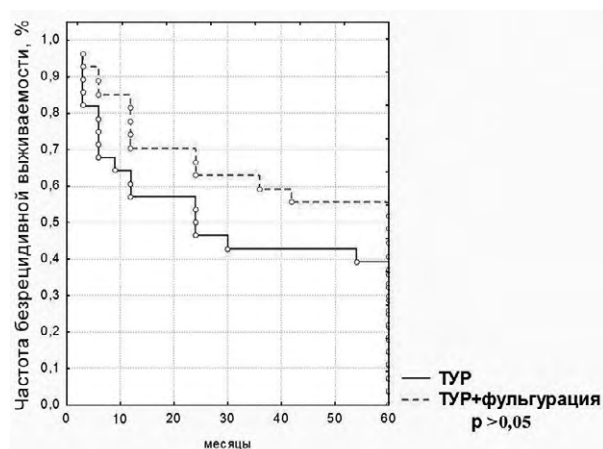


Рис. 5. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после трансуретральной резекции (ТУР) и ТУР с фульгурацией

С целью профилактики имплантационных рецидивов 27 пациентам была выполнена ТУР+Ф опухоли. В данной группе рецидивы вне зоны резекции диагностированы у 4 (14,81%) человек (см. табл. 4). Эти результаты наблюдения достоверно отличались от аналогичных в группе после монотерапии ТУР ($p=0,051$). Данный факт может быть обусловлен тем, что появление рецидива вне зоны резекции, возникающего в 1-й год после операции, обусловлено имплантационным фактором (рис. 4). Применение фульгурации позволило уменьшить количество подобных рецидивов в 1,9 раза (до 14,81%) и повысило радикальность операции по сравнению с аналогичным показателем группы моно-ТУР.

Безрецидивная 5-летняя выживаемость в этой группе составила 55,56% (рис. 5), что на 16,27% выше по сравнению с контрольной группой моно-ТУР ($p=0,21$).

Количество осложнений после ТУР+Ф было минимальным: острый пиелонефрит — 3,7%, кровотечение — 3,7% (табл. 7). Воспалительные осложнения возникли в связи с обострением хронической инфекции мочевых путей в предоперационном периоде и неудовлетворительной дренажной функцией уретрального катетера в раннем послеоперационном периоде. Кровотечение было обусловлено большой раневой поверхностью и недостаточным интраоперационным гемостазом. Немногочисленные осложнения, возникшие в ближайшем послеоперационном периоде, были купированы консервативными мероприятиями.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что ТУР+Ф способствует уменьшению частоты рецидивов по сравнению с монополярной ТУР, независимо от размеров опухоли и степени морфологической дифференцировки

ВЫВОДЫ

1. Монополярная трансуретральная резекция в качестве монотерапии — нерадикальный метод лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, что обосновывает необходимость дополнительных методов для повышения радикальности операции и профилактики осложнений.

2. Трансуретральная резекция с электровапоризацией на 14,56% повышает радикальность лечения, позволяет обеспечить лучший гемостаз и снизить частоту травматических осложнений.

3. Предварительная электрофульгурация опухоли перед трансуретральной резекцией на 16,27% увеличивает радикальность операции за счёт профилактики имплантационного рецидива.

4. Для предупреждения осложнений необходимо строго придерживаться техники операции с учётом показаний и противопоказаний

к каждой из методик, а также обеспечить проведение антибактериальной терапии и дренирования мочевых путей в послеоперационном периоде

Участие авторов. А.Ю.З. и И.Р.Н. — проведение исследования, курация пациентов, выполнение операций, послеоперационное наблюдение, сбор и статистический анализ полученных результатов; М.Э.С. — руководитель исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Тоскано М.Б., Публильонес И.К., Фернандес М.Ф. Осложнения трансуретральных операций (анализ 5-летних результатов). *Урол. и нефрол.* 1990; (2): 32–35. [Toscano M.B., Pubillones I.K., Fernandez M.F. Complications of transurethral operations (analysis of 5-year results). *Urologiya i nefrologiya.* 1990; (2): 32–35. (In Russ.)]
2. Астафьев В.В. Ошибки, опасности и осложнения при трансуретральных операциях (опухоли простаты и мочевого пузыря). Обзор. *Урол. и нефрол.* 1985; (2): 63–68. [Astafiev V.V. Errors, dangers and complications in transurethral operations (tumors of the prostate and bladder). Overview. *Urologiya i nefrologiya.* 1985; (2): 63–68. (In Russ.)]
3. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Даренков С.П. Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря. *Урол. и нефрол.* 1999; (1): 26–31. [Lopatkin N.A., Martov A.G., Darenkov S.P. Surgical treatment of bladder tumors. *Urologiya i nefrologiya.* 1999; (1): 26–31. (In Russ.)]
4. Canter D.J., Ogan K., Master V.A. Initial North American experience with the use of the Olympus Button Electrode for vaporization of bladder tumors. *Can. J. Urol.* 2012; 19 (2): 6211–6216. PMID: 22512969.
5. *Избранные лекции по урологии.* Под ред. А.Г. Мартова, Н.А. Лопаткина. М.: МИА. 2008; 576 с. [*Izbrannye lektzii po urologii.* (Selected lectures on urology.) Ed. by A.G. Martov, N.A. Lopatkin. M.: MIA. 2008; 576 p. (In Russ.)]
6. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Гушин Б.Л. Электровываризация в лечении рака мочевого пузыря. *Урол. и нефрол.* 1998; (5): 9–12. [Lopatkin N.A., Martov A.G., Gushchin B.L. Electrovaporization in the treatment of bladder cancer. *Urologiya i nefrologiya.* 1998; (5): 9–12. (In Russ.)]
7. McKiernan J.M., Kaplan S.A., Santarosa R.P. Transurethral electrovaporization of bladder cancer. *Urology.* 1996; 48: 207–210. DOI: 10.1016/S0090-4295(96)00155-0.
8. Chen L., Wang J. Combined electro-vaporization and transurethral resection of superficial bladder tumor (Report of 76 cases). *Youjiang Med. J.* 2003; (5): 451–452.
9. Wang W., Ye M., Chen J., Zhang L., Kong L. Transurethral electrovaporization of superficial bladder tumor (Report of 210 cases). *Youjiang Med. J.* 2002; (9): 461–462.
10. Donat S.M., North A., Dalbagni G., Herr H.W. Efficacy of office fulguration for recurrent low grade papillary bladder tumors less than 0.5 cm. *J. Urol.* 2004; 171 (2, Pt. 1): 636–639. DOI: 10.1097/01.ju.0000103100.22951.5e.
11. Herr H.W. Outpatient flexible cystoscopy and fulguration of recurrent superficial bladder tumors. *J. Urol.* 1990; 144 (6): 1365–1366. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)39742-2.
12. Bunce C.J., Sarmah B.D., Considine J. The treatment of superficial bladder tumours under local anaesthetic using suction diathermy electrodes. *Eur. Urol.* 1994; 25 (1): 76–78. DOI: 10.1159/000475251.
13. Huang H., Huang J., Tang K. Transurethral electroresection and fulguration for the surgical treatment of multiple superficial bladder tumor: Report of 47 cases. *Fujian Med. J.* 2005; (6): 32–34.
14. Wang D.S., Bird V.G., Leonard V.Y. Use of bipolar energy for transurethral resection of bladder tumors: pathologic considerations. *J. Endourol.* 2004; 18 (6): 578–582. DOI: 10.1089/end.2004.18.578.
15. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Калантаров Р.А., Аксенов А.В. Опыт использования биполярной трансуретральной резекции в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря. *Онкоурология.* 2009; (1): 32–34. [Alyayev Yu.G., Rapoport L.M., Tsarichenko D.G., Kalantarov R.A., Aksenov A.V. Experience in using bipolar transurethral resection in the treatment of superficial tumors of the urinary bladder. *Onkourologiya.* 2009; (1): 32–34. (In Russ.)]

Становление гигиены и институционализация её преподавания как самостоятельной дисциплины высшей медицинской школы в России

Алексей Владимирович Шулаев, Антон Юрьевич Иванов,
Регина Геннадьевна Иванова, Анастасия Алексеевна Шикалева*

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Введение нового Университетского устава и эпоха широкомасштабных реформ в середине XIX века, появление экспериментальных методов исследования и, вместе с тем, остававшиеся актуальными вопросы распространения эпидемических заболеваний сделали открытие кафедр гигиены остро необходимым. Всестороннее освещение процесса становления и последующей институционализации преподавания гигиены как дисциплины в отечественной историографии ранее исследователями не производилось. Возможность определения ряда нерешённых системообразующих задач, позволяющих обобщить основные направления научного изучения процесса развития гигиены в историко-медицинском знании с организационной точки зрения, реализована в данной статье. Предметом изучения многих исследований стала история организации кафедр гигиены в России, и публикации монографий и учебников общего историко-медицинского характера зачастую содержат противоречивые сведения, не отражающие ряда важных деталей и особенностей формирования традиций преподавания этой дисциплины, заложенных во второй половине XIX века. Результатом проведённого исследования стало уточнение данных о деятелях медицины, ставших первыми преподавателями гигиены в России. Было определено, что регулярное преподавание гигиены как самостоятельной дисциплины началось во втором семестре 1864–1865 академического года на медицинском факультете Императорского Казанского университета. Первым преподавателем гигиены в России был профессор Казанского университета Аркадий Иванович Якобий. Также было уточнено, что регулярное преподавание гигиены в Санкт-Петербургской Императорской медико-хирургической академии установилось в ноябре 1865 г., первым преподавателем гигиены в которой и первым заведующим кафедрой гигиены был избран Иван Максимович Сорокин. Алексей Петрович Доброславин, ранее считавшийся первым заведующим кафедрой гигиены, в действительности стал вторым заведующим соответствующей кафедрой, начав преподавание только в 1872 г. **Ключевые слова:** общая гигиена, история создания, профилактическая медицина.

Для цитирования: Шулаев А.В., Иванов А.Ю., Иванова Р.Г., Шикалева А.А. Становление гигиены и институционализация её преподавания как самостоятельной дисциплины высшей медицинской школы в России. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 570–580. DOI: 10.17816/KMJ2021-570.

