

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ Том 21
URAL MEDICAL JOURNAL № 3
2022

Главный редактор

Ковтун О. П., Екатеринбург, Россия

Заместитель главного редактора

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Базарный В.В., Екатеринбург, Россия
Борзунов Д.Ю., Екатеринбург, Россия
Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия
Волкова Л.И., Екатеринбург, Россия
Изможерова Н.В., Екатеринбург, Россия
Лещенко И.В., Екатеринбург, Россия
Максимов Д.М., Екатеринбург, Россия
Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Россия
Руднов В.А., Екатеринбург, Россия
Смоленская О.Г., Екатеринбург, Россия
Уфимцева М.А., Екатеринбург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Важенин А.В., Челябинск, Россия
Голухова Е.З., Москва, Россия
Стародубов В.И., Москва, Россия
Баранов А.А., Москва, Россия
Драпкина О.М., Москва, Россия
Кутепов С.М., Екатеринбург, Россия
Москалёв А.А., Сыктывкар, Россия
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия
Усачёв Д.Ю., Москва, Россия
Jes Olesen, Копенгаген, Дания
Juriy Wybe Wladimiroff, Кембридж,
Великобритания

Editor-in-chief

Kovtun Olga P., Ekaterinburg, RF

Deputy Editor-in-chief

Vakhlova Irina V., Ekaterinburg, RF

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Bazarnyi, Ekaterinburg, RF
Dmitry Yu. Borzunov, Ekaterinburg, RF
Irina V. Vakhlova, Ekaterinburg, RF
Larisa I. Volkova, Ekaterinburg, RF
Nadezhda V. Izmozherova, Ekaterinburg, RF
Igor V. Leshchenko, Ekaterinburg, RF
Dmitry M. Maksimov, Ekaterinburg, RF
Tatiana A. Oboskalova, Ekaterinburg, RF
Vladimir A. Rudnov, Ekaterinburg, RF
Olga G. Smolenskaya, Ekaterinburg, RF
Marina A. Ufimtseva, Ekaterinburg, RF

EDITORIAL COUNCIL

Andrey V. Vazhenin, Chelyabinsk, RF
Elena Z. Golukhova, Moscow, RF
Vladimir I. Starodubov, Moscow, RF
Alexander A. Baranov, Moscow, RF
Oxana M. Drapkina, Moscow, RF
Sergey M. Kutepov, Ekaterinburg, RF
Alexey A. Moskaev, Syktyvkar, RF
Leyla S. Namazova-Baranova, Moscow, RF
Dmitrij Yu. Usachev, Moscow, RF
Jes Olesen, Copenhagen, Denmark
Juriy Wybe Wladimiroff, Cambridge,
United Kingdom

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

РИСК НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КОГОРТЕ ПЕРСОНАЛА, УЧАСТВУЮЩЕГО
В УТИЛИЗАЦИИ ЯДЕРНЫХ БОЕПРИПАСОВ.....4

Брикс К.В., Григорьева Е.С., Банникова М.В., Азизова Т.В., Жунтова Г.В.

Кардиология

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....15

Идрисова Г.Б., Галикеева А.Ш., Шарафутдинов М.А., Зиннурова А.Р., Валиев А.Ш.

Внутренние болезни

ПРИМЕНЕНИЕ ФОРСАЙТ-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ОГРАНИЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ,
ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В ПОПУЛЯЦИИ.....21

Струин Н.Л., Струина Н.Н., Уфимцева М.А., Андреев Ю.Ю., Гурковская Е.П.

Дерматовенерология

АНАЛИЗ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА РАНЕВОГО ОТДЕЛЯЕМОГО У ПАЦИЕНТОВ
С МЕДИКАМЕНТОЗНО-АССОЦИИРОВАННЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТИ.....30

Виноградова Н.Г., Харитонова М.П., Львов К.В.

Стоматология

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАПРАВЛЕННОЙ
ТКАНЕВОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ.....38

Коновалова Е.В., Иванов П.В., Зюлькина Л.А., Небылицын И.В.

Стоматология

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА НА ДИАМЕТР СТЕНТИРУЕМОЙ АРТЕРИИ
ПРИ ПЛАНОВОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА.....46

Царьков А.В., Левит А.Л.

Анестезиология и реаниматология

ТРАНСПОРТАБЕЛЬНОСТЬ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ЭТАПЕ ПРЕДТРАНСПОРТНОЙ ПОДГОТОВКИ.....51

Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф., Курганский А.А.

Анестезиология и реаниматология

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ВЕРТЕБРОГЕННОГО БОЛЕВОГО РАДИКУЛЯРНОГО СИНДРОМА ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА.....60

Князева Я.А., Гончаров М.Ю.

Неврология

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН У НАСЕЛЕНИЯ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ.
СТАТИСТИКА И ТРЕНДЫ.....66

Бурлева Е.П., Шастин А.С., Пешков А.В., Тюрин С.А., Солодушкин С.И.

Общественное здоровье и здравоохранение

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПРОГНОЗЫ БОЛЕЗНЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ ПОВЫШЕННЫМ КРОВЯННЫМ
ДАВЛЕНИЕМ, В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....75

Манойлов А.Е.

Общественное здоровье и здравоохранение

ОЦЕНКА СТУДЕНТАМИ АУДИТОРНЫХ ЗАНЯТИЙ ПО ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БЕЗ КОНТАКТА С
ПАЦИЕНТАМИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ КОВИД-19.....82

Попов А.А., Думан В.Л., Миронов В.А., Акимова А.В., Хусаинова Д.Ф.

Медицинское образование

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ РЕДКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ КОШАЧЬИХ ЦАРАПИН.....88

Колесников А.В., Кирсанова И.В., Кулина Е.М., Гришина Т.Д.

Офтальмология

ДВУСТОРОННЯЯ ПЕРЕДНЯЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ ОПТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ НА ФОНЕ ВПЕРВЫЕ
ВЫЯВЛЕННОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ.....94

Полтанова Т.И., Белоусова Н.Ю., Волкова С.А.

Офтальмология

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМ
ПОРОКОМ СЕРДЦА НА ФОНЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ.....100

Филиппова О.А., Вахлова И.В., Кузнецов Н.Н., Кабдрахманова О.Т.

Педиатрия

СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА, АССОЦИИРОВАННЫЙ
С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ INF2.....107

Журавлева Н.С., Фрайфельд Т.А., Воробьева О.А., Телина А.С., Минеева Н.Ю.

Педиатрия

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....114

Косова А.А., Чалана В.И., Итани Т.М., Семенов А.В.

Эпидемиология

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

RISKS OF NON-CANCER DISEASES IN THE COHORT OF PERSONNEL INVOLVED IN THE DISPOSAL OF NUCLEAR MUNITIONS.....4

Briks K.V., Grigoryeva E.S., Bannikova M.V., Azizova T.V., Zhuntova G.V.

Cardiology

PECULIARITIES OF MANIFESTATIONS OF CHRONIC DISEASES AFTER A COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION.....15

Idrisova G.B., Galikeeva A.Sh., Sharafutdinov M.A., Zinnurova A.R., Valiev A.Sh.

Internal medicine

USING FORESIGHT TECHNOLOGY TO LIMIT THE SPREAD OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN THE POPULATION.....21

Struin N.L., Struina N.N., Ufimtseva M.A., Andreev Ju. Ju., Gurkovskaya E.P.

Dermatovenerology

ANALYSIS OF WOUND DISCHARGE MICROBIOTA IN PATIENTS WITH DRUG-ASSOCIATED OSTEONECROSIS OF THE JAW.....30

Vinogradova N.G., Kharitonova M.P., Lvov K.V.

Stomatology

CLINICAL AND RADIOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASE USING DIRECTED TISSUE REGENERATION.....38

Konovalova E.V., Ivanov P.V., Zyulkina L.A., Nebylitsin I.V.

Stomatology

EFFECT OF DEXMETETOMIDINE ON STENTED ARTERY DIAMETER DURING ELECTIVE ENDOVASCULAR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION.....46

Tsarkov A.V., Levit A.L.

Anesthesiology and intensive care

TRANSPORTABILITY OF NEWBORNS AT THE STAGE OF PRE-TRANSPORT EVALUATION.....51

Kovtun O.P., Davydova N.S., Mukhametshin R.F., Kurganski A.A.

Anesthesiology and intensive care

MODERN POSSIBILITIES OF IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF MEDICAL TREATMENT OF VERTEBROGENIC RADICULAR PAIN SYNDROME IN DEGENERATIVE-DYSTROPHIC DISEASES OF THE SPINE.....60

Knjazeva Ya.A., Goncharov M.Yu.

Neurology

CHRONIC VEIN DISEASES IN THE POPULATION IN THE URAL FEDERAL DISTRICT. STATISTICS AND TRENDS.....66

Burleva E.P., Shastin A.S., Peshkov A.V., Tyurin S.A., Solodushkin S.I.

Public health and health care

UNFAVORABLE PROGNOSIS OF DISEASES CHARACTERIZED BY HIGH BLOOD PRESSURE IN MODERN CONDITIONS.....75

Manoilov A.E.

Public health and health care

STUDENT ASSESSMENT OF CLASSROOM-BASED NON-CONTACT HOSPITAL THERAPY IN A COVID-19 PANDEMIC.....82

Popov A.A., Duman V.L., Mironov V.A., Akimova A.V., Khusainova D.F.

Medical education

CLINICAL CASES

A CLINICAL CASE OF THE DEVELOPMENT OF A RARE MANIFESTATION OF CAT SCRATCH DISEASE.....88

Kolesnikov A.V., Kirsanova I.V., Kulina E.M., Grishina T.D.

Ophthalmology

BILATERAL ANTERIOR ISCHEMIC OPTICAL NEUROPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF NEWLY DIAGNOSED ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN A YOUNG PATIENT.....94

Poltanova T.I., Belousova N.Ju., Volkova S.A.

Ophthalmology

CLINICAL CASE OF THROMBOSIS IN A NEWBORN CHILD WITH CONGENITAL HEART DISEASE AGAINST THE BACKGROUND OF HEREDITARY THROMBOPHILIA.....100

Filippova O.A., Vakhlova I.V., Kuznetsov N.N., Kabdrakhmanova O.T.

Pediatrics

STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN A CHILD ASSOCIATED WITH A MUTATION IN THE INF2 GENE.....107

Zhuravleva N.S., Frayfeld T.A., Vorobieva O.A., Telina A.S., Mineeva N.Yu.

Pediatrics

LITERATURE REVIEW

EPIDEMIOLOGICAL PORTRAIT OF NOROVIRAL INFECTION.....114

Kosova A.A., Chalapa V.I., Itani T.M., Semenov A.V.