Formation of hygiene and institutionalization of its teaching as an independent discipline of higher medical school in Russia

A.V. Shulaev, A.Yu. Ivanov, R.G. Ivanova, A.A. Shikaleva
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The introduction of the new University Charter and the era of large-scale reforms in the middle of the XIX century, the emergence of experimental methods of research, and at the same time, the remaining urgent issues of the spread of epidemic diseases made the opening of departments of hygiene acutely necessary. The process of formation and subsequent institutionalization of hygiene teaching as a discipline has not previously been comprehensively covered by researchers in Russian historiography. The possibility of identifying a number of unresolved systemically important tasks allowing to synthesize the main directions of the scientific study of the process of

hygiene development in the historical and medical knowledge from an institutional perspective was realized in this article. The history of the organization of hygiene departments in Russia is the subject of many studies. And the publications of general historical medical monographs and textbooks often contain contradictory information that does not reflect some important details and peculiarities of the formation of the traditions of teaching this discipline, which were established in the second half of the XIX century. The result of the study was clarification of data on medical workers who became the first hygiene educators in Russia. It was determined that the regular teaching of hygiene as a separate discipline began in the second semester of the 1864–1865 academic year at the medical faculty of the Imperial Kazan University. The first teacher of hygiene in Russia was Professor of Kazan University Arkady Ivanovich Yakobii. It was also clarified that regular hygiene teaching at the Saint Petersburg Imperial Medico-Surgical Academy was established in November 1865. Ivan Maksimovich Sorokin was the first hygiene teacher at the Academy and the first head of the hygiene department. Alexey Petrovich Dobroslavin, who was previously considered the first head of the hygiene department, actually became the second head of the corresponding department, starting teaching only in 1872.

Keywords: general hygiene, history of creation, preventive medicine.

For citation: Shulaev A.V., Ivanov A.Yu., Ivanova R.G., Shikaleva A.A. Formation of hygiene and institutionalization of its teaching as an independent discipline of higher medical school in Russia. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 570–580. DOI: 10.17816/KMJ2021-570.

История преподавания гигиены в высших образовательных учреждениях России насчитывает более полутора веков. Императорские учреждения высшего образования, начиная со второй трети XIX века, повсеместно вводили гигиену в качестве обязательного курса. Эпоха широкомасштабных реформ, введение нового Университетского устава, появление экспериментальных методов исследования и, вместе с тем, остававшиеся актуальными вопросы распространения эпидемических заболеваний сделали открытие кафедр гигиены делом предпрешённым и остро необходимым.

Однако, несмотря на многолетнюю эволюцию деятельности гигиенических кафедр в имперское, а затем и в советское время, процесс становления и последующей институционализации преподавания гигиены как дисциплины не получил всестороннего освещения в отечественной историографии.

В существующем контексте столь тематически разнообразной исследовательской парадигмы, посвящённой проблемам истории высшего медицинского образования, сюжеты складывания научных школ в целом и проблематика, связанная с институционализацией гигиены, в частности, остаются малоизученными. Существующие в настоящее время специальные исследования, предметом изучения которых была история организации кафедр гигиены в России, и публикации монографий и учебников общего историко-медицинского характера зачастую содержат противоречивые сведения, не отражающие ряда важных деталей и особенностей формирования традиций преподавания этой дисциплины, заложенных во второй половине XIX века [1–4].

Анализ сложившейся ситуации в современной историографии данного вопроса даёт возможность определить ряд нерешённых системобразующих задач, позволяющих обобщить основные направления научного изучения процесса развития гигиены в историко-медицинском знании с организационной точки зрения.

В связи с этим представляется важным выделить несколько научных проблем и соответствующих им магистральных направлений.

Терминологическая проблематика, при-сущая многочисленным интеллектуальным построениям историко-медицинских исследований в области институционализации гигиены как учебной и научной дисциплины.

Среди наиболее актуальных вопросов, касающихся этой проблематики, — дискуссии об определении сущности и признаков «научной школы», а также осмысление терминов «курс» и «кафедра», которая зачастую не тождественна по своему статусу «доцентуре», но иногда в научном дискурсе принимается за таковую.

Ещё одна плоскость терминологической проблематики в исследовательском поле касается точного, полного и актуального на каждый период времени наименования кафедры гигиены.

Существенной причиной имеющейся в ряде архивных документов путаницы в этой связи видится множество неточностей, возникавших с появлением различных наименований курса и/или кафедры в официальном документо-обороте Министерства народного просвещения Российской империи и учреждений высшего медицинского образования.

Ситуация зачастую усугублялась разрозненностью и отсутствием единства в определении институционального статуса гигиены как пре-

подаваемой дисциплины в личных документах представителей профессорской корпорации этих учреждений, участвовавших как в создании проектов организации соответствующих кафедр, так и в последующем функционировании созданного подразделения.

Хронологическая проблематика, связанная с определением фактического времени начала преподавания гигиены как самостоятельного курса в соотношении со временем появления кафедры гигиены как структурного образования в различных учреждениях высшего медицинского образования Российской Империи.

К этой же проблематике относятся многочисленные упоминания в публикациях издаваемых указов и вновь утверждённых редакций Университетских уставов, которые многими авторами отождествляются со временем возникновения кафедр. Однако на деле — и это подтверждается архивными документами на примере множества университетских кафедр — разница во времени принятого решения по открытию кафедры «на бумаге» и фактического начала преподавания какой-либо дисциплины порой могла исчисляться месяцами, годами и даже десятилетиями. Причиной этому были разнообразные факторы, как правило, связанные с бюрократическими проволочками, экономические и социальные условия, актуальные в момент организации той или иной кафедры.

И если основание кафедр «на бумаге» не представляется системообразующей, вполне прозрачной точкой отсчёта истории кафедры, то начало преподавания, напротив, на наш взгляд, служит ясным доказательством практического начала кафедральной работы, начавшейся, конечно, с учебного взаимодействия преподавателей со студентами.

Просопографическая проблематика, затрагивающая вопросы исследования биографии учёных, с деятельностью которых связаны становление и развитие преподавания курса гигиены и, следовательно, самостоятельное институциональное оформление кафедры.

Цель настоящего исследования — определение исторического приоритета в вопросе начала преподавания гигиены как самостоятельной дисциплины в масштабе деятельности высших образовательных учреждений Российской Империи, а также уточнение исторических данных относительно начала работы кафедр гигиены в Казанском университете и Медико-Хирургической академии в Санкт-Петербурге, долгое время служивших предметом научной дискуссии.

Представляется важным выявить и сравнить три показателя:

а) основание кафедр гигиены в Казани и Санкт-Петербурге юридически — «на бумаге»;

б) фактическое начало преподавания гигиены как дисциплины студентам-медикам первыми преподавателями гигиены на каждой из указанных кафедр;

в) установление регулярной работы сотрудников кафедры в качестве самостоятельного подразделения учреждения высшего образования.

Нижней хронологической границей данного исследования органично выступает 1863 г. — время введения новой редакции Университетского устава, верхней границей — 1869 г., когда был окончательно решён вопрос с замещением должности профессора гигиены в Казанском университете.

Опираясь на опубликованные данные и неопубликованные архивные материалы, отложившиеся в Российском государственном военно-историческом архиве (Москва), Российском государственном историческом архиве (Санкт-Петербург), Государственном архиве Республики Татарстан (Казань), можно реконструировать процесс начала преподавания на первых кафедрах гигиены в России и существенно продвинуться в решении обозначенных научных вопросов.

18 июня 1863 г. был утверждён и поэтапно введён в действие новый Университетский устав. Согласно ему, на медицинском факультете Казанского университета, располагавшего штатом в 16 профессоров и 17 доцентов, создавалась кафедра судебной медицины с токсикологией, гигиены и медицинской полиции [5].

В разделе отчёта Казанского университета за 1864 г. «А. Состав по факультетам и отделениям» кафедра гигиены, долженствовавшая быть открытой по Уставу, значится с полным наименованием согласно Уставу — «судебной медицины с токсикологией, гигиены и медицинской полиции» [6]. Последняя часть в наименовании кафедры — «гигиена с медицинской полицией» — в ряде последующих документов обозначена в качестве самостоятельной «доцентуры» [7].

Тремя месяцами ранее введения Устава, 19 марта 1863 г. в Совет Казанского университета поступило прошение от доктора медицины, хирургии и акушерства Юлио-Максимилиановской академии А.И. Якобия, в котором он упоминает о введении новой редакции Устава: *«Имея в настоящее время ввиду введения нового Устава университетского, по которому полагаются особая кафедра и доцентура по*

части общей патологии, я имею честь представить на благоусмотрение Совета желание моё получить должность доцента по общей патологии» [8].

Совет Казанского университета ходатайство поддержал, предложив, однако, Якобию должность доцента по кафедре судебной медицины, в качестве которого он упоминается в документах медицинского факультета с октября 1864 г. [9].

Будучи определённым на кафедру судебной медицины с токсикологией, гигиены и медицинской полиции, доцент Якобий в кратчайшие сроки осмыслил поставленную научно-педагогическую задачу, начав регулярное преподавание гигиены.

Так, в протоколе заседания медицинского факультета, состоявшегося 30 января 1865 г., была рассмотрена и утверждена представленная доцентом Якобием программа преподавания лекций по частной и общей гигиене и диететике [10].

К сожалению, среди сохранившихся архивных документов не было обнаружено расписания занятий студентов-медиков за второй семестр 1864–1865 академического года. Однако сохранились экзаменационные ведомости за указанный период, в числе которых значатся ведомости «испытаний в гигиене и медицинской полиции», датированные маем 1865 г. [11]. Ведомости содержат пофамильный перечень державших экзамен студентов-медиков 3-го курса (и вместе с ними одного пансионера Сибирского края) и 5-го курса (и вместе с ними вольных слушателей) с проставленными рядом с именами оценками.

Представляется интересным факт, что помимо фамилии и оценки экзаменатора — доцента Якобия, — указана дополнительная экзаменационная оценка «депутата» Сутковского, присутствовавшего на экзамене вместе с Якобием. Имеется в архиве и ведомость дополнительного экзамена по гигиене, назначенного и проведённого 31 августа 1865 г. для нескольких студентов, не сдавших экзамен с первой попытки.

Доцент Якобий, зарекомендовавший себя как ответственный представитель преподавательской гильдии, уже весной 1865 г. был утверждён в звании экстраординарного профессора по кафедре судебной медицины (об этом свидетельствуют данные голосования членов медицинского факультета и Совета Казанского университета, утверждённые затем приказом Министерства народного просвещения), а в апреле 1866 г. получил большинство избирательных голосов в пользу перехода в орди-

нарные профессора [12–14]. Получив новую должность, Якобий продолжил регулярную работу со студентами по гигиене, представив в обозрении преподавания на 1866–1867 академический год расписание курса общей гигиены для студентов 3-го курса периодичностью 1 час в неделю [15].

В Императорской медико-хирургической академии (ИМХА) мнение о необходимости создания отдельной кафедры гигиены утверждается к середине 1860-х годов.

В марте 1865 г. Военный совет Военного министерства Российской Империи своим предложением поддержал прошение Конференции Академии об учреждении при ИМХА двух новых кафедр — гигиены и оперативной хирургии. 30 марта того же 1865 г. предложение было удостоено высочайшего утверждения [16].

В июне 1865 г. последовало обсуждение утверждённого предложения в Департаменте государственной экономии Государственного совета, зафиксированное в выписке из журнала данного департамента от 11 июня 1865 г. под номером 389 [17]. В частности, в документе говорилось об особенностях финансирования открываемой кафедры гигиены: *«Государственный совет, рассмотрев представление военного министра об учреждении в МХА двух новых кафедр, с прозектором при одной из них, и приняв на вид, что предположение Военного совета об учреждении при МХА двух новых кафедр удостоено уже в марте сего года высочайшего утверждения, мнением положил: настоящее представление утвердить и вследствие того предоставить военному министру, начиная с будущего 1866 года, вносить в подлежащее подразделение расходной сметы МХА по 7365 рублей в год на содержание в той академии двух кафедр для преподавания гигиены и оперативной хирургии и прозектора при кафедре хирургии...»* [18].

Это мнение, оформленное в виде официального заключения Департамента государственной экономии, подписал и повелел исполнить император Александр II, что было засвидетельствовано председателем Государственного совета, великим князем Константином Николаевичем 20 июля 1865 г. [19].

Через 10 дней, 30 июля 1865 г., военный министр Д.А. Милютин подписал приказ №274, согласно которому Военный совет по представлению Президента ИМХА рассмотрел составленные особой Комиссией профессоров Академии и одобренные Конференцией Академии предложения относительно необходимых преобразований *«для полного приспособления*

в ней к практическому преподаванию военной медицины и хирургии».

«Излагать при преподавании курса гигиены:

а) сравнительную статистику болезней военных чинов и прочего невоенного народонаселения страны, которою можно объяснить разницу болезненности воинских чинов сравнительно с гражданским народонаселением;

б) подробно излагать о военно-медицинских учреждениях, с их историческим развитием и кругом деятельности, и сравнительным обзором подобных же учреждений в главнейших европейских государствах, и наконец, в вакационное время посылать студентов 5 курса на фабрики, в военные казармы, если в них и летом остаются солдаты, в лазареты и другие подобные учреждения, для изучения на опыте условий, влияющих вредно на здоровье людей, при скучении их, и при занятиях с веществами, вредно действующими на организм человека.

Отделить преподавание гигиены от судебного медицины и при этом постановить:

1) чтобы при изложении курса гигиены излагалась и гигиена военная и при том как сухопутная, так и морская.

2) чтобы при этой кафедре преподавались:

а) сравнительная статистика болезней военных и невоенных людей для выяснения условий и причин заболевания тех и других; б) о военно-медицинских учреждениях русских и лучших иностранных» [20].

Полученная со стороны государственной власти поддержка и официальное решение о создании кафедры гигиены позволили представителям профессорской корпорации ИМХА активизировать дискуссии о кандидате на должность заведующего.

2 октября 1865 г. в ИМХА была создана особая Комиссия *«для обсуждения вопроса о замещении вновь учреждённой в академии кафедры общественной гигиены и медицинской полиции»* [21], включавшая *«членов академии Сеченова, Киттера, Чистовича, Бородин, Якубовича, Хлебникова и Заблоцкого»*.

К декабрю 1865 г. многие члены Комиссии пришли к единому мнению по ряду вопросов, в частности по тому, что полный курс общественной гигиены должен был *«соответствовать программе этой науки в заграничных университетах, при изложении академических отделов этого курса от общих указаний науки к раскрытию частных вопросов медицинской полиции, а также частных вопросов военного и морского быта, так как (...) вопросы этимологические и санитарные должны быть повсеместно подкреплены сравнительною ста-*

тистикой» [22]. При этом в курс общественной гигиены должны были быть включены сведения о медицинских учреждениях страны, как в историческом их развитии, так и в современном состоянии [23].

Однако в процессе обсуждения появились и особые мнения, которые привели академическую корпорацию к разногласиям по ряду принципиально важных тем. Так, весьма интересно мнение профессора Якова Алексеевича Чистовича, озвученное им 24 декабря 1865 г. при исполнении обязанностей члена Комиссии. Он определил две основополагающих проблемы *«относительно предметов, долженствующих войти в состав новой кафедры, и относительно выбора лиц, которые могли бы удовлетворительно выполнить преподавательские обязанности этой кафедры»* [24, 25].

Касаясь второй проблемы, Я.А. Чистович отмечает: *«я полагаю, что преподаватель гигиены прежде всего должен совмещать в себе возможно полные знания физиологии, физики и органической химии (не говоря о знакомстве его, как медика, с другими медицинскими и естественными науками) и, в то же время, обладать известной технической подготовкой в приложении к практике современных физиологических и химических методов исследования... кроме того, он должен иметь правильные понятия о значении и способах проведения статистических исследований, во многих случаях проводимых в разъяснении и подтверждении гигиенических выводов и указаний...»* [26].

Именно в этот момент (применительно к вопросу о замещении кафедры гигиены) впервые в исторических документах ИМХА появляется имя адъюнкт-профессора Ивана Максимовича Сорокина.

В частности, Я.А. Чистович, предлагая кандидата на должность заведующего вновь создаваемой кафедры гигиены, говорит: *«...применяя это объёмное требование к лицу, которое могло бы выполнить программу преподавания общественной гигиены и медицинской полиции, я считаю должным остановить внимание Комиссии на адъюнкт-профессоре при кафедре судебной медицины и гигиены И.М. Сорокине»* [27].

Выдвинутая Чистовичем кандидатура И.М. Сорокина рассматривалась Комиссией обстоятельно, с производством анализа его научных сочинений и заслушиванием полученных из секретариата Конференции документов, среди которых значились записка *«об учёной и служебной деятельности Сорокина»* и составленная им программа *«для преподавания гигиены»* [28].

3 февраля 1866 г. при окончательном обсуждении Комиссией вопроса о кандидатуре заведующего было признано существовавшее разногласие между членами, выразившееся в подаче трёх особенных мнений: а) И.М. Сеченова, б) А.А. Киттера и П.П. Заблоцкого, в) Я.А. Чистовича, к которому присоединились Н.М. Якубович, П.А. Хлебников и А.П. Бородин.

Большинство членов комиссии разделяли мнение профессора Я.А. Чистовича относительно избрания кандидатуры адъюнкт-профессора И.М. Сорокина, считали его вполне подготовленным к занятию открывавшейся кафедры гигиены. Однако Киттер и Заблоцкий *«не находили в этом кандидате полного числа искомых качеств»* и поэтому не могли согласиться с большинством членов Комиссии, полагая, что *«...Сорокин не успеет ещё приобрести достаточной ответственности ни по части общей и частной гигиены, ни по медицинской полиции»* [29].

Тем не менее, в ходе обсуждения выдвинутых мнений Комиссия приняла решение, согласно которому *«достойным кандидатом для замещения кафедры общей и военной гигиены почитается Сорокин»* [30].

Интересно, что сам И.М. Сорокин по окончании гимназического курса в 1851 г. поступил в том же году на медицинский факультет Императорского Казанского университета, откуда в 1854 г. перешёл на 4-й курс ИМХА [31]. С 1855 г. И.М. Сорокин работал ординатором в терапевтической клинике известного адъюнкт-профессора П.Д. Шипулинского, а в 1856 г. окончил курс медицинских наук со званием лекаря с так называемым *«похвальным листом»*. В том же 1856 г. 24 марта он был определён в 1-й военно-сухопутный госпиталь сверхштатным ординатором и, *«имея там различных больных, частью в терапевтическом отделении, в то же время проводил судебно-медицинские и патологические вскрытия тел всех умерших в госпитале»* [32].

В 1857 г. И.М. Сорокин сдал экзамен на степень доктора медицины и в том же году с 18 марта до 30 августа отправился в командировку в Красносельский госпиталь, после чего 28 сентября был направлен в Москву, а 10 ноября — в Калугу для сопровождения маршевых батальонов. В конце 1857 г. Сорокин был прикомандирован ко 2-му военно-сухопутному госпиталю, в котором *«имел палаты сначала в терапевтическом, а потом в судебно-медицинском отделении и занимался при Академии химией и гистологией»* [33].

К концу 1859 г. И.М. Сорокин завершил диссертационное исследование на степень доктора

медицины под названием *«О гное в гистологическом отношении»*, публично защитив её на заседании Конференции ИМХА 16 января 1860 г. Одной из самых известных его работ того периода стала написанная летом 1860 г. статья *«О действии масла горьких миндалей на нервную и мышечную систему»*, опубликованная в 10-м номере Военно-медицинского журнала.

18 октября 1860 г. И.М. Сорокин был направлен за границу для усовершенствования своих знаний в области гигиены и токсикологии. Во время его заграничной стажировки, продолжавшейся до августа 1863 г., *«...занимался практически в химических, физиологических и патологических лабораториях у профессоров и ассистентов: Брюкке, Шерера, Келликера, Кнаппа, Вирхова, Коне и посещал лекции различных германских и французских профессоров. Осматривал в Берлине и Париже госпитали и казармы в гигиеническом отношении»* [34].

12 октября 1863 г. И.М. Сорокин, уволившись из госпиталя, избирается на должность адъюнкт-профессора кафедры судебной медицины ИМХА, где после прочтения в том же 1863 г. пробной лекции утверждается в должности. Сорокину было поручено чтение лекций *«танатологического отдела судебной медицины и токсикологии»*, а также *«руководство студентами 4 курса при судебно-медицинских вскрытиях»*. Особо отмечено, что *«лекции гигиены»* в ИМХА Сорокин *«начал читать с ноября 1865 г.»* [35].

Однако, несмотря на готовность большинства профессоров утвердить И.М. Сорокина заведующим кафедрой гигиены, возникли некоторые сложности, связанные с вмешательством в дело военного министра Российской Империи Д.А. Милютин.

7 февраля 1866 г. президент ИМХА П.А. Дубовицкий сообщил, что после прочтения записки от Конференции ИМХА о ходе дела по предмету замещения новой кафедры гигиены Д.А. Милютин оставил следующую резолюцию: *«В число неперемennых условий, коим должен удовлетворять каждый конкурсант на кафедру военной гигиены, признаю необходимым постановить — практическое знакомство с военною службой и бытом солдат, а потому вменяю в обязанность начальству Академии не только не устранять конкурсантов, имеющих на своей стороне преимущество опытности, приобретённой службой при войсках, в мирное и военное время, но напротив того не иначе, как таких медиков, которые изучили практически жизнь солдат, не только в казармах и квартирах, но и в походах»* [36].

1 января 1867 г. был объявлен конкурс на замещение должности ординарного профессора кафедры гигиены, а также опубликована программа конкурса с учётом рекомендаций министра. Среди них: *«1. Конкурирующий должен быть доктор медицины и предъявить доказательства практической своей врачебной деятельности. 2. Он должен быть хорошо знаком с современным состоянием физиологии, физики, химии, физической географии и вообще естественных наук. 3. Он должен знать хорошо быт русского военного сословия, поэтому допускаются к конкурсу только те врачи, которые при выполнении других условий служили врачами в войсках, как в мирное, так и военное время. 4. Конкурирующий должен представить вообще свои учёные труды и в особенности доказать свои занятия гигиеной сочинениями, до этой науки относящимися. 5. Конкурирующий должен представить полную, подробную программу как общей, так и военной и морской гигиены. 6. Конкурирующий, для доказательства своих преподавательских способностей, должен прочесть в Конференции Академии две пробные лекции по предмету гигиены, одну на избранную им тему, и другую — по назначению Конференции»* [37].