Epidemiology

РИСК НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КОГОРТЕ ПЕРСОНАЛА, УЧАСТВУЮЩЕГО В УТИЛИЗАЦИИ ЯДЕРНЫХ БОЕПРИПАСОВ

Ксения Васильевна Брикс¹, Евгения Сергеевна Григорьева²,
Мария Владимировна Банникова³, Тамара Васильевна Азизова⁴,
Галина Вадимовна Жунтова⁵

¹⁻⁵ ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России, Челябинская область, Озерск, Россия

¹ clinic@subi.su, <http://orcid.org/0000-0001-8815-9742>

² <http://orcid.org/0000-0003-1806-9922>

³ <http://orcid.org/0000-0002-2755-6282>

⁴ <http://orcid.org/0000-0001-6954-2674>

⁵ <http://orcid.org/0000-0003-4407-3749>

Аннотация

Цель работы – оценить риск заболеваемости неопухолевыми заболеваниями в когорте работников, участвующих в утилизации ядерных боеприпасов, в зависимости от нерадиационных и радиационных факторов. **Материалы и методы.** Ретроспективное когортное исследование включало 8078 работников предприятия атомной промышленности, участвующих в утилизации ядерных боеприпасов и охватывало период с момента найма на производство до 31.12.2018. Анализ риска неопухолевых заболеваний был выполнен на основе регрессии Пуассона с помощью модуля AMFIT программы EPICURE. Оценки относительного риска были получены для следующих факторов: индекс массы тела, артериальное давление, индекс курения, статус употребления алкоголя, доза внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения. Методом максимального правдоподобия для относительного риска вычислены 95 % доверительные интервалы. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** В изучаемой когорте работников на конец периода наблюдения зарегистрировано 2168 случаев ишемической болезни сердца, 2961 случай цереброваскулярных заболеваний, 2995 случаев артериальной гипертензии, 742 случая хронической обструктивной болезни легких и 556 случаев сахарного диабета. Избыточная масса тела и ожирение, повышенный уровень артериального давления, курение и злоупотребление алкоголем статистически значимо увеличивали риск заболеваемости неопухолевыми заболеваниями у работников изучаемой когорты. С увеличением достигнутого возраста работников заболеваемость неопухолевыми заболеваниями статистически значимо возрастала. **Обсуждение.** Результаты настоящего исследования согласуются с данными многочисленных крупномасштабных международных исследований, предыдущими исследованиями когорты работников атомной промышленности и метаанализов. **Заключение.** Риск заболеваемости неопухолевыми заболеваниями у работников, участвующих в утилизации ядерных боеприпасов, статистически значимо зависел как от общеизвестных нерадиационных, так и от радиационных факторов риска.

Ключевые слова: риск, заболеваемость, неопухолевые заболевания, утилизация ядерных боеприпасов.

Для цитирования: Брикс, К. В. Риск неопухолевых заболеваний в когорте персонала, участвующего в утилизации ядерных боеприпасов / К. В. Брикс, Е. С. Григорьева, М. В. Банникова, Т. В. Азизова, Г. В. Жунтова // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 4-14. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-4-14>

@ Брикс К. В., Григорьева Е. С., Банникова М. В., Азизова Т. В., Жунтова Г. В.

@ Briks K. V., Grigoryeva E. S., Bannikova M. V., Azizova T. V., Zhuntova G. V.

RISKS OF NON-CANCER DISEASES IN THE COHORT OF PERSONNEL INVOLVED IN THE DISPOSAL OF NUCLEAR MUNITIONSK. V. Briks¹, E. S. Grigoryeva², M. V. Bannikova³, T. V. Azizova⁴, G. V. Zhuntova⁵¹⁻⁵ South Ural Institute of Biophysics, FMBA of Russia, Chelyabinsk Region, Ozersk, Russia¹ clinic@subi.su, <http://orcid.org/0000-0001-8815-9742>² <http://orcid.org/0000-0003-1806-9922>³ <http://orcid.org/0000-0002-2755-6282>⁴ <http://orcid.org/0000-0001-6954-2674>⁵ <http://orcid.org/0000-0003-4407-3749>**Abstract**

The aim was to estimate the risk of non-tumor disease incidence in the cohort of workers involved in the disposal of nuclear munitions as a function of non-radiational and radiological factors. **Materials and Methods.** The retrospective cohort study included 8078 nuclear industry employees involved in nuclear munitions disposition and covered the period from recruitment to December 31, 2018. Risk analysis for non-tumor diseases was performed based on Poisson regression using the AMFIT module of the EPICURE software. Relative risk estimates were obtained for the following factors: body mass index, blood pressure, smoking index, alcohol consumption status, external gamma and internal alpha radiation dose. 95% confidence intervals for relative risk were calculated by the maximum likelihood method. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In the study cohort of workers, 2168 cases of coronary heart disease, 2961 cases of cerebrovascular disease, 2995 cases of arterial hypertension, 742 cases of chronic obstructive pulmonary disease and 556 cases of diabetes mellitus were registered at the end of the observation period. Overweight and obesity, elevated blood pressure, smoking and alcohol abuse statistically significantly increased the risk of non-tumor disease among workers in the study cohort. The incidence of non-tumor diseases statistically significantly increased with increasing age of workers. **Discussion.** The results of the present study are consistent with data from numerous large-scale international studies, previous cohort studies of nuclear industry workers, and meta-analyses. **Conclusion.** The risk of non-tumor disease among workers involved in the disposal of nuclear munitions was statistically significantly influenced by both well-known non-radiation and radiation risk factors. **Key words:** risk, morbidity, non-tumor diseases, disposal of nuclear munitions.

For citation:Briks K. V., Grigoryeva E. S., Bannikova M. V., Azizova T. V., Zhuntova G. V. Risks of non-cancer diseases in the cohort of personnel involved in the disposal of nuclear munitions. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 4-14. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-4-14>**ВВЕДЕНИЕ**

Состояние здоровья нации является наиважнейшим благом для каждого государства, его экономического и культурного развития. Оно оказывает влияние на уровень смертности, общей продолжительности жизни, рождаемости, инвалидности и, в конечном счете, определяет численность населения. Проблема неопухолевых заболеваний (НОЗ) в мировой системе здравоохранения по-прежнему остается одной из главных. В Российской Федерации около 75 % всех смертей обусловлены болезнями системы кровообращения (БСК), хроническими бронхолегочными заболеваниями и сахарным диабетом (СД). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно от НОЗ умирает около 38 миллионов человек, примерно 42 % смертей от НОЗ отмечаются у людей в возрасте до 70 лет [1].

Среди неопухолевой патологии БСК приводят к наибольшей смертности – ежегодно от них умирает 17,5 млн человек, от респираторных болезней умирает 4 миллиона, от диабета – 1,5 миллиона. В 2014 г. доля БСК в общей смертности составила 50,1 %,

хронических бронхолегочных заболеваний – 1,8 % и СД – 1,1 %. По прогнозам экспертов, количество смертей от БСК в мире возрастет за счет увеличения смертности среди мужского населения планеты с 18,1 млн человек в 2010 г. до 24,2 млн человек в 2030 г.

Известно, что в мире АГ страдают более 1 млрд жителей [2]. Доля АГ среди взрослого населения составляет 30–45 %. Установлено, что к 2025 году число больных АГ увеличится на 15–20 % и достигнет почти 1,5 млрд человек [3]. Более того, АГ является одним из ключевых модифицируемых факторов риска развития БСК и их осложнений – острого нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, сахарного диабета, почечной недостаточности [4–6].

Распространенность СД растет во всем мире и в настоящее время достигла масштабов эпидемии во многих развивающихся и в большинстве развитых стран [7, 8]. Общая численность пациентов с СД в РФ на 01.01.2019 составила 4 584 575 человек (3,12 % населения РФ) и по сравнению с 2000 годом выросла в 2,2 раза. При относительно невысоком самостоятельном вкладе СД в структуру

смертности частота развития БСК у мужчин с СД в 2–3 раза, а у женщин в 3–5 раз выше, чем у лиц без СД.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний в развитых и развивающихся странах [9]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 210 млн больных ХОБЛ. В РФ этим заболеванием страдает около 2,4 млн человек. Однако по данным эпидемиологических исследований их число значительно больше и на сегодняшний день достигает 16 млн человек. Имеются работы, в которых высказываются предположения, что хронический бронхит и ХОБЛ как системные воспалительные заболевания являются самостоятельным фактором риска развития и прогрессирования БСК, причем независимым от общего для этих групп заболеваний фактора риска – курения [10].

В настоящее время на предприятиях атомной промышленности обеспечен надежный контроль над соблюдением норм радиационной безопасности и сведена к минимуму возможность облучения персонала в дозах, способных оказывать негативное влияние на здоровье. В современных условиях ключевое значение для сохранения трудового долголетия персонала атомной отрасли имеет снижение распространенности нерадиационных факторов риска неопухолевых заболеваний.

Цель настоящего исследования – анализ относительного риска (ОР) заболеваемости НОЗ в когорте работников, участвующих в утилизации ядерных боеприпасов, в зависимости от нерадиационных факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа является ретроспективным когортным исследованием. Изучаемая когорта включала всех работников производства по утилизации ЯБП, впервые нанятых на предприятие атомной промышленности ФГУП «Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк») в период с 1948 по 2016 г. Численность когорты составила 8078 человек, из них 23,1 % – женщины. Преобладающее большинство работников (более 70 %) начали трудовую деятельность на предприятии в возрасте моложе 30 лет, продолжительность работы в среднем составила 19,8 года, стандартное отклонение (СО) – 12,8 года.

Период наблюдения за когортой начинался от даты найма на ПО «Маяк» и продолжался до первого из следующих событий: даты установления диагноза; даты смерти; 31 декабря 2018 г. для тех, кто был жив в это время; даты «последней медицинской информации» для работников с неизвестным жизненным статусом и мигрантов (работников, выехавших из г. Озерска на другое постоянное место жительства).

По состоянию на 31 декабря 2018 г. жизненный статус установлен для 97,7 % членов когорты; из них на эту дату 45,6 % работников умерли и 54,4 % были живы. Средний возраст на момент смерти у мужчин был равен 60,9 (СО – 13,7) лет; у женщин – 70,5 (СО – 13,2) года; а средний возраст тех, кто был жив на конец 2018 г., составил 57,8 (СО – 16,7) года у мужчин и 64,4 (СО – 16,7) года у женщин. Полнота информации о факторах риска

для изучаемой когорты была следующей: индекс массы тела известен для 91,2 %; АД – для 93,5 %; подробные количественные характеристики курения – для 95,5 %, отношение к употреблению алкоголя – для 99 % работников.

Данные о заболеваемости в течение всего периода наблюдения установлены для 97,7 % членов изучаемой когорты. Следует отметить, что для мигрантов, выехавших из г. Озерска, где проживает персонал ПО «Маяк», и для лиц с неизвестным жизненным статусом сведения о заболеваемости были собраны до даты «последней медицинской информации».

В рамках настоящего исследования в когорте работников, участвующих в утилизации ЯБП, выполнен анализ рисков НОЗ, которые вносят существенный вклад в сокращение продолжительности жизни и обуславливают значительную долю трудовых потерь населения: острые и хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС – коды I20–I25 МКБ-10) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ – коды G45, I60–I67, I69 МКБ-10), сахарный диабет (СД – коды E12–E14 МКБ-10), хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ – коды J41–J42, J44 МКБ-10), артериальная гипертензия (АГ – коды I10–I15 МКБ-10).

Оценки ОР получены на дату впервые установленного диагноза. Анализ риска НОЗ был выполнен на основе регрессии Пуассона с помощью модуля AMFIT программы EPICURE [11]. Для группировки данных и расчета человеко-лет под риском был использован модуль DATAВ программы EPICURE. Методом максимального правдоподобия для ОР вычислены 95 % доверительные интервалы. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение проводилось внутри изучаемой когорты работников ПО «Маяк».

Как и в предыдущих исследованиях, было проанализировано влияние следующих нерадиационных факторов на риск НОЗ у работников изучаемой когорты: пол, возраст, курение, употребление алкоголя, исходное состояние здоровья (индекс массы тела и уровень артериального давления при приеме на работу на предварительном медосмотре) [12–15]. При расчете ОР НОЗ учитывался (с помощью стратификации) возраст работников и календарный период установления диагноза.