По итогам конкурса И.М. Сорокин, фактически уже читавший соответствующий курс с ноября 1865 г., был официально избран на кафедру гигиены, где проработал до октября 1871 г. В это время его пригласили занять кафедру судебной медицины с токсикологией, после чего в ИМХА вновь встал вопрос о заведовании кафедрой гигиены [38].

Таким образом, как это ясно прослеживается по архивным документам, первым преподавателем и первым заведующим кафедрой гигиены в ИМХА был Иван Максимович Сорокин, чьё имя более 150 лет не связывали с началом преподавания гигиены в Санкт-Петербурге.

Ввиду необходимости уточнения биографических данных нельзя не упомянуть и о втором заведующем кафедрой гигиены в ИМХА — Алексее Петровиче Доброславине.

Согласно формулярному списку, Алексей Доброславин — «православного исповедания, уроженец Орловской губернии, родился 29 сентября 1842 г., происходит из звания обер-офицерских детей, по окончании курса наук в Калужской гимназии, поступил в Академию (ИМХА) казённокоштным студентом, признан врачом с награждением дипломом на серебряную медаль, 19.09.1859–18.12.1865 гг. обучения, холост» [39]. В документах сохранились сведения и об отце Алексея — Петре Алексеевиче Доброславине,

выпускнике отделения врачебных наук Императорского Казанского университета. Отмечено, что П.А. Доброславин был утверждён врачом 3-го отделения, имел чин коллежского советника, служил в Тарутинском егерском полку «батальонным» врачом, а также инспектором Воронежской врачебной управы [40].

В 1865–1868 гг. А.П. Доброславин вместе с другими «лучшими воспитанниками» был на три года прикомандирован к ИМХА и Второму военно-сухопутному госпиталю «с научной целью».

По окончании срока прикомандирования, 22 декабря 1868 г. на заседании ИМХА обсуждали вопрос «О посылке за границу врачей: Доброславина, Добровольского, Строботова и Чаусова». Согласно этому вопросу были заслушаны мнения профессоров, «у коих занимались молодые врачи», содержавшие сведения «о научных достоинствах, их способностях и усердии» каждого из указанных врачей.

Мнения об А.П. Доброславине были представлены академиками Зининым и Траппом, профессорами Зыбелиным, Бородиным, Рудневым и Шестовым [41].

Было отмечено, что доктор Доброславин в течение трёхлетней деятельности при ИМХА «постоянно работал сперва в химической лаборатории, а после в фармацевтической лаборатории». Подробно были охарактеризованы написанные им научные сочинения: «1. О белковине» [42], «2. О реакции Брауна на сахар в моче» [43] с указанием на публикацию его в Обществе русских врачей 1867 г., «3. Материалы для физиологии метаморфоза» [44] в двух отделах, «4. О влиянии железа, вводимого в организм, на выделение мочевины, температуру и вес тела» [45], а также «5. Отношение белка к солям закиси и солям окиси железа и влияние этого отношения на разницу в условиях их организма» [46].

Выводы учёных были единогласны: «Принимая во внимание трёхгодичную деятельность доктора Доброславина, означенные профессора считают его вполне достойным к отправлению в заграничное путешествие. Подробный разбор трудов Доброславина утверждает, что из него выйдет деятель, полезный для медицины и науки вообще» [47].

Средства ИМХА позволяли выдачу пособия для отправления за границу с научной целью одновременно для четырёх врачей, и по проведённой баллотировке предложенные все четыре кандидата были признаны достойными. По результатам голосования было получено 22 голоса в пользу Доброславина, 20 голосов в пользу Добровольского, 15 голосов в пользу Скробо-

това и 12 голосов в пользу Чаусова. Конференция ИМХА постановила выплачивать им всем, независимо от получаемого по службе содержания, по 1200 рублей в год по дипломатическому курсу [48].

6 февраля 1869 г. все указанные кандидаты, отмеченные как наиболее отличившиеся «*блестящими дарованиями и научною деятельностью*», были отправлены за границу «*для специального образования*». Доброславина отправили усовершенствоваться в области химии с сохранением получаемого им содержания младшего ординатора и назначением дополнительного содержания в сумме 1200 рублей в год [49].

11 февраля 1871 г. А.П. Доброславин возвратился из заграничной командировки, представив начальнику ИМХА рапорт с отчётом о проделанной работе [50].

К началу марта 1871 г. Главным военно-медицинским управлением А.П. Доброславин был назначен медиком для командировок по военно-медицинскому ведомству, с прикомандированием к клиническому госпиталю на 1 год [51].

В это же время по решению Конференции ИМХА Доброславиному было предложено прочесть публичную («*демонстративную*») лекцию по общественной гигиене.

Предложение это было принято, и 13 марта 1871 г. Доброславин прочёл лекцию «О количественном исследовании составных частей воздуха и в особенности углекислоты и аммиака» [52].

Конференция ИМХА, обсудив качество лекции, 20 марта 1871 г. тайным голосованием приняла решение об избрании Доброславина на должность частного доцента. 20 членов Конференции высказались «за», 4 — против кандидатуры А.П. Доброславина, в результате чего Доброславин был утверждён частным доцентом «*по части гигиены*». Официально документ «О признании доктора медицины Доброславина приват-доцентом Академии» был издан 6 апреля 1871 г. за номером 975 [53].

Начав свою профессиональную деятельность на кафедре гигиены в должности доцента, Доброславин, возможно, мог бы оставаться на ней долгие годы. Однако осенью 1871 г. заведующему кафедрой гигиены профессору И.М. Сорокину поступило приглашение перейти на открывшуюся вакантную кафедру судебной медицины с токсикологией, которое он принял.

В этой связи 2 октября 1871 г. Конференция ИМХА объявила кафедру гигиены вакантной. Для рассмотрения вопроса о замещении кафедры гигиены была создана особая комиссия, в которую вошли профессора Зинин, Сорокин, Забелин, Заварыкин и Равич.

25 октября 1871 г. в ходе обсуждения комиссия пришла к выводу о необходимости поиска временной кандидатуры ответственного за кафедру, «*так как замещение ея произойдёт по всей вероятности нескоро, а знакомство с общественной гигиеной составляет одну из самых существенных потребностей медицинского образования*».

Подходящей кандидатурой, произведшей благоприятное впечатление, комиссия посчитала Доброславина, приняв во внимание его деятельность и написанные им сочинения: «*в большей части этих работ или содержатся новые научные факты, или критические оценки методов исследования, и все они служат доказательством основательного знакомства автора как с методами разработки гигиенических вопросов, так с практической стороной гигиены в её приложении к военному и общественному быту. Кроме того, с тех пор как Доброславин избран частным доцентом, под его руководством занимались 6 врачей исследованием различных вопросов, относящихся к области научной или прикладной гигиены*». Согласно этому мнению, комиссия признала Доброславина достойным звания адъюнкт-профессора по кафедре гигиены и постановила допустить его к чтению пробных лекций [54].

На том же заседании Конференция ИМХА постановила пригласить к преподаванию гигиены студентам 4-го курса в текущем 1871–1872 академическом году «*состоящего в прикомандировании к Академии доцента Доброславина*» [55].

12 ноября 1871 г. решение Академии было подкреплено распоряжением главного военно-медицинского инспектора по ИМХА «О поручении доценту Доброславиному временно преподавания гигиены» [56]. Отмечалось, что согласно статье 1054 XV Книги свода военных постановлений 1869 г. Конференция ИМХА вправе «*по избранию своему*» поручить преподавание до замещения вакансии преподавателя одному из «*наличных преподавателей*», «*но не далее, как на год*» [57].

5 февраля 1872 г. А.П. Доброславин прочёл первую лекцию «*Об усвоении организмом личностных веществ в зависимости от способа их приготовления*», 4 марта 1872 г. — вторую лекцию «*О физических свойствах тканей, употребляемых для одежды*».

Качество прочитанных им лекций было признано удовлетворительным, и А.П. Доброславина избрали в должности адъюнкт-профессора по кафедре гигиены, что 30 марта 1872 г. было

утверждено главным военно-медицинским инспектором по ИМХА [58].

Таким образом, подводя итоги исследования, следует выделить главные выводы.

1. Регулярное преподавание гигиены как самостоятельной дисциплины началось во втором семестре 1864–1865 академического года на медицинском факультете Императорского Казанского университета.

2. Первым преподавателем гигиены в России был Аркадий Иванович Якобий.

3. Регулярное преподавание гигиены в Императорской медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге установилось в ноябре 1865 г.

4. Первым преподавателем гигиены в Императорской медико-хирургической академии и первым заведующим кафедрой гигиены был Иван Максимович Сорокин.

5. Вторым заведующим кафедрой гигиены в Императорской медико-хирургической академии был Алексей Петрович Доброславин, начав преподавание в 1872 г.

Участие авторов. А.В.Ш. — сбор и анализ данных, разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование, окончательное одобрение рукописи; А.Ю.И. — сбор и анализ данных, разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование; Р.Г.И. — сбор и анализ данных, разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование; А.А.Ш. — сбор и анализ данных, подготовка рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный архив РТ. Ф. 977. Д. 1034. Л. 1. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. D. 1034. L. 1. (In Russ.)]
2. Беляев Е.Н., Подунова Л.Г., Коростелев Н.Б. Истоки санитарного дела в России. *Здоровье населения и среда обитания*. 2007; (8): 7–11. [Belyaev E.N., Podunova L.G., Korostelev N.B. The origins of sanitation in Russia. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2007; (8): 7–11. (In Russ.)]
3. Трапезникова Л.Н. А.П. Доброславин — первый гигиенист России. *Здоровье населения и среда обитания*. 2007; (8): 11–19. [Trapeznikova L.N. A.P. Dobroslavin — the first hygienist of Russia. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2007; (8): 11–19. (In Russ.)]
4. Кузнецов С.М., Лизунов Ю.В., Терентьев Л.П. Профессор А.П. Доброславин — основоположник отечественной гигиены (к 170-летию со дня рождения). *Вестн. Рос. военно-мед. академии*. 2013; (2): 244–250.

[Kuznetsov S.M., Lizunov U.V., Terent'ev L.P. Professor A.P. Dobroslavin — the founder of the Russian national hygiene (by the 170th anniversary of his birth). *Bulletin of the Russian Military medical academy*. 2013; (2): 244–250. (In Russ.)]

5. Исаков А.П., Исаков Е.П. *Летопись Казанского государственного университета (история в фактах, подтверждённых документами) 1804–1945 гг.* Казань: ООО «Дизайн-студия МИАН». 2004; (1): 488. [Isakov A.P., Isakov E.P. *Letopis' Kazanskogo gosudarstvennogo universiteta (istoriya v faktakh, podtverzhdennykh dokumentami) 1804–1945 gg.* (Chronicle of Kazan State University (history in facts, confirmed by documents) 1804–1945.) Kazan': ООО "Dizayn-studiya MIAN". 2004; (1): 488. (In Russ.)]