Используя группу работников, подвергшихся облучению в дозах $< 0,20$ Гр для внешнего гамма-излучения и $< 0,01$ Гр для внутреннего альфа-излучения, в качестве референтных групп, относительные риски были рассчитаны для трех категорий доз внешнего гамма-излучения (0,20–0,50; 0,50–1,00; $\geq 1,00$ Гр) и трех категорий доз внутреннего альфа-излучения (0,01–0,10; 0,10–0,50; $\geq 0,50$ Гр) с поправкой на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, ИМТ, АД, ИК и употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения при анализе внешнего гамма-облучения и наоборот.

Сведения об отношении работников к курению учитывались за весь период наблюдения и оценивались с помощью количественного показателя – индекса курения. Индекс курения (ИК) вычисляли по формуле:

ИК = количество пачек сигарет, выкуриваемых ежедневно \times продолжительность курения (лет).

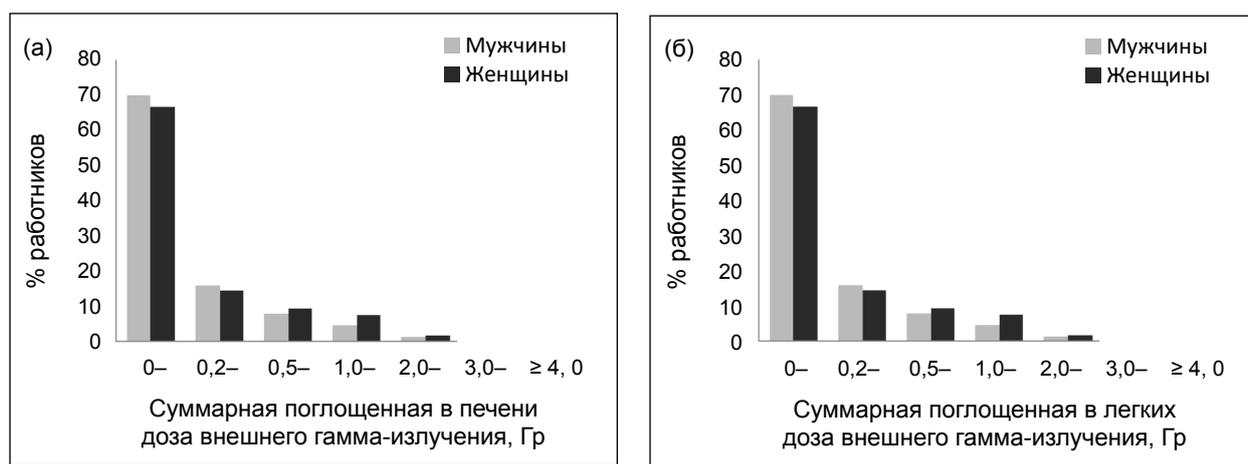


Рис. 1. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной поглощенной в печени и легких дозы внешнего гамма-излучения

Сведения об отношении работников к употреблению алкоголя учитывались также за весь период наблюдения и оценивались только с помощью качественного показателя и классифицировались следующим образом: «умеренно» – если во время медицинских обследований работник так характеризовал свое отношение к употреблению алкоголя; «злоупотребление» – если в медицинской документации были зафиксированы бытовое пьянство или хронический алкоголизм.

Информация об ИМТ, артериальном давлении (АД) и АГ была учтена на момент предварительного медицинского осмотра (до начала работы на одном из основных заводов ПО «Маяк»), чтобы избежать систематической ошибки при введении поправок на значения этих факторов в более поздние сроки, так как АД [16, 17] и масса тела [18] могут коррелировать с дозой облучения.

ИМТ рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Для интерпретации величины ИМТ пользовались классификацией ВОЗ: ИМТ < 18.5 кг/м² – дефицит массы тела; ИМТ = 18.5 – 24.9 кг/м² – нормальная масса тела; ИМТ ≥ 25.0 – избыточная масса тела. В исследование ИМТ включали качественный показатель, который принимал значения «ниже нормы» и «выше нормы».

Артериальной гипертензией считали состояние, при котором систолическое АД было более 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД более 90 мм рт. ст.

Все работники изучаемой когорты проходили обязательные медицинские обследования, которые включали: осмотр врачей-специалистов (терапевт, невролог, хирург, дерматолог, офтальмолог, отоларинголог, эндокринолог и другие врачи по медицинским показаниям), общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы крови и другие исследования (флюорография или рентгенография, электрокардиография, спирометрия, ультразвуковые методы обследования и другие по медицинским показаниям). Медицинские осмотры проводились каждые три месяца в период с 1948 по 1953 г., каждые шесть месяцев в период с 1951 по 1960 г. и затем ежегодно в течение всего периода наблюдения. Кроме того, каждые пять лет работники ПО «Маяк» в обязательном порядке проходили медицинские обследования в условиях специализированного стационара.

Приведены сведения о распространенности изучаемых факторов риска на предварительном медосмотре, на дату «последней медицинской информации» и за весь период наблюдения. С помощью критерия с Альфа-активность плуто-

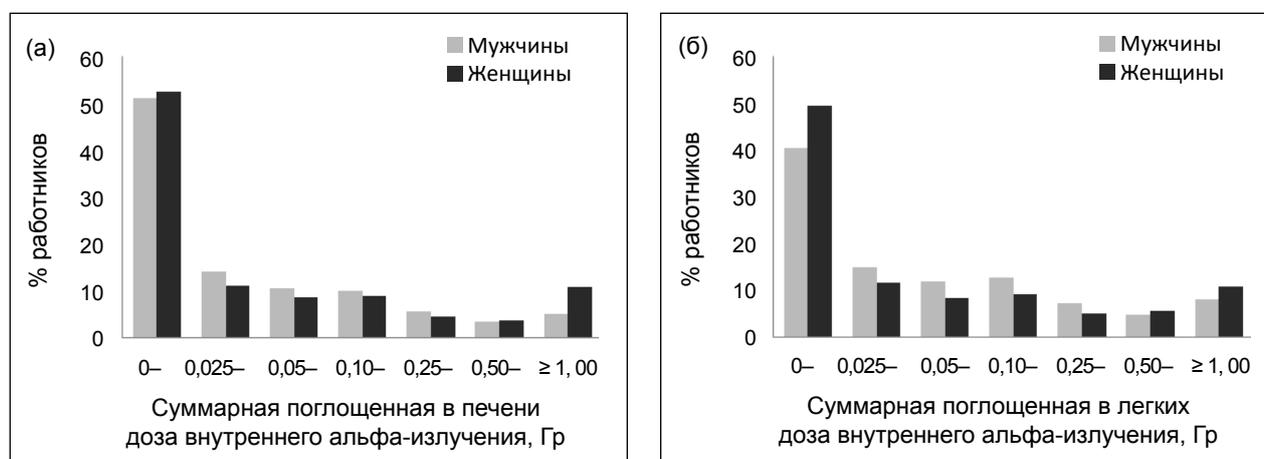


Рис. 2. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной поглощенной в печени и легких дозы внутреннего альфа-излучения

Таблица 1

Распространенность факторов риска у работников изучаемой когорты в зависимости от пола

Факторы риска	Мужчины		Женщины		Различия между мужчинами и женщинами
	Чел.	%	Чел.	%	
ИМТ					
ниже нормы	53	0,85	16	0,86	$\chi^2 = 171,112;$ $df = 3;$ $p\text{-value} < 0,001$
норма	3009	48,45	707	37,87	
выше нормы	1388	22,35	698	37,39	
неизвестно	1761	28,35	446	23,88	
всего	6211	100,00	1867	100,00	
АД					
норма	4384	70,58	1341	71,83	$\chi^2 = 1,805;$ $df = 2;$ $p\text{-value} = 0,406$
выше нормы	1259	20,27	352	18,85	
неизвестно	568	9,15	174	9,32	
всего	6211	100,00	1867	100,00	
ИК					
0 (не курит)	1347	21,69	1558	83,45	$\chi^2 = 2413,188;$ $df = 4;$ $p\text{-value} < 0,001$
(0–10) пачка × лет	834	13,43	82	4,39	
(10–20) пачка × лет	862	13,87	49	2,62	
≥ 20 пачка × лет	1832	29,50	33	1,77	
неизвестно	1336	21,51	145	7,77	
всего	6211	100,00	1867	100,00	
Употребление алкоголя					
редко	1278	20,57	1125	60,49	$\chi^2 = 1180,116;$ $df = 3;$ $p\text{-value} < 0,001$
умеренно	2905	46,77	542	29,14	
злоупотребление	1386	22,32	57	3,06	
неизвестно	642	10,34	136	7,31	
всего	6211	100,00	1860	100,00	

ния-239 в моче измерена лишь у 33,89 % членов изучаемой когорты (31,28 % мужчин и 42,58 % женщин). Средняя суммарная поглощенная в печени доза внутреннего альфа-излучения составила $0,21 \pm 0,79$ Гр у мужчин и $0,85 \pm 3,20$ Гр у женщин, а средняя поглощенная в легких доза – $0,29 \pm 0,77$ Гр и $0,71 \pm 2,33$ Гр соответственно. Распределение работников, прошедших биофизическое обследование, в зависимости от суммарной поглощенной в легких и печени дозы внутреннего альфа-излучения от инкорпорированного плутона представлено на рис. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность факторов риска на предварительном медосмотре (ИМТ и АД) и на дату «последней медицинской информации» (ИК и употребление алкоголя) у работников изучаемой когорты в зависимости от пола представлена в табл. 1. Показано, что распространенность факторов риска зависела от пола: среди женщин была выше доля лиц с повышенным ИМТ, в то время как среди мужчин была выше доля курящих и употребляющих алкоголь. Поэтому дальнейший анализ выполнялся для мужчин и женщин отдельно.

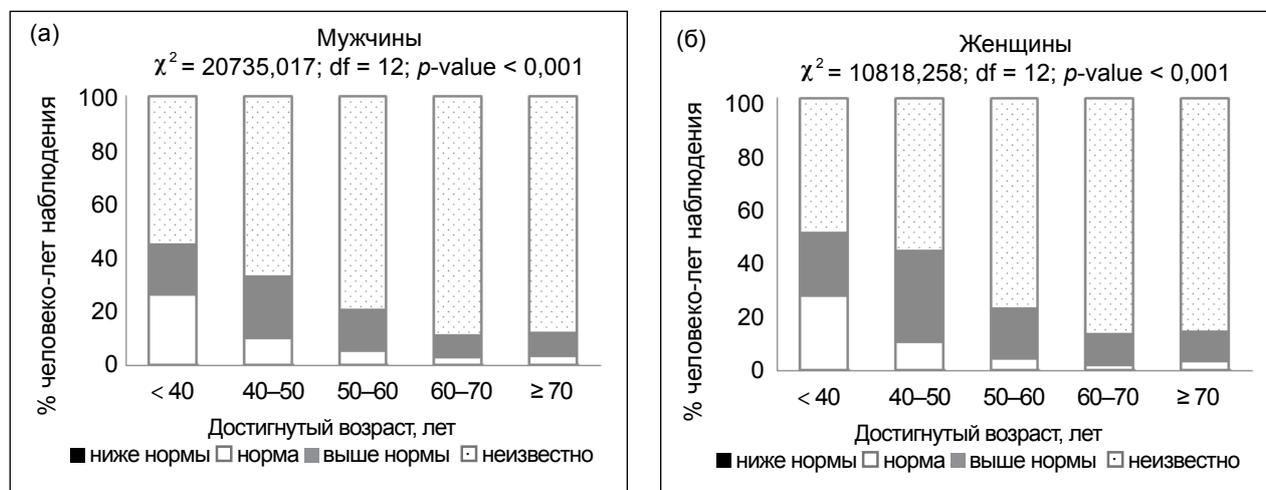


Рис. 3. Распространенность избыточной массы тела в изучаемой когорте работников в зависимости от пола и достигнутого возраста за весь период наблюдения