6. Государственный архив РТ. Ф. 977. Оп. Совет. Д. 4693. Л. 5–54.об. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. Op. Sovet. D. 4693. L. 5–54.ob. (In Russ.)]

7. Государственный архив РТ. Ф. 977. Оп. Совет. Д. 5143. Л. 3.об. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. Op. Sovet. D. 5143. L. 3.ob. (In Russ.)]

8. Государственный архив РТ. Ф. 977. Оп. МФ. Д. 832. Л. 5–6. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. Op. Sovet. D. 5143. L. 3.ob. (In Russ.)]

9. Государственный архив РТ. Ф. 977. Оп. МФ. Д. 832. Л. 13. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. Op. MF. D. 832. L. 13. (In Russ.)]

10. Государственный архив РТ. Ф. 977. Оп. МФ. Д. 889. Л. 10. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. Op. MF. D. 889. L. 10. (In Russ.)]

11. Государственный архив РТ. Ф. 977. Оп. МФ. Д. 921. Л. 31, 73. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. Op. MF. D. 921. L. 31, 73. (In Russ.)]

12. Государственный архив РТ. Ф. 977. Оп. Совет. Д. 4756. Л. 45.об., 50.об. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. Op. Sovet. D. 4756. L. 45.ob., 50.ob. (In Russ.)]

13. Государственный архив РТ. Ф. 977. Оп. МФ. Д. 889. Л. 40. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. Op. MF. D. 889. L. 40. (In Russ.)]

14. Государственный архив РТ. Ф. 977. Оп. Совет. Д. 4756. Л. 246.об. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. Op. Sovet. D. 4756. L. 246.ob. (In Russ.)]

15. Государственный архив РТ. Ф. 977. Оп. Совет. Д. 4756. Л. 299.об. [Gosudarstvennyy arkhiv RT. F. 977. Op. Sovet. D. 4756. L. 299.ob. (In Russ.)]

16. Российский государственный военно-исторический архив. Ф. 316. Оп. 46. Д. 407. Л. 2.об. [Rossiyskiy gosudarstvennyy voenno-istoricheskiy arkhiv. F. 316. Op. 46. D. 407. L. 2.ob. (In Russ.)]

17. Российский государственный военно-исторический архив. Ф. 316. Оп. 46. Д. 407. Л. 2. [Rossiyskiy gosudarstvennyy voenno-istoricheskiy arkhiv. F. 316. Op. 46. D. 407. L. 2. (In Russ.)]

18. Российский государственный военно-исторический архив. Ф. 316. Оп. 46. Д. 407. Л. 2.об. [Rossiyskiy gosudarstvennyy voenno-istoricheskiy arkhiv. F. 316. Op. 46. D. 407. L. 2.ob. (In Russ.)]

19. Российский государственный военно-исторический архив. Ф. 316. Оп. 46. Д. 407. Л. 2. [Rossiyskiy gosudarstvennyy voenno-istoricheskiy arkhiv. F. 316. Op. 46. D. 407. L. 2. (In Russ.)]

20. Российский государственный военно-исторический архив. Ф. 316. Оп. 46. Д. 407. Л. 10–10.об. [Rossiyskiy gosudarstvennyy voenno-istoricheskiy arkhiv. F. 316. Op. 46. D. 407. L. 10–10.ob. (In Russ.)]

21. Российский государственный военно-исторический архив. Ф. 316. Оп. 8. Д. 35. Л. 2–2.об. [Rossiyskiy

55. Российский государственный военно-исторический архив. Ф. 316. Оп. 60. Д. 562. Л. 19. [Rossiyskiy gosudarstvennyy voenno-istoricheskiy arkhiv. F. 316. Op. 60. D. 562. L. 19. (In Russ.)]

56. Российский государственный военно-исторический архив. Ф. 316. Оп. 60. Д. 562. Л. 21. [Rossiyskiy gosudarstvennyy voenno-istoricheskiy arkhiv. F. 316. Op. 60. D. 562. L. 21. (In Russ.)]

57. Российский государственный военно-исторический архив. Ф. 316. Оп. 60. Д. 562. Л. 22. [Rossiyskiy gosudarstvennyy voenno-istoricheskiy arkhiv. F. 316. Op. 60. D. 562. L. 22. (In Russ.)]

58. Российский государственный военно-исторический архив. Ф. 316. Оп. 60. Д. 562, 208. Л. 27. [Rossiyskiy gosudarstvennyy voenno-istoricheskiy arkhiv. F. 316. Op. 60. D. 562, 208. L. 27. (In Russ.)]

Современные аспекты морфологии рака эндометрия и нейроэндокринных опухолей (к 100-летию со дня рождения О.К. Хмельницкого)

Евгения Марковна Непомнящая*, Татьяна Ивановна Моисеенко,
Владимир Сергеевич Трифанов

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

4 ноября 2020 г. исполняется 100 лет со дня рождения выдающегося отечественного патологоанатома, члена-корреспондента Российской академии медицинских наук Олега Константиновича Хмельницкого (04.11.1920–08.02.2004). В творческом наследии О.К. Хмельницкого большое количество работ, посвящённых раку эндометрия и нейроэндокринным опухолям. Современные представления об этих опухолях являются продолжением идей учёного. Разработка классификации эндометриодных карцином обусловлена новыми данными в молекулярно-генетических исследованиях. Наиболее частыми генетическими изменениями, которые встречаются в эндометриодных аденокарциномах, бывают мутации в генах PTEN, KRAS, CTNNB1, PIK3CA, MSI. Серозные карциномы характеризуются наличием мутаций TP53 и генной амплификацией HER2-neu. Иммуногистохимическая панель позволяет дифференцировать эндометриодную и серозную карциномы. Существуют данные о роли мутации гена POLE. Приведены различные преимущества введения молекулярно-генетической классификации, позволяющие изменить подходы к лечению рака эндометрия в зависимости от степени риска его развития. Классификация нейроэндокринных опухолей (2019) даёт возможность по-новому интерпретировать морфологическую характеристику этих опухолей.

Ключевые слова: О.К. Хмельницкий, рак эндометрия, нейроэндокринные опухоли.

Для цитирования: Непомнящая Е.М., Моисеенко Т.И., Трифанов В.С. Современные аспекты морфологии рака эндометрия и нейроэндокринных опухолей (к 100-летию со дня рождения О.К. Хмельницкого). *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 581–586. DOI: 10.17816/KMJ2021-581.

Modern aspects of morphology of endometrial cancer and neuroendocrine tumors (to the 100th anniversary of the birth of O.K. Khmel'nitskiy)

E.M. Nepomnyashchaya, T.I. Moiseenko, V.S. Trifanov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

November 4, 2020, marks the 100th anniversary of the birth of Oleg Konstantinovich Khmel'nitskiy, an outstanding Russian pathologist, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences (04.11.1920–08.02.2004). The creative legacy of O.K. Khmel'nitskiy has a large number of works devoted to endometrial cancer and neuroendocrine tumors. Modern concepts of these tumors take a lot from the scientist's ideas. The development of the classification of endometrioid carcinomas is determined by new data in molecular genetic research. The most common genetic changes in endometrioid adenocarcinomas involve mutations in the PTEN, KRAS, CTNNB1, PIK3CA, and MSI genes. Serous carcinomas are characterized by TP53 mutations and HER2-neu gene amplification. The immunohistochemical panel allows differentiation of endometrioid and serous carcinomas. There is evidence of the role of the POLE gene mutation. Various advantages of the introduction of molecular genetic classification are presented, which allow changing approaches to the treatment of endometrial cancer depending on the risk of its development. The 2019 neuroendocrine tumors (NETs) classification allows interpreting morphological characteristics of these tumors in a new way.

Keywords: O.K. Khmel'nitskiy, endometrial cancer, neuroendocrine tumors.

For citation: Nepomnyashchaya E.M., Moiseenko T.I., Trifanov V.S. Modern aspects of morphology of endometrial cancer and neuroendocrine tumors (to the 100th anniversary of the birth of O.K. Khmel'nitsky). *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 581–586. DOI: 10.17816/KMJ2021-581.

В 2020 г. 4 ноября исполняется 100 лет со дня рождения замечательного человека, учёного, философа, литератора, историка, любителя и знатока музыки, члена-корреспондента Российской академии медицинских наук, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Олега Константиновича Хмельницкого (рис. 1).

Основными направлениями, разрабатываемыми О.К. Хмельницким, были патоморфология микозов и вопросы функциональной морфологии эндокринной системы в различных аспектах (экологическом, онтогенетическом) при сердечно-сосудистых заболеваниях, ожирении, стрессорно-адаптивных состояниях. Две монографии посвящены патологии заболеваний щитовидной железы: «Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы» (2002), «Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии» (2003).

О.К. Хмельницким и его сотрудниками были раскрыты механизмы действия иммуномодуляторов на иммунную систему и опубликована в монография «Морфология иммунокомпетентной системы в условиях воздействия иммуномодуляторов» (1992).

Занимаясь изучением онкоморфологических проблем, О.К. Хмельницкий впервые в отечественной литературе описал злокачественный вариант гломусной опухоли (1957). В качестве эксперта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) О.К. Хмельницкий принимал участие в создании гистологической классификации опухолей эндокринной системы (1980).

Большие работы О.К. Хмельницкого посвящены методологии и философским проблемам медицины. Две монографии написаны совместно с А.И. Струковым и В.П. Петленко — «Детерминизм и теория причинности в патологии» (1978), «Морфологический эквивалент функции» (1983).

Совместно с А.В. Смольяниковым и В.П. Петленко была написана монография «Теоретические основы морфологического диагноза» (1995).

50 лет О.К. Хмельницкий заведовал кафедрой патологической анатомии Ленинградского государственного института усовершенствования врачей, в дальнейшем Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

О.К. Хмельницкий был почётным членом общества им. Я. Пуркинне, почётным членом То-



Рис. 1. Член-корреспондент Российской академии медицинских наук, профессор Олег Константинович Хмельницкий

варищества польских патологов. В 1999 г. был избран членом Международной академии информатизации. Он награждён медалью Рудольфа Вирхова Европейской академии естественных наук за особые заслуги и научные исследования в области развития патологии.

Обширные научные исследования О.К. Хмельницкого не замыкались на однотипности морфологической специализации. Его работы, посвящённые изучению рака эндометрия и нейроэндокринных опухолей, оказались и сегодня актуальными и востребованными, до известной степени оправдывающими его предвидение изменений морфологической структуры некоторых опухолей.

В настоящее время появились публикации, указывающие на связь морфологической трансформации карциномы эндометрия в опухоль с плоскоклеточной дифференцировкой под влиянием вирусных агентов.

На данном этапе произошли изменения в отношении морфологической трактовки рака эндометрия. Согласно литературным данным, отмечено увеличение количества наблюдений эндометриоидной аденокарциномы с частичной или полной плоскоклеточной дифференцировкой. Клинический аспект характеризуется худшим прогнозом, так как эти опухоли относятся к низкодифференцированным аденокарциномам. Кроме того, эти опухоли требуют молекулярно-генетического исследования.