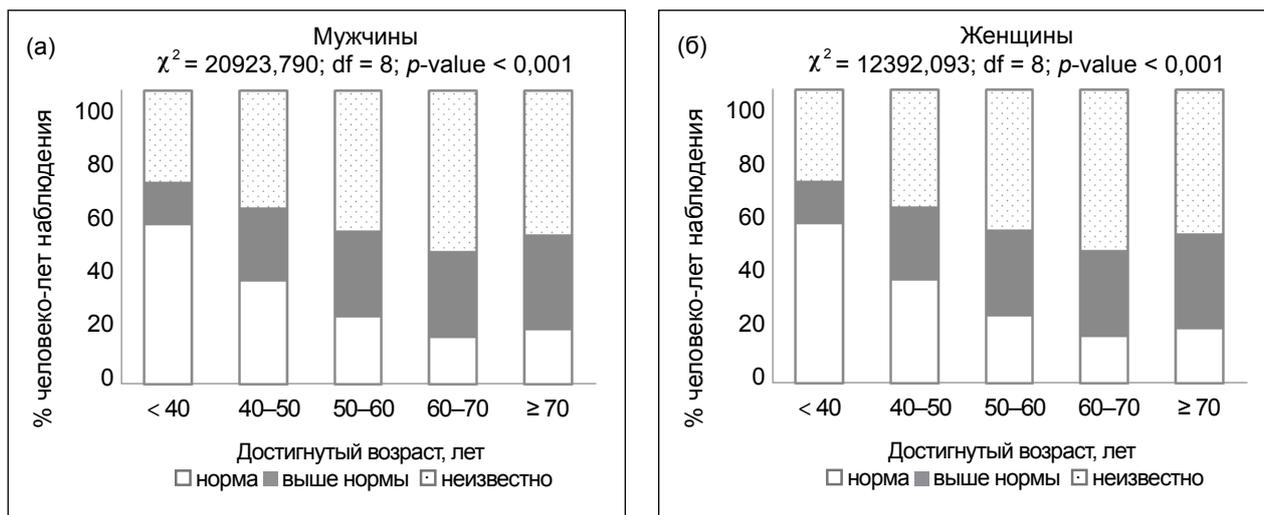


Рис. 4. Распространенность повышенного АД в изучаемой когорте работников в зависимости от пола и достигнутого возраста за весь период наблюдения

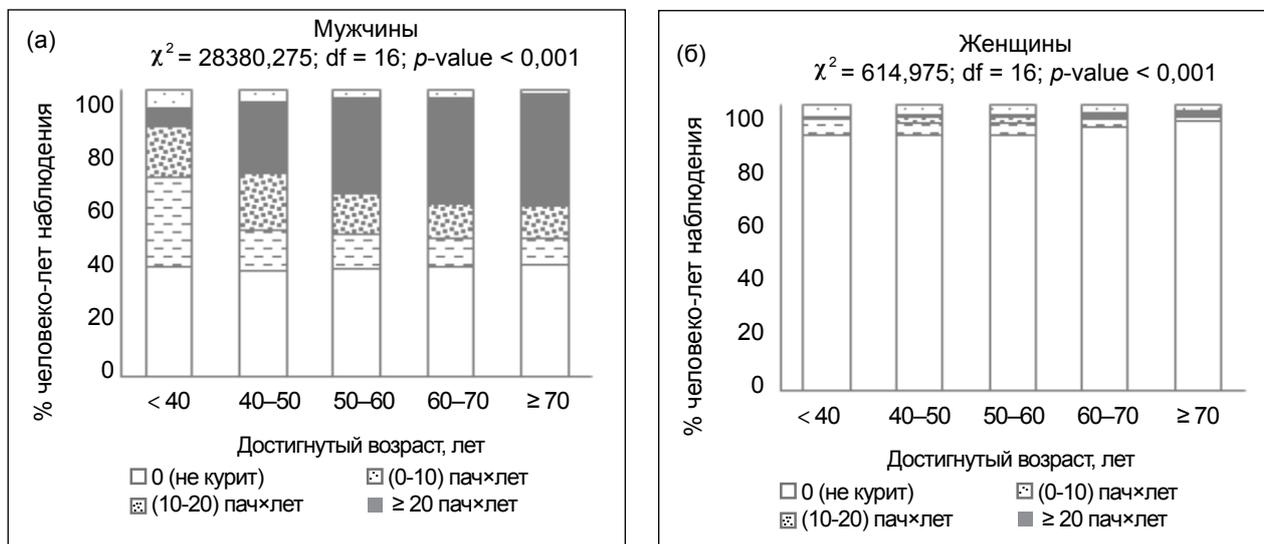


Рис. 5. Распространенность курения (ИК) в изучаемой когорте работников в зависимости от пола и достигнутого возраста за весь период наблюдения

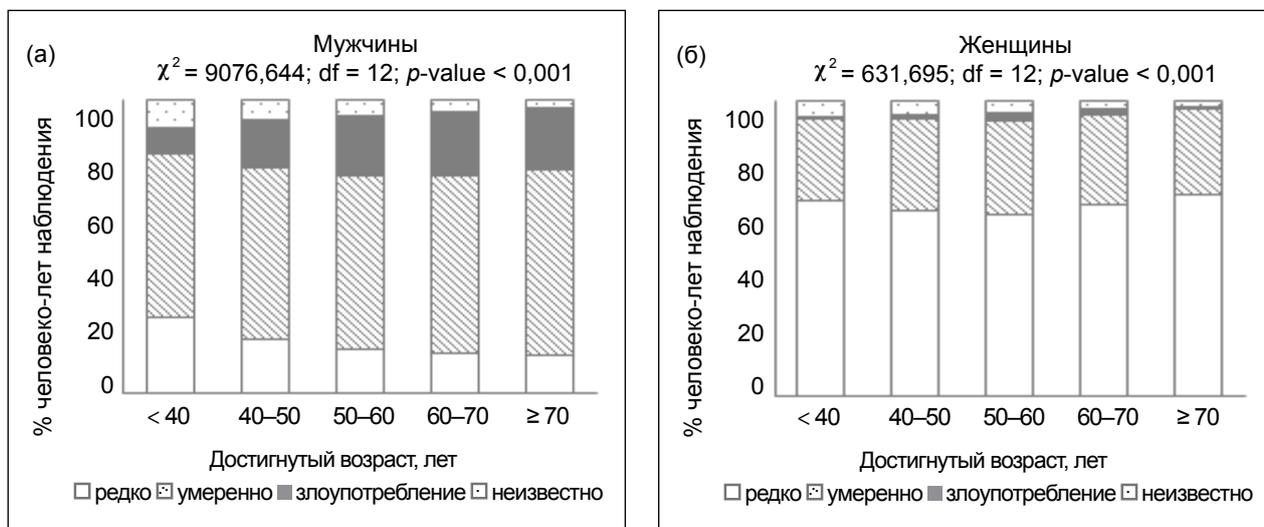


Рис. 6. Распространенность употребления алкоголя в изучаемой когорте работников в зависимости от пола и достигнутого возраста за весь период наблюдения

Таблица 2
Относительный риск ИБС, ЦВЗ, АГ, ХОБЛ и СД в изучаемой когорте в зависимости от пола

Заболевание	Мужчины		Женщины		ОР (95 % ДИ) у женщин по сравнению с мужчинами
	Число случаев	Чел-лет наблюдения	Число случаев	Чел-лет наблюдения	
ИБС	1592	126936	576	45402	0,52 (0,47, 0,58)
ЦВЗ	2010	121700	951	39683	0,97 (0,89, 1,05)
АГ	2148	108915	847	37458	0,90 (0,83, 0,98)
ХОБЛ	600	133407	142	50247	0,46 (0,38, 0,55)
СД	354	141690	202	51033	1,14 (1,00, 1,36)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Распространенность факторов риска на (ИМТ, АД, ИК и употребление алкоголя) у работников изучаемой когорты в зависимости от пола и достигнутого возраста представлена на рис. 3–6. Показано, что распространенность рассматриваемых факторов риска зависела от возраста и, как следствие, от календарного периода. Поэтому в дальнейшем анализе была сделана поправка на достигнутый возраст и календарный период.

По состоянию на 31.12.2018 в изучаемой когорте было зарегистрировано 2168 случаев ИБС, ЦВЗ – 2961, АГ – 2995, ХОБЛ – 752 и СД – 556 случаев (табл. 1). Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что ОР заболеваемости ИБС и ХОБЛ был почти в два раза ниже у женщин по сравнению с мужчинами изучаемой когорты; для ЦВЗ и ХОБЛ разница составила около 10 %; ОР СД, напротив, был на 14 % выше у женщин по сравнению с мужчинами.

Данные заболеваемости НОЗ в зависимости от достигнутого возраста членов изучаемой когорты представлены в табл. 3.

Риск заболеваемости всеми анализируемыми НОЗ повышался с увеличением возраста работников. Также было выявлено, что ОР заболеваемости НОЗ в изучаемой когорте был ниже у работников в возрасте до 60 лет в сравнении с лицами в возрасте

60–70 лет. Риск заболеваемости ИБС (у мужчин – в 1,5 раза, у женщин – более чем в 2 раза), а также риск заболеваемости ЦВЗ (на 37 %), АГ (на 29 %) и ХОБЛ (на 70 %) у мужчин изучаемой когорты был выше среди лиц старше 70 лет при сравнении с работниками в возрасте 60–70 лет.

Данные о зависимости риска анализируемых НОЗ от зарегистрированных на предварительном медицинском осмотре величины ИМТ и АД представлены в таблицах 4 и 5.

У работников изучаемой когорты (оба пола) с повышенным ИМТ ОР заболеваемости ИБС (на 15 %), АГ (почти в 1,5 раза) и СД (у мужчин – более чем в 2 раза; у женщин – в 1,5 раза) был выше по отношению к тем, у кого ИМТ был в пределах нормы (табл. 4). В данном исследовании не было выявлено зависимости риска заболеваемости ХОБЛ и ЦВЗ от ИМТ.

Данные табл. 5 свидетельствуют о том, что повышенный уровень АД, зарегистрированный на предварительном медосмотре, связан с увеличением риска заболеваемости ИБС (ОР = 1,50), ЦВЗ (ОР = 1,39), АГ (ОР = 1,87) и СД (ОР = 1,72) у мужчин и АГ (ОР = 1,59) у женщин. Значения АД, зарегистрированные на предварительном медосмотре, не влияли на риск заболеваемости ХОБЛ у работников изучаемой когорты работников, участвующих в утилизации ЯБП.

Риск заболеваемости различными НОЗ в изучаемой когорте в зависимости от отношения работников к курению и употреблению алкоголя представлен в табл. 6 и 7.

Обнаружено, что ОР заболеваемости ИБС (в 1,4 раза) и ЦВЗ (в 1,15–1,2 раза) был выше у курящих мужчин и женщин с ИК < 10 пачка × лет по сравнению с некурящими работниками. У работников, участвующих в утилизации ЯБП, курение статистически значимо увеличивало риск заболеваемости ХОБЛ, величина ОР зависела от ИК и составляла от 1,85 (ИК < 10 пачка × лет) до 4,95 (ИК ≥ 20 пачка × лет) у мужчин и от 2,86 (ИК 10–19 пачка × лет) до 6,23 (ИК ≥ 20 пачка × лет) у женщин. Влияния курения на риск заболеваемости АГ и СД у работников изучаемой когорты не выявлено (табл. 6).