Одна из форм рака эндометрия — аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой (Классификация опухолей женского полового тракта ВОЗ, 2014) [1]. Ранее этот гистотип обозначали железисто-плоскоклеточным раком

(синонимы: аденоакантома, мукоэпидермоидный рак, аденоакантокарцинома). Данный гистотип занимает особое место среди злокачественных опухолей эндометрия и характеризуется включениями плоского эпителия [2]. Ряд авторов различают в общей группе этих новообразований две разновидности, каждая из которых претендует на онконологическую самостоятельность, — собственно аденоакантома и железисто-плоскоклеточные виды рака.

1. Появление плоскоклеточных структур при гиперпластических процессах и раковых новообразованиях в эндометрии обусловлено прямой метапластической трансформацией железистого эпителия в плоский, осуществляющейся путём ряда промежуточных стадий, нередко выявляемых микроскопически при внутрижелезистой локализации плоскоклеточных пролифератов.

2. Существует и другая гипотеза, авторы которой рассматривают аденоакантому эндометрия как своеобразную комбинированную злокачественную опухоль, представленную железистыми и плоскоклеточными раковыми структурами, развивающимися независимо друг от друга из самостоятельных клеточных популяций. Другими словами, предполагают существование в эндометрии самостоятельного источника плоскоклеточной пролиферации. Однако эта теория имеет небольшое количество сторонников.

3. Упоминают о возможности возникновения редких истинных комбинированных видов рака, представляющих собой первично-множественный рак шейки и тела матки со слиянием, а в запущенных случаях — в один опухолевый конгломерат очагов плоскоклеточного рака влагалищной части шейки матки или цервикального канала и эндометриальной карциномы. Эти редкие опухоли являются коллизионными раками анатомически смежных областей и требуют выделения в отдельную категорию.

4. Некоторые авторы объясняют появление аденоакантотических структур в рассматриваемых опухолях патологической пролиферацией катабиотически изменённого призматического эпителия, образующего солидные или симулирующие плоскоэпителиальные структуры. Эта точка зрения имеет наименьшее количество сторонников.

Много спорного и неясного не только в терминологии и гистогенезе аденоакантом эндометрия. Отсутствует единство мнения и в отношении биологической природы плоскоклеточных пролифератов.

О.К.Хмельницкий полагал, что оба компонента — железистый и плоскоклеточный —

равноценны по своей биологической раковой или соответственно предраковой сущности.

Между тем, в значительно более редких случаях морфологические особенности плоскоклеточного компонента аденоакантомы не вызывают сомнений в его раковой природе, показывая выраженную атипичность и анаплазию клеток многослойного пласта, выраженный ядерный и клеточный полиморфизм, признаки инвазивного роста. Такие образования со злокачественными признаками в обоих компонентах обозначают терминами железисто-плоскоклеточных (аденосквамозных) или мукоэпидермоидных видов рака.

На сегодняшний день существующая терминологическая разногласия проливает немного света на суть вопроса, и каждая группа исследователей продолжает оставаться при своём мнении. Гистологическая классификация ВОЗ опухолей женского полового тракта (2014) рекомендует называть биморфные аденокарциномы эндометрия эндометриоидными аденокарциномами с плоскоклеточной дифференцировкой.

Разработка классификации эндометриоидных карцином обусловлена новыми данными в молекулярно-генетических исследованиях [3].

Наиболее частые генетические изменения, которые встречаются в эндометриоидных аденокарциномах (тип I по Бохману), — мутации в генах PTEN, KRAS, CTNNB1, PIK3CA и MSI. Эндометриоидные карциномы 2-го типа по Бохману, которые в основном бывают серозными карциномами, характеризуются наличием мутаций TP53 и генной амплификацией HER2/neu.

Панель иммунных маркёров, включающая p53, рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR) и ген PTEN, позволяет дифференцировать эндометриоидную и серозную карциномы. Диккий тип p53 (очаговая слабая ядерная позитивность), сильная экспрессия ER и PR, утрата PTEN свидетельствуют об эндометриоидной карциноме. Аберрантная экспрессия p53 (сильное диффузное ядерное окрашивание или полное отсутствие окрашивания), слабая или отсутствующая экспрессия ER и PR и экспрессия PTEN характерны для серозной карциномы.

С.В.Вторушин и Р.Д.Малых (2017) [4] представляют обзор литературы с анализом исследований рака эндометрия на основе молекулярно-генетических данных. Необходимость последних обусловлена клиническими наблюдениями, по которым генетический профиль опухолей не всегда соответствует их морфологической структуре. Последнее обстоятельство

меняет тактику лечения пациенток. Предложена концепция четырёх новых подгрупп злокачественных новообразований эндометрия: «Ultra-mutated», «Hypermutated», «Copy-number low», «Copy-number high» (serous-like). Приведены результаты молекулярно-генетических исследований, характерных для каждой группы. Обращают большое внимание на роль мутации гена POLE опухолей «ультрамутированной» подгруппы. Обсуждают различные теории благоприятного прогноза у данной категории пациенток. Приводят различные преимущества введения молекулярно-генетической классификации, позволяющие изменить подходы к лечению рака эндометрия в зависимости от степени риска его развития и прогноза.

Все приведённые данные расширяют представления об эндометриоидных карциномах тела матки и свидетельствуют о фундаментальных исследованиях в этой области, заложенных О.К. Хмельницким.

По данным Национального медицинского исследовательского центра онкологии (Ростов-на-Дону) за 5 лет (2016–2020) в отделении онкогинекологии пролечена 1281 больная по поводу рака тела матки. При этом эндометриоидная аденокарцинома была выявлена у 995 (77,7%) больных, серозная, светлоклеточная и недифференцированная карциномы — у 75 (5,9%) женщин. Эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой обнаружена у 181 (14,1%) больной, плоскоклеточная карцинома эндометрия — у 30 (2,3%) человек. Клинически отмечено, что биморфная эндометриоидная аденокарцинома протекает как неблагоприятный вариант.

Одно из важнейших направлений онкоморфологии в работах О.К. Хмельницкого — проблема нейроэндокринных опухолей.

В 70–80-х годах XX века работ, посвящённых нейроэндокринной системе, было мало. Выход сборника статей «Инкреторные гранулоцитомы (апудомы)» [5] под редакцией Д.И. Головина и О.К. Хмельницкого имел большое значение для отечественной патологической анатомии.

В этих работах было показано, что есть эндокринные опухоли, секретирующие биогенные амины и пептидные гормоны. В качестве обобщающего названия для этих новообразований, отчасти известных как апудомы, был предложен термин «инкреторные гранулоцитомы». В книге рассмотрены вопросы гистогенеза, гистологического строения, классификации и диагностики, которые встречаются в практической деятельности патологоанатомов. Наи-

большее внимание уделено гистологическим вариантам строения инкреторных гранулоцитом различной локализации и вопросам их дифференциальной морфологической диагностики. Дано обоснование предлагаемой замены термина «апудомы» на «инкреторные гранулоцитомы». Особое внимание уделено гистологической классификации ВОЗ, трудностям с терминологией. Последнее обстоятельство присутствует и до сих пор. Терминологические дебаты не утихают, и каждый раз появляются новые термины, о которых будет сказано ниже.

В создании классификации ВОЗ 1975 г. опухолей эндокринных желёз с включением в неё инкреторных гранулоцитом принимали участие О.К. Хмельницкий и А.А. Черемных. В данной книге вопросы дифференциальной диагностики инкреторных гранулоцитом основаны преимущественно на их морфологических особенностях, выявляемых при световой микроскопии с использованием методов окрашивания, доступных практически патологоанатомам. Кроме того, подчеркнута необходимость определения функциональной характеристики опухолей.

Характерные морфологические особенности нейроэндокринных опухолей — комбинации альвеолярных, трабекулярных или солидных структур с хорошо развитой сетью синусоидальных сосудов. Возможны ячеистые, псевдожелезистые гнёзда из мелких призматических тёмных или светлых клеток, иногда образующих «палисады» по периферии клеточных гнёзд.

При эндокринноклеточных видах рака большое значение имеет выявление секреторных гранул, определяемых при серебрении. Основное значение приобретают цитологические особенности опухолевой ткани. Морфологические критерии злокачественности нередко бывают скудными и неопределёнными. Абсолютные клинко-морфологические признаки малигнизации — упорные рецидивы и метастазы.

В заключении монографии Д.И. Головина и О.К. Хмельницкого вместо очередного англицизма (научоподобного термина «апудома») обосновано введение термина «инкреторные гранулоцитомы», который упрощает и отражает морфологическую сущность элементов опухоли.

Вся дальнейшая история по изучению нейроэндокринных опухолей показывает, что термины — временные определения, которые с получением новых знаний и методов исследования могут меняться. Однако морфологический портрет этих опухолей, описанный в книге «Инкреторные гранулоцитомы», не утратил своей актуальности. И сегодня мы от-

даём дань глубокого уважения авторам этого руководства. А термин «апудома», по образному выражению О.К. Хмельницкого «загранично-фирменный», имеет на сегодняшний день историческое значение.

В настоящее время успехи в развитии исследований нейроэндокринных опухолей приобрели чрезвычайное значение. Применяют новые методы диагностики. Успехи иммунодиагностического метода позволили разработать новые классификации и создать препараты таргетной терапии, что даёт возможность индивидуализировать лечение больных нейроэндокринными опухолями.

Увеличение количества диагностируемых нейроэндокринных опухолей во всём мире в значительной мере связано с привлечением внимания к данной патологии.

Кроме обычных рутинных методов исследования, применяют молекулярно-генетические методы, позволяющие объяснить этиологию этих опухолей с позиций нарушения генов и хромосом.

Одним из наиболее важных изменений в 5-м издании классификации ВОЗ опухолей желудочно-кишечного тракта (2019) [6] стала классификация нейроэндокринных новообразований, которые могут локализоваться в разных органах. Общие признаки, определяющие классификацию всех нейроэндокринных новообразований, представлены в отдельном введении.

Согласно консенсусному соглашению 2017 г., экспертами предложено различать высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы — на всех участках, где возникают эти новообразования.

Геномные данные привели к изменению классификации смешанных нейроэндокринных новообразований. Они сгруппированы в концептуальную категорию «смешанные нейроэндокринно-нечайноэндокринные карциномы», сходные с изменениями аденокарциномы, или нейроэндокринные карциномы, а не нейроэндокринные опухоли, и, вероятно, отражают клональную эволюцию внутри опухолей, что вызывает растущий интерес исследователей. Изучение этих смешанных карцином может привести к более ясному пониманию других аспектов клональности опухолей, в частности опухолей пищеварительной системы, как и других опухолей органов и тканей.

Данную тематику широко разрабатывают в стенах нашего учреждения, включая мультидисциплинарный подход, о котором писал О.К. Хмельницкий.

Жизненный путь выдающегося отечественного патологоанатома освещён в статье Н.А. Хмельницкой и соавт. (2020) [7].