В изучаемой когорте у мужчин, злоупотребляющих алкоголем, риск заболеваемости всеми НОЗ был статистически значимо выше по сравнению с непьющими работниками (ОР от 1,25 для АГ до 2,34 для ХОБЛ) (табл. 7). У женщин не обнаружено статистически значимой зависимости между риском заболеваемости НОЗ и употреблением алкоголя, что, по-видимому, объясняется относительно небольшим количеством женщин в изучаемой когорте, а также меньшей распространенностью среди них злоупотребления алкоголем по сравнению с мужчинами.

Данные о риске заболеваемости различными НОЗ в зависимости от дозы внешнего

Таблица 3
Относительный риск ИБС, ЦВЗ, АГ, ХОБЛ, СД в изучаемой когорте в зависимости от пола и достигнутого возраста

Заболевание	ОР (95 % ДИ) для различных групп по возрасту (относительно возраста 60–70 лет)			
	< 40	[40–50]	[50–60]	≥ 70
Мужчины				
ИБС	0,01 (0,00, 0,01)	0,14 (0,12, 0,17)	0,46 (0,41, 0,53)	1,57 (1,28, 1,91)
ЦВЗ	–	0,05 (0,04, 0,06)	0,37 (0,34, 0,41)	1,37 (1,07, 1,73)
АГ	0,30 (0,26, 0,35)	0,58 (0,50, 0,68)	0,86 (0,74, 0,99)	1,29 (1,00, 1,63)
ХОБЛ	0,26 (0,19, 0,36)	0,73 (0,54, 0,99)	1,26 (0,94, 1,69)	1,70 (1,13, 2,52)
СД	0,05 (0,03, 0,08)	0,31 (0,23, 0,43)	0,66 (0,51, 0,87)	0,93 (0,66, 1,30)
Женщины				
ИБС	–	0,04 (0,02, 0,05)	0,32 (0,26, 0,40)	2,12 (1,69, 2,65)
ЦВЗ	–	0,02 (0,02, 0,03)	0,36 (0,31, 0,41)	0,97 (0,72, 1,29)
АГ	0,10 (0,08, 0,14)	0,40 (0,32, 0,48)	0,66 (0,55, 0,80)	1,17 (0,89, 1,52)
ХОБЛ	0,34 (0,18, 0,62)	0,60 (0,35, 1,03)	0,62 (0,36, 1,06)	1,18 (0,67, 2,08)
СД	0,04 (0,01, 0,10)	0,23 (0,13, 0,37)	0,61 (0,43, 0,87)	0,78 (0,54, 1,11)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

гамма- и внутреннего альфа-облучения представлены в табл. 8 и 9.

У мужчин изучаемой когорты, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной в печени и легких дозе $\geq 0,2$ Гр, был обнаружен повышенный ОР заболеваемости ЦВЗ и АГ по сравнению с работниками с суммарной дозой $< 0,2$ Гр. У женщин не выявлено статистически значимой зависимости между суммарной поглощенной дозой внешнего гамма-облучения и риском заболеваемости анализируемыми НОЗ.

ОР заболеваемости ИБС, ЦВЗ и ХОБЛ был статистически значимо выше у мужчин изучаемой когорты, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной в печени и легких дозе $\geq 0,5$ Гр, по сравнению с работниками с суммарной дозой $< 0,01$ Гр.

По сравнению с женщинами изучаемой когорты, которые подверглись внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной в печени и легких дозе менее $0,01$ Гр, ОР заболеваемости ИБС был статистически выше у женщин, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной в печени и легких дозе $0,01-0,49$ Гр; ОР заболеваемости ЦВЗ – у женщин, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной в печени и легких дозе $\geq 0,1$ Гр; ОР заболеваемости СД – у женщин, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарной поглощенной в печени и легких дозе $0,01-0,09$ Гр и $\geq 0,5$ Гр.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование когорты работников атомной промышленности так же, как многочисленные зарубежные и отечественные работы, подчеркивает важную роль пола и возраста как основных факторов риска развития НОЗ [20–23].

Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с большим количеством литературных данных, указывающих на то, что избыточная масса тела и ожирение повышают вероятность развития ИБС (в 2 раза), АГ (в 3 раза), СД (в 9–40 раз). Установлено также, что с увеличением ИМТ возрастает АД и риск перечисленных выше заболеваний [24–26].

Представленные в настоящем исследовании данные подтверждают общеизвестный факт, что повышенные цифры АД, регистрируемые в молодом возрасте, являются одним из ключевых модифицируемых факторов риска развития ИБС, ЦВЗ, АГ и СД в более старшем возрасте [27–29].

Известно, что курение является общепризнанным фактором риска ИБС и согласно данным лите-

Таблица 4
Относительный риск ИБС, ЦВЗ, АГ, ХОБЛ, СД в изучаемой когорте в зависимости от ИМТ на предварительном медицинском осмотре

Заболевание	ОР (95 % ДИ) для работников с повышенным или пониженным ИМТ на предварительном медосмотре относительно работников с нормальным ИМТ			
	Мужчины		Женщины	
	ИМТ ниже нормы	ИМТ выше нормы	ИМТ ниже нормы	ИМТ выше нормы
ИБС	1,20 (0,77, 1,78)	1,14 (1,00, 1,30)	1,09 (0,49, 2,08)	1,15 (1,00, 1,37)
ЦВЗ	1,30 (0,92, 1,79)	1,11 (0,99, 1,24)	0,91 (0,48, 1,57)	0,98 (0,85, 1,13)
АГ	0,69 (0,47, 1,00)	1,40 (1,26, 1,56)	1,53 (0,81, 2,61)	1,61 (1,39, 1,86)
ХОБЛ	1,68 (0,95, 2,72)	0,85 (0,68, 1,07)	–	1,33 (0,94, 1,88)
СД	1,17 (0,46, 2,42)	2,23 (1,76, 2,80)	0,97 (0,16, 3,10)	1,54 (1,15, 2,07)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5
Относительный риск ИБС, ЦВЗ, АГ, ХОБЛ, СД в изучаемой когорте в зависимости от пола и АД на предварительном медицинском осмотре

Заболевание	ОР (95 % ДИ) для работников с повышенным АД на предварительном медосмотре относительно работников с нормальным АД	
	Мужчины	Женщины
	АД выше нормы	АД выше нормы
ИБС	1,50 (1,30, 1,71)	1,07 (0,83, 1,36)
ЦВЗ	1,39 (1,22, 1,57)	0,91 (0,74, 1,10)
АГ	1,87 (1,66, 2,10)	1,59 (1,28, 1,94)
ХОБЛ	0,90 (0,69, 1,14)	0,76 (0,42, 1,28)
СД	1,72 (1,29, 2,25)	1,06 (0,68, 1,59)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 6
Относительный риск ИБС, ЦВЗ, АГ, ХОБЛ, СД в изучаемой когорте в зависимости индекса курения

Заболевание	ОР (95 % ДИ) для работников с различным ИК относительно некурящих		
	< 10 пачка \times лет	$[10 - 20]$ пачка \times лет	≥ 20 пачка \times лет
	Мужчины		
ИБС	1,16 (0,94, 1,43)	1,37 (1,15, 1,63)	1,47 (1,28, 1,68)
ЦВЗ	1,05 (0,88, 1,25)	1,14 (1,00, 1,32)	1,23 (1,09, 1,38)
АГ	0,99 (0,86, 1,14)	1,06 (0,93, 1,21)	1,00 (0,89, 1,13)
ХОБЛ	1,85 (1,28, 2,71)	2,63 (1,87, 3,73)	4,95 (3,67, 6,81)
СД	0,67 (0,43, 1,01)	1,22 (0,89, 1,67)	0,85 (0,66, 1,12)
Женщины			
ИБС	1,09 (0,63, 1,75)	1,60 (0,82, 2,79)	1,26 (0,54, 2,48)
ЦВЗ	0,97 (0,67, 1,36)	1,75 (1,00, 2,71)	1,13 (0,66, 1,81)
АГ	0,90 (0,62, 1,26)	1,08 (0,66, 1,65)	1,05 (0,59, 1,73)
ХОБЛ	1,65 (0,73, 3,24)	2,86 (1,00, 6,49)	6,23 (2,35, 13,69)
СД	0,76 (0,30, 1,59)	2,23 (0,86, 4,75)	2,09 (0,74, 4,66)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

ратуры увеличивает вероятность развития ИБС в 2–4 раза [30–32]. В последнее время активно изучается связь между курением и повышенным уровнем АД, однако полученные данные неоднозначны. Результаты метаанализа 23 популяционных исследований, включавших 141 317 человек, свидетельство-

Таблица 7

Относительный риск ИБС, ЦВЗ, АГ, ХОБЛ, СД в изучаемой когорте в зависимости от пола и употребления алкоголя

Заболевание	ОР (95 % ДИ) для работников для злоупотреблявших алкоголем либо употреблявших алкоголь умеренно по сравнению с не употреблявшими и/или употреблявшими редко			
	Мужчины		Женщины	
	умеренно	злоупотребление	умеренно	злоупотребление
ИБС	1,05 (0,89, 1,25)	1,45 (1,21, 1,75)	0,91 (0,75, 1,09)	1,66 (0,99, 2,59)
ЦВЗ	1,28 (1,09, 1,50)	1,55 (1,32, 1,84)	1,02 (0,88, 1,17)	1,21 (0,80, 1,75)
АГ	1,16 (1,02, 1,32)	1,25 (1,07, 1,46)	1,12 (0,97, 1,30)	1,14 (0,63, 1,86)
ХОБЛ	1,34 (1,03, 1,77)	2,34 (1,75, 3,16)	1,70 (1,19, 2,44)	2,31 (0,70, 5,62)
СД	1,19 (0,84, 1,73)	1,40 (1,00, 2,08)	1,22 (0,91, 1,64)	1,63 (0,64, 3,42)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

вали о снижении уровня АД у курящих людей по сравнению с некурящими (ОР = 0,78; 95 % ДИ: 0,70–0,87) [33]. Этот парадокс был объяснен снижением веса у интенсивных курильщиков, которое компенсировало прессорный эффект курения. Ранее в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» была выявлена положительная связь между курением и риском заболеваемости ИБС (ОР = 1,25; 95 % ДИ: 1,17–1,37) и ЦВЗ (ОР = 1,19; 95 % ДИ: 1,14–1,25) [13, 41].

Результаты настоящего исследования также подтверждают данные о том, что курение является значимым фактором риска для развития ХОБЛ [34, 35].

Множество научных работ, включая настоящее исследование, было посвящено изучению влияния злоупотребления алкоголем на риск заболеваемости БСК. Метаанализ накопленных данных продемонстрировал статистически значимые различия риска заболеваемости БСК у пьющих по сравнению с непьющими [36]. В ряде исследований злоупотребление алкоголем идентифицировано как фактор, повышающий уровень заболеваемости и смертности от ХОБЛ [37, 38].