О.К. Хмельницкий был необыкновенно талантливым, творческим человеком. Несомненно, что Олег Константинович относится к элитарным личностям, несущим добро, знания, искусство.

Заключение. Приводимые результаты исследований на новом методологическом уровне показывают современные достижения, позволяющие раскрыть те патоморфологические процессы, которые были описаны ранее. Кроме того, только базируясь на предыдущих знаниях, можно по-новому трактовать полученные результаты и применять их в лечении больных.

Отмечая 100-летие со дня его рождения О.К. Хмельницкого — талантливого учёного, внёсшего неоценимый вклад в развитие и совершенствование патологической анатомии, — все, кто имел возможность общения с ним, вспоминают о нём с благодарностью и признательностью.

Участие авторов. Е.М.Н. — концепция и дизайн работы, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации, редактирование; Т.И.М. — сбор информации, редактирование, критический пересмотр содержания; В.С.Т. — сбор материала по нейроэндокринным опухолям. **Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *WHO Classification of Tumours*. 4th ed. Vol. 6, WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Ed. by R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Young. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2014; 121–135.
2. Хмельницкий О.К. *Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки*. Руководство. СПб.: Сотис. 2000; 336 с. [Khmel'nitskiy O.K. *Tsitologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolevaniy sheyki i tela matki*. Rukovodstvo. (Cytological and histological diagnostics of diseases of the cervix and the body of the uterus. Manual.) SPb.: Sotis. 2000; 336 p. (In Russ.)]
3. Hanley K.Z., Birdsong G.G., Mosunjac M. Recent developments in surgical pathology of the uterine corpus. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017; 147 (4): 528–541. DOI: 10.5858/arpa.2016-0284-SA.
4. Вторушин С.В., Малых Р.Д. Современные предпосылки для молекулярно-генетической классификации рака эндометрия. *Архив патол.* 2017; (3): 57–62. [Vtorushin S.V., Malykh R.D. Current prerequisites for a molecular genetic classification of endometrial can-

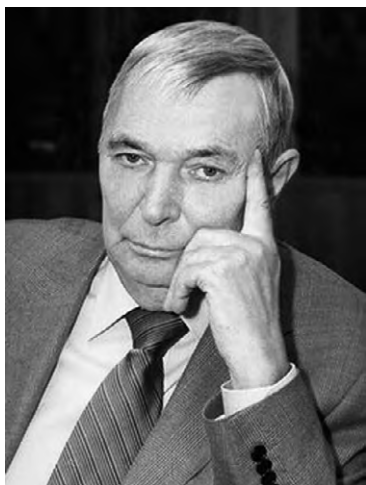
cer. *Arkhiv patologii*. 2017; (3): 57–62. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol201779357-62.

5. *Инкреторные гранулоцитомы (апудомы). Вопросы гистологии, гистогенеза, морфологической диагностики*. Под ред. Д.И. Головина, О.К. Хмельницкого. Л.: Медицина. 1983; 125 с. [*Inkretornye granulotsitomy (apudomy). Voprosy gistologii, gistogeneza, morfologicheskoy diagnostiki*. (Endocrine granulocytomas (apudomas). Questions of histology, histogenesis, morphological diagnostics.) Ed. by D.I. Golovina, O.K. Khmelnskiy. Leningrad: Meditsina. 1983; 125 p. (In Russ.)]

6. *WHO Classification of Tumours*. 5th ed. Vol. 1, Digestive system tumours. Lyon. 2019; 13–22.

7. Хмельницкая Н.М., Чирский В.С., Деев Р.В. Олег Константинович Хмельницкий (1920–2004). К 100-летию со дня рождения. *Архив патол.* 2020; 82 (5): 84–88. [Khmelnskaya N.M., Chirskiy V.S., Deev R.V. Oleg Konstantinovich Khmelnskiy (1920–2004). On the occasion of the 100th birth anniversary. *Arkhiv patologii*. 2020; 82 (5): 84–88. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol20208205184.

Академику Александру Александровичу Баранову — 80 лет



Выдающемуся детскому врачу, учёному, педагогу и крупному организатору здравоохранения России Александру Александровичу Баранову исполнилось 80 лет. Это юбилей не только учёного-педиатра, но и общественного деятеля государственного масштаба в сфере охраны материнства и детства. Его лозунг «Сохраним здоровье детей — сохраним Россию» стал по существу программой деятельности педиатрического сообщества в условиях тяжелейшего социально-экономического кризиса 90-х годов прошлого века и продолжает оставаться таковым в условиях новых вызовов современной России.

Александр Александрович окончил Казанский государственный медицинский институт по специальности «Педиатрия» в 1964 г., где в дальнейшем и проходил аспирантуру. В 1969 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию. В последующие годы работал на базе Горьковского научно-исследовательского института (НИИ) педиатрии, где проделал путь от научного сотрудника до директора института, защитив в 1979 г. докторскую диссертацию.

В 1987 г. А.А.Баранов был назначен на должность заместителя министра здравоохранения СССР, в 1991 г. стал первым заместителем министра здравоохранения СССР. В этом же году за высокие заслуги в области детского здравоохранения был избран в Российскую академию медицинских наук (РАМН) членом-корреспондентом.

С 1992 по 2015 г. возглавлял ряд педиатрических кафедр в Первом Московском

государственном медицинском университете им. И.М.Сеченова. В 1996 г. был назначен директором НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, а с 1998 по 2018 г. возглавлял Научный центр здоровья детей РАМН.

В 1995 г. стал действительным членом-академиком Российской академии наук (РАН), а в 2011 г. — действительным членом РАН по отделению физиологии и фундаментальной медицины. В настоящее время он продолжает научную деятельность в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Центральной клинической больницы РАН, оставаясь с 2005 г. главным внештатным специалистом-педиатром Минздрава России.

Вся его профессиональная жизнь посвящена одной благородной цели — беречь и укреплять здоровье детей России. А.А.Баранов — блестящий организатор здравоохранения, внёсший заметный вклад в развитие российской системы охраны здоровья детей. Он сформировал ряд приоритетных научных направлений, которые способствовали снижению заболеваемости, инвалидизации и смертности детей и подростков в нашей стране. Александр Александрович — один из основоположников развития в России детской гастроэнтерологии, педиатрической экопатологии, фундаментальных исследований неспецифической резистентности ребёнка, концепции охраны здоровья детей и подростков в образовательных учреждениях.

Выдающееся достижение А.А.Баранова — создание современной концепции профилактической педиатрии, одно из приоритетных направлений которой — выявление и оздоровление детей из групп риска по определённой патологии. А.А.Баранов внёс существенный вклад в возрождение научно-практического подхода по активному формированию здоровья подрастающего поколения, создал научную школу профилактической педиатрии, стал инициатором разработки федеральной программы «Здоровый ребёнок». Венец творческих, организаторских и общественных начал в деятельности учёного — разработанные под его руководством «Концепция государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации», «Концепция Федерального закона “Об охране здоровья детей в Российской Федерации”»,

«Тенденции и закономерности состояния здоровья детского населения Российской Федерации», «Изучение качества жизни в педиатрии».

Более 20 лет А.А.Баранов возглавлял Союз педиатров России, который получил международное признание. Свидетельства тому — проведение 3–6 июля 2009 г. IV Европейского педиатрического конгресса в Москве, избрание А.А.Баранова на должность вице-президента Европейской педиатрической ассоциации (2007–2013).

Сегодня научное наследие академика А.А.Баранова — созданные им ведущие научные школы в области педиатрии и организации детского здравоохранения. Он автор более 500 научных публикаций, из них 72 монографий и руководств, а также атласов, клинических рекомендаций, учебников и учебных пособий, которые неоднократно переиздавали.

А.А.Баранов пользуется заслуженным авторитетом у международного сообщества педиатров, будучи членом исполкома Международной педиатрической ассоциации и исполкома Европейского общества педиатров. Многогранный труд А.А.Баранова высоко оценён Правительством страны, он награждён Орденами Трудового Красного Знамени и Почёта, многими медалями и почётными званиями.

В 2005 г. А.А.Баранов стал лауреатом Международной премии «Профессия — жизнь» в номинации «За выдающийся вклад в сохранение здоровья детей России». Указом Президента Российской Федерации за большой вклад в развитие медицинской науки, здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу Александр Александрович награждён орденами «За заслуги перед Отечеством» II, III и IV степеней, а также медалями и целым рядом общественных наград и поощрений, в числе которых почётные грамоты Федерального собрания Российской Федерации, ордена Русской православной церкви.

Свой юбилей Александр Александрович Баранов встречает в расцвете творческих сил, организаторской энергии, полный новых замыслов, направленных на сбережение будущего России — здоровья российских детей.

Коллектив Казанского государственного медицинского университета поздравляет Александра Александровича с юбилеем и желает крепкого здоровья, счастья, благополучия и новых творческих побед на благо здоровья детей России.

Редакция «Казанского медицинского журнала» присоединяется к этим поздравлениям.

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.

Могут ли симптомы и данные клинического обследования точно диагностировать COVID-19?

COVID-19 поражает многие органы организма, поэтому у людей с COVID-19 может быть широкий спектр симптомов. Симптомы и признаки болезни могут быть важны для того, чтобы помочь им и медицинскому персоналу, с которым они вступают в контакт, узнать, есть ли у них эта болезнь.

Симптомы. У людей с лёгкой формой COVID-19 могут быть кашель, боль в горле, высокая температура, диарея, головная боль, боль в мышцах или суставах, усталость, потеря или нарушение обоняния и вкусовых ощущений.

Признаки выявляют в результате клинического обследования. Признаки COVID-19, рассмотренные в этом обзоре, включают звуки в лёгких, кровяное давление, уровень кислорода в крови и сердечный ритм.

Часто люди со слабыми симптомами обращаются к врачу (терапевту). Люди с более тяжёлыми симптомами могут обратиться в больницу или отделение скорой помощи. В зависимости от результатов клинического обследования пациенты могут быть отправлены домой на изоляцию, могут получить направление на дополнительные анализы или быть госпитализированы.

Почему важен точный диагноз? Точный диагноз гарантирует, что люди принимают меры, чтобы избежать передачи болезни и получить надлежащий уход. Это важно для людей, так как снижает вред и экономит время и ресурсы.

Что мы хотели узнать? Мы хотели узнать, насколько точна диагностика COVID-19 в условиях первичной помощи или больницы (стационара), основываясь на симптомах и признаках, полученных в результате клинического обследования.

Что мы сделали? Мы провели поиск на предмет исследований, в которых оценивали точность симптомов и признаков для диагностики COVID-19. Исследования должны были быть

проведены только в учреждениях первичной помощи или в амбулаторных условиях. Исследования людей, находящихся в больнице, включали только в том случае, если симптомы и признаки регистрировали у них при их поступлении в больницу.