Таблица 8

Относительный риск ИБС, ЦВЗ, АГ, ХОБЛ, СД в изучаемой когорте в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения

Заболевание	ОР (95 % ДИ) для работников изучаемой когорте с различными суммарными дозами внешнего гамма-облучения относительно работников с суммарной дозой менее 0,2 Гр		
	[0,2 – 0,5] Гр	[0,5 – 1,0] Гр	≥ 1,0 Гр
	Мужчины		
ИБС	1,15 (0,98, 1,35)	0,94 (0,69, 1,28)	1,60 (0,88, 2,13)
ЦВЗ	1,31 (1,14, 1,50)	1,34 (1,02, 1,82)	3,59 (2,33, 5,65)
АГ	1,23 (1,05, 1,44)	1,47 (1,09, 1,97)	1,73 (1,13, 2,67)
ХОБЛ	0,88 (0,67, 1,16)	0,87 (0,54, 1,36)	0,81 (0,44, 1,42)
СД	1,26 (0,91, 1,76)	1,71 (0,77, 3,62)	2,93 (0,84, 10,19)
Женщины			
ИБС	1,16 (0,82, 1,64)	1,12 (0,91, 2,06)	0,88 (0,43, 1,76)
ЦВЗ	1,04 (0,77, 1,38)	0,66 (0,36, 1,17)	1,49 (0,76, 2,78)
АГ	0,89 (0,63, 1,23)	1,06 (0,58, 1,88)	0,94 (0,45, 1,86)
ХОБЛ	0,89 (0,33, 1,89)	0,32 (0,07, 1,10)	0,67 (0,10, 3,07)
СД	0,64 (0,34, 1,15)	0,96 (0,33, 2,69)	–

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 9

Относительный риск ИБС, ЦВЗ, АГ, ХОБЛ, СД в изучаемой когорте в зависимости от дозы внутреннего альфа-облучения

Заболевание	ОР (95 % ДИ) для работников изучаемой когорте с различными суммарными дозами внутреннего альфа-облучения относительно работников с суммарной дозой менее 0,01 Гр		
	[0,01–0,1] Гр	[0,1–0,5] Гр	≥ 0,5 Гр
	Мужчины		
ИБС	1,15 (0,95, 1,40)	1,32 (0,98, 1,74)	1,70 (1,08, 2,70)
ЦВЗ	1,09 (0,92, 1,29)	1,19 (0,92, 1,54)	1,58 (1,01, 2,48)
АГ	0,98 (0,81, 1,18)	1,13 (0,84, 1,52)	0,94 (0,52, 1,63)
ХОБЛ	1,15 (0,84, 1,60)	1,20 (0,82, 1,75)	1,71 (1,13, 2,58)
СД	0,70 (0,48, 1,02)	0,89 (0,49, 1,56)	0,34 (0,08, 1,12)
Женщины			
ИБС	1,43 (1,07, 1,93)	1,66 (1,03, 2,69)	1,01 (0,52, 1,90)
ЦВЗ	1,05 (0,82, 1,35)	2,53 (1,60, 4,05)	2,03 (1,14, 3,66)
АГ	1,01 (0,77, 1,34)	1,55 (1,00, 2,41)	1,05 (0,55, 1,99)
ХОБЛ	1,05 (0,63, 1,78)	0,87 (0,41, 1,77)	1,31 (0,64, 2,61)
СД	1,61 (1,03, 2,52)	1,02 (0,37, 2,56)	4,39 (1,43, 12,87)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Следует отметить, что результаты настоящего исследования когорты работников, участвующих в утилизации ЯБП и подвергающихся облучению в низких дозах, согласуются с результатами предыдущих исследований когорты работников ПО «Маяк», подвергшихся облучению в высоких и умеренных дозах [13, 39–42], а также с результатами исследований других когорт [42–45].

Следует также подчеркнуть, что в настоящем исследовании впервые изучен ОР заболеваемости СД в зависимости от дозы профессионального хронического облучения. Показан повышенный (но статистически незначимый) риск заболеваемости СД у мужчин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной дозе более 0,2 Гр и повышенный статистически значимый риск заболеваемости СД у женщин, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в суммарных дозах 0,01–0,1 Гр и более 0,5 Гр.

Однако эти оценки мы рассматриваем как предварительные, требующие дальнейшего изучения и уточнения в основной когорте работников ПО «Маяк». Одной из причин различий, выявленных между мужчинами и женщинами, является, скорее всего, небольшое число женщин в изучаемой когорте. В то же время следует отметить, что полученные результаты согласуются с результатами исследований заболеваемости СД в когорте лиц, подвергшихся атомной бомбардировке в Японии [42].

Главным преимуществом настоящего когортного ретроспективного исследования является длительный период наблюдения за когортой с регулярными ежегодными медицинскими обследованиями всех работников, включенных в когорту, и полные данные о всех перенесенных заболеваниях за весь период наблюдения.

Недостатком настоящего исследования является отсутствие в ДСРМ-2013 поглощенной дозы в органах системы кровообращения и поджелудочной железе. В то же время коэффициент корреляции между поглощенными в различных органах дозами внешнего гамма-облучения очень высокий ($R^2 = 0,99$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что относительный риск заболеваемости НОЗ в когорте персонала, участвующего в утилизации ЯБП, статистически значимо зависел от следующих факторов:

- ИБС – мужской пол, достигнутый возраст, ИМТ ≥ 25 кг/м², АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., ИК ≥ 10 пачка \times лет; злоупотребление алкоголем (мужчины), доза внутреннего альфа-облучения $\geq 0,5$ Гр (мужчины) и $\geq 0,01$ Гр (женщины);
- ЦВЗ – достигнутый возраст, ИК ≥ 10 пачка \times лет; АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и злоупотребление алкоголем (мужчины), доза внешнего гамма-облучения $\geq 0,2$, доза внутреннего альфа-облучения $\geq 0,5$ Гр (мужчины) и $\geq 0,1$ Гр (женщины);
- АГ – мужской пол, ИМТ ≥ 25 кг/м², АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., злоупотребление алкоголем (мужчины), доза внешнего гамма-облучения $\geq 0,2$;

- ХОБЛ – мужской пол, достигнутый возраст, ИК ≥ 10 пачка \times лет; злоупотребление алкоголем (мужчины), доза внутреннего альфа-облучения $\geq 0,5$ Гр (мужчины);

- СД – женский пол, достигнутый возраст, ИМТ ≥ 25 кг/м²; АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и злоупотребление алкоголем (мужчины), доза внутреннего альфа-облучения $\geq 0,01$ Гр (женщины).

В изучаемой когорте работников ОР перечисленных выше НОЗ варьировал в зависимости от следующих факторов:

- ИМТ ≥ 25 кг/м²: ОР = 1,14 (1,00, 1,30) – 2,23 (1,76, 2,80);
- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.: ОР = 1,39 (1,22, 1,57) – 1,87 (1,66, 2,10);
- ИК ≥ 10 пачка \times лет: ОР = 1,14 (1,00, 1,32) – 6,23 (2,35, 13,69);
- злоупотребление алкоголем: ОР = 1,25 (1,07, 1,46) – 2,34 (1,75, 3,16);
- доза внешнего гамма-облучения $\geq 0,2$ Гр: ОР = 1,23 (1,05, 1,44) – 3,59 (2,33, 5,65);
- доза внутреннего альфа-облучения $\geq 0,01$ Гр: ОР = 1,43 (1,07, 1,93) – 4,39 (1,43, 12,87).

Заболеваемость НОЗ статистически значимо увеличивалась с увеличением достигнутого возраста работников.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дюжева Е. В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 101–101.
2. Zhou B. [et al.]. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants // The Lancet. 2017. V. 389. № 10064. P. 37–55.
3. Lip G. Y. H. [et al.]. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) // European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy. 2017. V. 3. № 4. P. 235–250.
4. Gottesman R. F. [et al.]. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort // JAMA neurology. 2017. V. 74. № 10. P. 1246–1254.
5. Пушкарев Г. С. [и др.]. Десятилетний риск сердечно-сосудистой смерти в зависимости от традиционных и психосоциальных факторов риска среди женщин 25–64 лет г. Тюмени // Уральский медицинский журнал. 2020. № 7. С. 70–79.
6. Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Акимова Е. В. 10-летний риск сердечно-сосудистой смерти в зависимости от традиционных и психосоциальных факторов риска в популяции мужчин 25–64 лет // Уральский медицинский журнал. 2019. № 7. С. 21–27.
7. Zimmet P. Z., Alberti K. G. M. M. Epidemiology of diabetes-status of a pandemic and issues around metabolic surgery // Diabetes care. 2016. V. 39. № 6. P. 878–883.
8. Шестакова М. В. [и др.]. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 10. С. 4–13.
9. Vogelmeier C. F. [et al.]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary // American journal of respiratory and critical care medicine. 2017. V. 195. № 5. P. 557–582.
10. Finkelstein J., Cha E., Scharf S. M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2009. V. 4. P. 337–349.
11. Preston D. L. [et al.]. Epicure users guide // Seattle, WA: Hirosoft International Corporation. 1993. С. 186.
12. Брик К. В. [и др.]. Показатели заболеваемости артериальной гипертензией в когорте работников, участвующих в утилизации ядерных боеприпасов // Анализ риска здоровью. 2019. № 4. С. 93–103.
13. Азизова Т. В. [и др.]. Риск заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61. № 5. С. 13–26.
14. Жунтова Г. В. [и др.]. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний среди персонала радиационно-опасного производства // Уральский медицинский журнал. 2019. № 12. С. 158–164.
15. Жунтова Г. В. [и др.]. Риск заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в когорте работников предприятия атомной промышленности // Уральский медицинский журнал. 2019. № 4. С. 38–46.
16. Preston D. L., Shimizu Y., Pierce D. A. [et al.]. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950–1997 // Radiation Research. 2003. T. 160 № 4. С. 381–407.
17. Ivanov V. K., Gorsky A. I., Maksioutov M. A. et al. Mortality among the Chernobyl emergency workers: Estimation radiation risks // Health Physics. 2001. T. 81. № 5. С. 514–521.
18. Тельнов В. И. Жировой обмен у работников радиохимического завода, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в дозах ниже максимально допустимого уровня // Бюллетень радиационной медицины. 1985. № 1. С. 81–86.
19. Fountos V. N. The Department of Energy's Russian Health Studies Program. Radiat Protect Dosim. 2017; 176 (1–2) : 3–5.
20. Ефимова Е. В. [и др.]. Гендерные аспекты сердечно-сосудистой смертности и численности населения типичного города Западной Сибири // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2016. Т. 31. № 3. С. 80–86.