Включённые исследования. Мы нашли 44 соответствующих исследования с общим числом участников 26 884. В исследованиях оценивали 84 отдельных признака и симптома, а в некоторых оценивали сочетания признаков и симптомов. 3 исследования были проведены в учреждениях первичной помощи (1824 участника), 9 — в специализированных клиниках тестирования на COVID-19 (10 717 участников), 12 — в больничных амбулаториях (5061 участник), 7 исследований были проведены среди госпитализированных пациентов (1048 участников), 10 — в отделениях неотложной помощи (3173 участника), в 3 исследованиях условия не были указаны (5061 участник). Ни одно из исследований не было посвящено конкретно детям, и только одно исследование было посвящено пожилым людям.

Основные результаты. В исследованиях не проводили чёткого разграничения между лёгким и тяжёлым течением COVID-19, поэтому мы представляем объединённые результаты по лёгкому, среднему и тяжёлому течению заболевания.

Симптомами, которые наиболее часто изучались, были кашель и лихорадка. В наших исследованиях в среднем у 21% участников был подтверждённый COVID-19, что означает, что в группе из 1000 человек примерно 210 человек будут иметь COVID-19.

Согласно исследованиям, включённым в наш обзор, в группе из тех же 1000 человек около 655 человек будут кашлять. Из них у 142 (19%) человек на самом деле будет COVID-19. Из 345 человек, у которых нет кашля, COVID-19 будет у 68.

В той же самой группе из 1000 человек примерно у 371 из них будет лихорадка. Из них у 113 (19%) человек на самом деле будет COVID-19. Из 629 пациентов без лихорадки COVID-19 будет у 97 из них.

Потеря обоняния или вкуса также значительно увеличивает вероятность наличия COVID-19. Например, в населении, где 2% людей имеют COVID-19, потеря либо обоняния, либо ощущения вкуса увеличит вероятность наличия COVID-19 до 8%.

Насколько надёжны эти результаты? Точность отдельных симптомов и признаков сильно варьировала в разных исследованиях. Кроме того, в исследованиях отбирали участников таким образом, что точность тестов, основанных на симптомах и признаках, может быть неопределённой.

Выводы. Большинство исследований были проведены в больничных условиях, поэтому результаты могут быть не совсем репрезентативными для учреждений первичной помощи. Результаты неприменимы к детям или пожилым людям, а также не проводят чёткой дифференциации между степенями тяжести заболевания.

Результаты свидетельствуют о том, что один единственный симптом или признак, включён-

ный в этот обзор, не может точно диагностировать COVID-19. Однако наличие потери чувства вкуса или обоняния может служить красным знаком о наличии заболевания. Наличие высокой температуры или кашля также может быть полезным для идентификации людей, у которых может быть COVID-19. Эти симптомы могут быть полезны для дальнейшего тестирования, если они присутствуют.

Необходимы дальнейшие исследования для изучения сочетаний симптомов и признаков и тестирование неотобранных групп населения в учреждениях первичной помощи, а также у детей и пожилых людей.

Насколько актуален этот обзор? Для этого обновления обзора авторы провели поиск исследований, опубликованных в период с января по июль 2020 г.

Обзор следует цитировать таким образом:

Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MMG, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A, Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 2. Art. No.: CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.pub2.

Насколько точны экспресс-тесты для диагностики COVID-19?

Какие существуют экспресс-тесты на COVID-19? Экспресс-тесты в условиях пункта медицинской помощи делают с целью подтверждения или исключения инфекции COVID-19 у людей с симптомами COVID-19 или без них. Они:

- портативные, поэтому их можно использовать в любом месте, где находится пациент (в точке оказания помощи);
- легко выполнимы, с минимальным дополнительным оборудованием или минимумом сложных подготовительных этапов;
- стоят дешевле, чем стандартные лабораторные исследования;
- не требуют специального оператора или установки, условий; и
- предоставляют результаты «пока вы ждёте».

Нас интересовали два вида экспресс-тестов, применяемых в местах оказания помощи, тесты на антигены и молекулярные тесты. Тесты на антигены выявляют белки вируса; они поставляются в одноразовых пластиковых кассетах, похожих на тесты на беременность. Быстрые молекулярные тесты выявляют генетический материал вируса аналогично лабораторным методам,

но с помощью небольших приборов, которые легко транспортировать или устанавливать вне специализированной лаборатории. В обоих случаях исследуют образцы из носа или горла.

Почему этот вопрос важен? Люди с подозрением на COVID-19 должны быстро узнать, инфицированы ли они, чтобы они могли самоизолироваться, получить лечение и информировать находившихся в близком контакте. В настоящее время инфекцию COVID-19 подтверждают лабораторным тестом под названием RT-PCR, для проведения которого используют специальное оборудование, а для получения результата часто требуется не менее 24 часов.

Экспресс-тесты в пунктах оказания медицинской помощи могут открыть доступ к тестированию для гораздо большего числа людей, как с симптомами, так и без них, возможно, в местах, отличных от медицинских учреждений. Если они будут точными, то более быстрая диагностика позволит людям быстрее принять необходимые меры, что может снизить распространение COVID-19.

Что мы хотели выяснить? Мы хотели узнать, достаточно ли точны коммерчески

доступные быстрые тесты на антигены и молекулярные тесты в точках оказания помощи, чтобы надёжно диагностировать инфекцию COVID-19, а также выяснить, отличается ли точность у людей с симптомами и без симптомов.

Что мы сделали? Мы искали исследования, в которых оценивали точность любого коммерческого экспресс-теста на антиген или молекулярного теста в пункте оказания медицинской помощи людям, тестируемым на COVID-19 с помощью RT-PCR. Людей могли тестировать в больнице или по месту жительства. В исследованиях могли проверять людей с симптомами или без них.

В тестах должны были использовать минимальное оборудование, проводить их безопасно, без риска заражения от образца, и иметь результаты в течение 2 часов после отбора образца.

Что мы нашли. Мы включили 64 исследования в этот обзор. Они исследовали в общей сложности 24 087 образцов из носа или горла; COVID-19 был подтверждён в 7415 из этих образцов. В ходе исследований было изучено 16 различных тестов на антигены и 5 различных молекулярных тестов. Они проходили в основном в Европе и Северной Америке.

Основные результаты. *Тесты на антигены.* У людей с подтверждённым COVID-19, тесты на антиген правильно определили инфекцию COVID-19 в среднем у 72% людей с симптомами по сравнению с 58% людей без симптомов. Тесты были наиболее точными при использовании в первую неделю после появления симптомов (в среднем 78% подтверждённых случаев имели положительные тесты на антиген). Вероятно, это связано с тем, что в первые дни после заражения в организме человека находится наибольшее количество вируса.

У людей, которые не болели COVID-19, тесты на антиген правильно исключили инфекцию у 99,5% людей с симптомами и у 98,9% людей без симптомов.

Различные марки тестов различаются по точности. Объединённые результаты одного теста (SD Biosensor STANDARD Q) соответствовали стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) как «приемлемые» для подтверждения и исключения COVID-19 у людей с признаками и симптомами COVID-19. Ещё два теста соответствовали приемлемым стандартам ВОЗ (Abbott Panbio и BIONOTE NowCheck), по крайней мере, в 1 исследовании.

Используя сводные результаты для SD Biosensor STANDARD Q, если 1000 человек с симптомами прошли тест на антиген, и у 50 (5%) из них действительно был обнаружен COVID-19, то:

– у 53 человек будет положительный результат теста на COVID-19; из них 9 (17%) человек не будут иметь COVID-19 (ложноположительный результат);

– у 947 человек будет отрицательный результат теста на COVID-19; из них у 6 (0,6%) человек на самом деле будет COVID-19 (ложноотрицательный результат).

Ожидается, что у людей, не имеющих симптомов COVID-19, число подтверждённых случаев будет гораздо меньше, чем у людей с симптомами. Используя сводные результаты для SD Biosensor STANDARD Q, если в большой популяции в 10 000 человек без симптомов все прошли тест на антиген, и у 50 (0,5%) из них действительно был обнаружен COVID-19, то:

– у 125 человек будет положительный результат теста на COVID-19; из них 90 (72%) человек не будут иметь COVID-19 (ложноположительный результат);

– у 9875 человек будет отрицательный результат теста на COVID-19; из них у 15 (0,2%) человек на самом деле будет COVID-19 (ложноотрицательный результат).

Молекулярные тесты. Хотя общие результаты диагностики и исключения COVID-19 были хорошими (95,1% инфекций правильно диагностированы и 99% правильно исключены), 69% исследований использовали тесты в лабораториях, а не в местах оказания медицинской помощи, и лишь в немногих исследованиях следовали инструкциям производителей тестов. Большинство данных относятся к тестам ID NOW и Xpert Xpress. Мы отметили большую разницу в обнаружении COVID-19 между двумя тестами, но мы не можем быть уверены в том, останутся ли результаты такими же в реальных условиях. Мы не смогли изучить различия между людьми с симптомами и без них, а также время с момента появления симптомов, поскольку исследования не предоставили достаточно информации о своих участниках.

Насколько надёжны результаты этих исследований? В целом исследования, в которых оценивали тесты на антигены, использовали более строгие методы, чем те, в которых оценивали молекулярные тесты, особенно при отборе участников и проведении тестов. Иногда исследования проводили не на тех людях, для которых они предназначались, и не соблюдали инструкции производителей по использованию теста. Иногда анализы не проводили в пункте оказания медицинской помощи. Почти все исследования (97%) основывались на единственном отрицательном результате RT-PCR как доказательстве отсутствия инфекции COVID-19. Результаты тести-

рования различных марок различались, и лишь немногие исследования напрямую сравнивали одну испытуемую марку с другой. Наконец, не все исследования предоставили достаточно информации о своих участниках, чтобы мы могли судить о том, как долго у них были симптомы, и даже о том, были ли у них симптомы.

Что это значит? Некоторые тесты на антигены достаточно точны, чтобы заменить RT-PCR при использовании у людей с симптомами. Это было бы наиболее полезно, когда требуется быстрое принятие решений по уходу за пациентом, или если RT-PCR недоступен. Тесты на антигены могут быть наиболее полезны для выявления вспышек или для отбора людей с симптомами для дальнейшего тестирования методом ПЦР, что позволяет проводить самоизоляцию или отслеживать контакты и снижает нагрузку на лабораторные службы. Люди, получившие отрицательный результат теста на антиген, всё равно могут быть инфицированы.

Несколько молекулярных тестов, проводимых в пунктах медицинской помощи, показывают очень высокую точность и потенциал для

использования, но требуется больше доказательств их эффективности при оценке в реальных условиях.

Нам нужны дополнительные данные по быстрому тестированию у людей без симптомов, по точности повторного тестирования, тестированию вне медицинских учреждений, например в школах (включая самотестирование), и прямому сравнению марок тестов, при этом тестеры должны следовать инструкциям производителей.

Насколько актуален этот обзор? Этот обзор обновляет наш предыдущий обзор и включает данные, опубликованные к 30 сентября 2020 г.

Обзор следует цитировать таким образом:

Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Domen J, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeflang MMG, McInnes MDF, Spijker R, Van den Bruel A, Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD013705. DOI: 10.1002/14651858.CD013705.pub2.