21. Бакалец Н. Ф., Ковальчук Л. С., Ковальчук П. Н. Влияние гендерных факторов на некоторые аспекты лечения сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 4 (46). С. 13–19.
22. Burney P. [et al.]. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty – a BOLD analysis // Thorax. – 2014. V. 69. № 5. P. 465–473.
23. Yazdkhasti M. [et al.]. The association between diabetes and age at the onset of menopause: a systematic review protocol // Systematic reviews. 2019. V. 8. N 1. P. 1–6.
24. Азимова М. О. [и др.]. Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо // Системные гипертензии. 2018. Т. 15. № 3. С. 39–43.
25. Шальнова С. А. [и др.]. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 4. С. 4–10.
26. Boles A., Kandimalla R., Reddy P. H. Dynamics of diabetes and obesity: epidemiological perspective // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2017. V. 1863. No 5. – P. 1026–1036.
27. Wang C. [et al.]. Association of age of onset of hypertension with cardiovascular diseases and mortality // Journal of the American College of Cardiology. 2020. V. 75. No 23. P. 2921–2930.
28. Alloubani A., Saleh A., Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2018. V. 12. No 4. P. 577–584.
29. Tatsumi Y., Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese // Hypertension Research. 2017. V. 40. No 9. P. 795–806.
30. US Department of Health and Human Services et al. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. – 2014.
31. Pujades-Rodriguez M. [et al.]. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1 937 360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction // International journal of epidemiology. 2015. V. 44. No 1. P. 129–141.
32. Tolstrup J. S. [et al.]. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults // American journal of public health. 2014. V. 104. No 1. P. 96–102.
33. Linneberg A. [et al.]. Effect of smoking on blood pressure and resting heart rate: a Mendelian randomization meta-analysis in the CARTA consortium // Circulation: Cardiovascular Genetics. 2015. V. 8. No 6. P. 832–841.
34. van Eerd E. A. M. [et al.]. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. No 8. P. 1–76.
35. Sinha B., Vibha R. S., Chowdhury R. An epidemiological profile of chronic obstructive pulmonary disease: a community-based study in Delhi // Journal of postgraduate medicine. 2017. V. 63. No 1. P. 29–35.
36. Остроумова О. Д. [и др.]. Алкоголь и легкие // Consilium Medicum. 2018. Т. 20. № 3. С. 21–29.
37. Kaluza J. [et al.]. Alcohol consumption and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study of men // American journal of epidemiology. 2019. V. 188. No 5. P. 907–916.
38. Arvers P. Alcohol consumption and lung damage: dangerous relationships // Revue des maladies respiratoires. 2018. V. 35. № 10. P. 1039–1049.
39. Азимова Т. В. [и др.]. Риск заболеваемости хроническим бронхитом в расширенной когорте работников, впервые нанятых на по «Маяк» в 1948–1982 гг. // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2017. Т. 26. № 4. С. 84–98.
40. Азимова Т. В. [и др.]. Риск заболеваемости артериальной гипертензией в когорте работников ПО «Маяк», подвергшихся хроническому облучению // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. № 2. С. 133–143.
41. Азимова Т. В. [и др.]. Риск заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников ПО «Маяк»: 1948–1982 гг. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т. 60. № 4. С. 43–61.
42. Tatsukawa Y. [et al.]. Incidence of Diabetes in the Atomic Bomb Survivors: 1969–2015 гг. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021.
43. Takahashi I. [et al.]. Heart disease mortality in the Life Span Study, 1950–2008 гг. // Radiation research. 2017. T. 187. № 3. С. 319–332.
44. Yamada M. [et al.]. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998 гг. // Radiation research. 2004. T. 161. No 6. С. 622–632.
45. Ivanov V. K. [et al.]. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers // Health Physics. 2006. T. 90. No 3. P. 199–207.

Сведения об авторах:

К. В. Брикс – младший научный сотрудник
 Е. С. Григорьева – научный сотрудник
 М. В. Банникова – научный сотрудник
 Т. В. Азимова – кандидат медицинских наук
 Г. В. Жунтова – кандидат медицинских наук

Information about the authors

Ksenia V. Briks – research associate
 Evgeniya S. Grigoryeva – researcher
 Maria V. Bannikova – researcher
 Tamara V. Azizova – MD
 Galina V. Zhuntova – MD

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического агентства России.

Funding source This study was supported by the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 13.09.2021; одобрена после рецензирования 28.02.2022;

принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 13.09.2021; approved after reviewing 28.02.2022; accepted for publication 03.06.2022.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Гульназа Булатовна Идрисова¹, Ануза Шамиловна Галикеева²,
Марат Амирович Шарафутдинов³, Алина Рамилевна Зиннурова⁴,
Альберт Шамилевич Валиев⁵

^{1,2,3} ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

⁴ ГБУЗ РБ Городская клиническая больница № 21, Уфа, Россия

⁵ ООО «МедФит», Уфа, Россия

¹ BBF1985@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5454-1318>

² anuza.galikeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9396-288X>

³ <https://orcid.org/0000-0003-0750-5928>

⁴ Alizinnurova@yandex.ru

⁵ <https://orcid.org/0000-0003-1243-4837>

Аннотация

Введение. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является причиной обострения хронических заболеваний, увеличения числа обращений по поводу болезней систем пищеварения и кровообращения. Актуальной задачей в постковидный период становится планирование ресурсов здравоохранения и организация своевременной доступной медицинской помощи, в том числе в реабилитации больных после перенесенного COVID-19. **Цель работы** – изучить особенности проявлений хронических неинфекционных заболеваний у лиц после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 для обоснования профилактических и реабилитационных мероприятий. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт (форма N 025/у) больных, перенесших COVID-19. **Результаты.** В группе с легким течением COVID-19 частота обращений по поводу болезней органов пищеварения увеличилась от 13,7 % до 22,7 %. В группе больных со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 доля обращений по поводу болезней системы кровообращения увеличилась от 14,8 % до 21,6 %, болезней органов пищеварения – от 16,7 % до 21,6 %. **Обсуждение.** Особенностью постковидного периода является повышение заболеваемости хроническими неинфекционными болезнями населения. Выявляются сердечно-сосудистые, легочные, желудочно-кишечные, неврологические и психосоциальные симптомы постковидного синдрома. Высокая распространенность заболеваний у населения трудоспособного возраста требует особого внимания к организации первичной медико-санитарной помощи в условиях затяжной пандемии. **Заключение.** В структуре нозологических форм заболеваний в постковидный период у лиц с легкой формой COVID-19 наибольшая частота обращений связана с болезнями органов пищеварения, их доля увеличилась почти в два раза. У больных со среднетяжелой формой COVID-19 поводом для обращения в поликлинику являются болезни системы кровообращения и органов пищеварения (21,6 %). Особенности проявлений хронических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 могут быть учтены при проведении диспансеризации населения и реализации реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, коморбидность, постковидный период, амбулаторный этап, постковидные общесоматические нарушения.

Для цитирования: Идрисова, Г. Б. Особенности проявлений хронических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / Г. Б. Идрисова, А. Ш. Галикеева, М. А. Шарафутдинов, А. Р. Зиннурова, А. Ш. Валиев // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 15-20. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-15-20>

@ Идрисова Г. Б., Галикеева А. Ш., Шарафутдинов М. А., Зиннурова А. Р., Валиев А. Ш.
@ Idrisova G. B., Galikeeva A. Sh., Sharafutdinov M. A., Zinnurova A. R., Valiev A. Sh.

PECULIARITIES OF MANIFESTATIONS OF CHRONIC DISEASES AFTER A COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION

Gul'naza B. Idrisova¹, Anuza Sh. Galikeeva², Marat A. Sharafutdinov³,
Alina R. Zinnurova⁴, Al'bert Sh. Valiev⁵

^{1,2,3} Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁴ City Clinical Hospital № 21, Ufa, Russia

⁵ MedFit, Ufa, Russia

¹ BBF1985@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5454-1318>

² anuza.galikeeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9396-288X>

³ <https://orcid.org/0000-0003-0750-5928>

⁴ Alizinnurova@yandex.ru

⁵ <https://orcid.org/0000-0003-1243-4837>

Abstract

Introduction. A new coronavirus infection COVID-19 is the cause of exacerbation of chronic diseases, increasing number of referrals for diseases of the digestive and circulatory systems. The urgent task in the post-co-infection period becomes the planning of health care resources and organization of timely accessible medical care, including the rehabilitation of patients after COVID-19. **The aim of the work** was to study specific features of manifestations of chronic noninfectious diseases in persons after COVID-19 coronavirus infection to substantiate preventive and rehabilitative measures. **Materials and Methods.** The retrospective analysis of the outpatient charts (form N 025/u) of patients who underwent COVID-19 was carried out. **Results.** In the group with mild course of COVID-19 the frequency of cases of digestive organs diseases increased from 13.7 % to 22.7 %. In the group of patients with a moderate course of COVID-19 the share of appeals for circulatory system diseases increased from 14,8 % to 21,6 %, for digestive organs diseases from 16,7 to 21,6 %. **Discussion.** The peculiarity of the postcovid period is the increase in the incidence of chronic non-infectious diseases of the population. Cardiovascular, pulmonary, gastrointestinal, neurological and psychosocial symptoms of postvoid syndrome are revealed. The high prevalence of disease in the working-age population requires special attention to the organization of primary health care in a prolonged pandemic. **Conclusion.** In the structure of nosological forms of diseases in the postcovid period in patients with mild COVID-19 the highest frequency of cases is associated with diseases of the digestive organs, their proportion increased almost twofold. In patients with the moderate form of COVID-19 the reason for visiting the polyclinic is diseases of the circulatory system and digestive organs (21,6 %). Peculiarities of manifestations of chronic diseases after COVID-19 coronavirus infection can be taken into account when conducting clinical examination of the population and implementing rehabilitation measures. **Key words:** new coronavirus infection, COVID-19, comorbidity, post-covid period, outpatient stage.

For citation:

Idrisova G. B., Galikeeva A. Sh., Sharafutdinov M. A., Zinnurova A. R., Valiev A. Sh. Peculiarities of manifestations of chronic diseases after a COVID-19 coronavirus infection. Ural medical journal. 2022; 21(3): 15-20. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-15-20>

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала существование постковидных проблем [1–4] и опубликовала заявление профессора Мартина Макки о длительном течении COVID-19 [5]. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов также свидетельствуют о наличии клинических последствий, возникающих после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 [6–10].

Постковидные изменения могут иметь длительный характер, затрагивать разные системы органов, а также развиваться у пациентов с легким течением болезни [11]. Отмечен широкий спектр системных поражений: сердечно-сосудистых, легочных, желудочно-кишечных, неврологических и психосоциаль-

ных симптомов постковидного синдрома, при тяжелом течении вирусной инфекции могут развиваться симптомы почечных осложнений и осложнений эндокринной системы [12, 13].

Разнообразие проявлений новой коронавирусной инфекции и развитие постковидных состояний у больных после перенесенного заболевания обуславливают необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы и разработки дополнительных мероприятий по оказанию первичной медико-санитарной помощи и междисциплинарного подхода на этапах реабилитации [14, 15].

Цель исследования – изучить особенности проявлений хронических неинфекционных заболеваний у лиц после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 для обоснования профилактических и реабилитационных мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт (форма № 025/у) больных, перенесших COVID-19. Критерии включения в исследование: возраст пациента от 20 до 65 лет; наличие подтвержденного диагноза U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован в период с октября по декабрь 2020 г. Критерии исключения в исследование: возраст пациента старше 66 лет, наличие тяжелой соматической патологии в анамнезе до заболевания COVID-19.

Изучена обращаемость пациентов в поликлинику по поводу заболевания за период 6–8 месяцев до установленного диагноза U07.1 COVID-19 и после перенесенной коронавирусной инфекции.

Базой для выполнения исследования была выбрана городская поликлиника г. Уфы.

Проведен анализ амбулаторных карт 110 пациентов, из них мужчин – 33,7 % (36 человек), женщин – 66,3 % (74 человека). Средний возраст составил $43,1 \pm 11,1$ года (в диапазоне 20–65 лет).

В разработанной индивидуальной карте фиксировались следующие данные: возраст и пол исследуемого, временная нетрудоспособность, метод проведенной диагностики новой коронавирусной болезни COVID-19, тяжесть течения заболевания, а также сопутствующие заболевания.

Сопутствующую патологию дифференцировали по времени возникновения на периоды «до» и «после» перенесенной вирусной инфекции COVID-19 с учетом сезонности и обострения хронических заболеваний. Начало острого периода коронавирусной инфекции приходилось на октябрь–ноябрь 2020 года, обращения по хроническим или впервые возникшим заболеваниям отмечали в течение шести месяцев после острого периода основного заболевания по май–июнь 2021 года включительно.

Для решения поставленных задач сформированы две группы, которые различались в зависимости от степени тяжести основного заболевания.

В первую группу вошли 74 пациента с признаками легкого течения коронавирусной инфекции без поражения легких, из них мужчин было 25 человек, женщин – 49 человек. Во вторую группу включены 36 больных со среднетяжелым течением заболевания, у которых отмечались характерные изменения в легких при КТ исследовании, из них 12 мужчин и 24 женщины.

Статистическую обработку и анализ результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel 2019. Полученные значения представлены в абсолютных величинах, а также в процентной доле в структуре всей совокупности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ структуры сопутствующих заболеваний на момент заболевания COVID-19 и в период шести месяцев после перенесенного острого периода показал, что в группе с легким течением основного заболевания до заражения новой коронавирусной инфекцией практически каждый четвертый пациент имел в анамнезе болезни нервной системы и болезни органов дыхания (25,5 % и 24,5 % соответственно), на втором месте по частоте отмеча-

лись болезни костно-мышечной системы – 16,7 % (17 случаев), на третьем – болезни органов пищеварения – 13,7 % (14 случаев). Кроме того, установлено, что у больных с легким течением заболевания болезни системы кровообращения были обнаружены в 7,8 % (рис. 1).

Такая структура нозологических форм заболеваний у лиц с легким течением, возможно, связана с тем, что в нее вошли пациенты в возрасте $41,7 \pm 1,3$ года, которые согласно классификации Всемирной организации здравоохранения относятся к молодой возрастной группе. Для них поводом для обращения в поликлинику чаще всего являлись расстройства вегетативной нервной системы и острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей. Можно полагать, что болезни системы кровообращения в этом возрасте носят относительно компенсированный характер и не являются такой частой причиной посещения врача.

После перенесенной вирусной инфекции COVID-19 структура нозологических форм заболеваний в этой группе имела несколько иной характер, первое место занимали болезни органов пищеварения и болезни нервной системы (22,7 % и 21,2 % соответственно), на втором по распространенности были болезни органов дыхания (19,7 %, 13 случаев), на третьем – болезни костно-мышечной системы (12,1 %, 8 случаев). Учитывая относительно небольшой временной период наблюдений, необходимо отметить значительный рост, почти в два раза, частоты обращений по поводу заболеваний системы органов пищеварения.

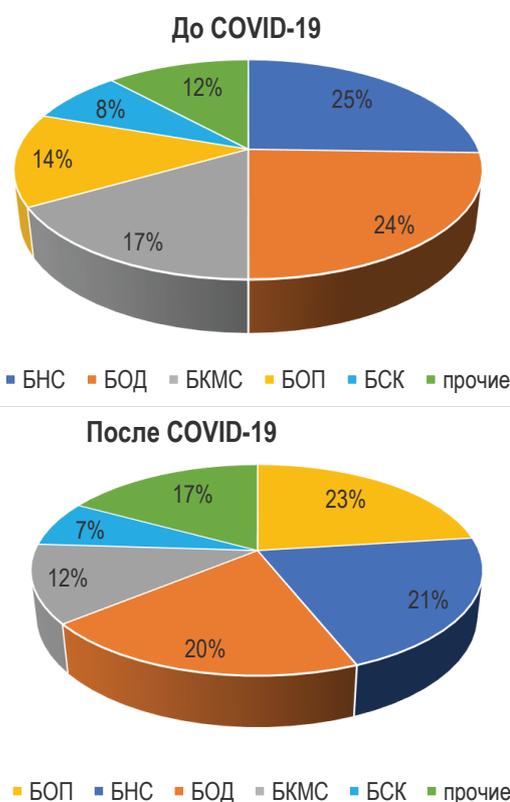


Рис. 1. Структура сопутствующих заболеваний в группе с легким течением COVID-19 на момент заболевания и в течение шести месяцев после (%)

Для лиц с диагностированной пневмонией (36 чел.) до заболевания COVID-19 отмечалась следующая структура заболеваний (рис. 2): болезни костно-мышечной системы – 18,5 %, болезни органов пищеварения – 16,7 %, болезни органов дыхания – 16,7 %, болезни системы кровообращения – 14,8 %, болезни эндокринной системы – 14,8 %. Такая структура обращений, возможно, связана с тем, что пациенты группы со среднетяжелым течением заболевания имели больший средний возраст ($50,8 \pm 1,9$ года). Также можно предполагать, что наличие установленных сопутствующих патологий у больных COVID-19 может быть причиной более тяжелого течения основного заболевания.

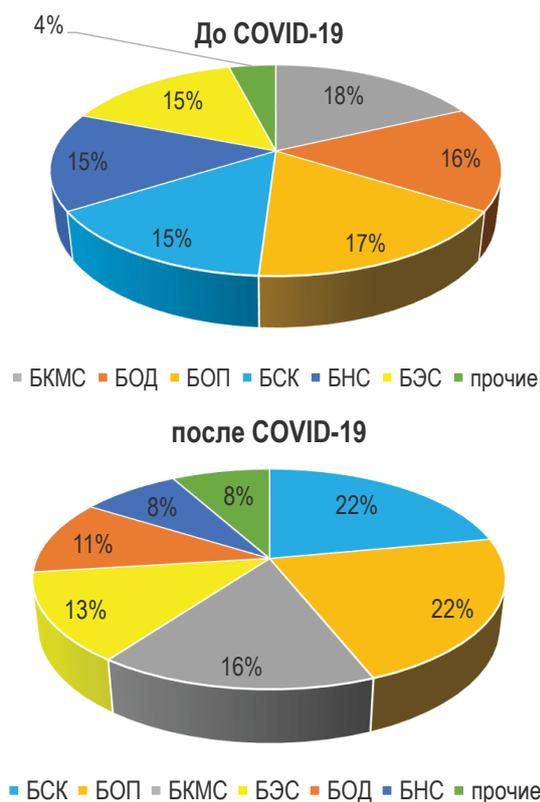


Рис. 2. Структура сопутствующих заболеваний в группе со среднетяжелым течением COVID-19 на момент заболевания и в течение шести месяцев

Необходимо также отметить, что у лиц с легким течением заболевания болезни эндокринной системы составляют лишь 1 % от всех обращений, в то время как у лиц второй группы, еще до заболевания новой коронавирусной инфекцией, эндокринные заболевания явились причиной посещения врача в 14,8 % случаев.

По результатам анализа амбулаторных карт установлено, что у больных этой группы после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 на первом месте по обращаемости занимают болезни системы кровообращения (21,6 %), на втором месте – болезни органов пищеварения (21,6 %), на третьем и четвертом местах – болезни костно-мышечной системы и болезни эндокринной системы (16 % и 13 % соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Важную роль в развитии осложнений после COVID-19 играют общесоматические нарушения в организме, которые влияют на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции и определяют особенности и длительность постковидного периода [16].

Проведенный анализ обращений по данным амбулаторных карт пациентов, перенесших COVID-19, позволил установить, что только у 19 % обследованных не отмечались сопутствующие заболевания, тогда как у 81 % заболевших до начала заболевания были установлены от одного до трех патологий одновременно.

Большинство авторов отмечают, что постковидные изменения могут возникнуть независимо от тяжести перенесенного заболевания, в том числе и у практически здоровых лиц [17–20]. Однако нельзя исключать влияние коморбидной патологии [21]. В частности, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии эндокринной системы, а также возраст 50 лет и старше имеют существенное значение в развитии постковидных состояний.

Так, доктор F. Aster и его коллеги провели исследование на наличие соматических заболеваний у лиц, перенесших COVID-19, и изучили, как влияет сахарный диабет на постковидные проявления. Авторы установили, что у лиц с сахарным диабетом после перенесенной вирусной инфекции в пять раз чаще, по сравнению с больными без диабета, развиваются обострения сердечно-сосудистых заболеваний, болезни печени и в два раза чаще – респираторные заболевания [22].

Доктор A. Carfi (Италия) выявил ухудшение качества жизни у 44,1 % пациентов с высокой заболеваемостью болезнями сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Средний возраст пациентов составил 56,5 (SD, 14.6) года [23].

По данным анализа обращаемости пациентов за амбулаторной помощью после перенесенной новой коронавирусной инфекции выявлено увеличение числа обращений по поводу болезней органов пищеварения, что особенно характерно для лиц со среднетяжелой формой заболевания COVID-19.

Так, в ретроспективном исследовании в США среди 278 пациентов с желудочно-кишечными симптомами вероятность положительного результата теста на COVID-19 была на 70 % выше [24]. Наличие желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 было связано с более длительным течением заболевания, низкой вероятностью госпитализации в Отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и более низкой смертностью во время краткосрочного наблюдения. Авторы считают результаты предварительными и требующими последующего изучения этого явления в других более крупных когортах.

Также в исследовании COVERSCAN через четыре месяца после появления первых симптомов COVID-19 с помощью МРТ были обнаружены умеренные нарушения функций поджелудочной железы и функций печени [25]. Исследователи установили подверженность внелегочному распространению SARS-CoV-2 среди амбулаторных пациентов, склонных к заболеваниям желудочно-кишечного тракта [26].

В организации системы оказания первичной медико-санитарной помощи в условиях продолжающейся пандемии необходимо учитывать особенности проявлений хронических заболеваний у больных COVID-19 для оценки нагрузки на персонал поликлиник и возможности реализации реабилитационных мероприятий в условиях амбулаторно-поликлинического звена [27, 28]. Важной компонентой профилактики развития постковидных состояний является своевременная организация наблюдения за лицами из группы повышенного риска в процессе диспансеризации населения и внедрение разнонаправленного комплекса реабилитационных мероприятий [29–32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный ретроспективный анализ амбулаторных карт больных, перенесших COVID-19, показал, что большинство пациентов после выздоровления обращались за первичной амбулаторной помощью преимущественно в связи с внелегочной патологией.

Важную роль в развитии COVID-19 играют общесоматические нарушения в организме, что подтверждается высокой частотой сопутствующей патологии, которая влияет на тяжесть течения новой

коронавирусной инфекции. В группе со среднетяжелой формой в два раза чаще отмечались болезни системы кровообращения и эндокринной системы.

Пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 характеризуются повышенным уровнем заболеваемости как до, так и после перенесенной вирусной инфекции COVID-19.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 приводит к системному поражению организма с развитием патологических состояний, которые могут быть связаны с осложненным течением хронических заболеваний, что обосновывает мультидисциплинарный подход профилактических мероприятий в постковидном периоде.

Дальнейшее изучение состояния здоровья трудоспособного населения позволит разработать дополнительные профилактические мероприятия в процессе динамического диспансерного наблюдения для лиц из групп повышенного риска развития постковидного синдрома, внедрить разнонаправленный комплекс реабилитационных мероприятий.

Полученные результаты являются предварительными и требуют дополнительных исследований в связи с небольшим количеством наблюдений и разнообразием постковидных патологических состояний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. TYM Leung, AYL Chan, EW Chan [et al]. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec; 9(1) : 2190–2199.
2. Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management *BMJ* 2021; 374: n1648
3. Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Jan-Feb; 15(1) : 145–146.
4. Канорский С. Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021; 28(6): С. 90–116.
5. Rajan S., Khunti K., Alwan N. [et al]. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID [Internet]. Copenhagen (Denmark) : European Observatory on Health Systems and Policies; 2021.
6. Sigfrid L., Drake T.M., Pauley E. [et al]. ISARIC4C investigators. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Sep; 8 : 100186.
7. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. [et al]. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Jul; 75(7) : 1730–1741.
8. Huang C., Huang L., Wang Y. [et al]. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16; 397(10270) : 220–232.
9. Gupta A., Madhavan M. V., Sehgal K. [et al]. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul; 26(7) : 1017–1032.
10. Huang Y., Tan C., Wu J. [et al]. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020 Jun 29; 21(1) : 163.
11. Nasserie T., Hittle M., Goodman S. N. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(5) : e2111417.
12. Белоцерковская Ю. Г., Романовских А. Г., Смирнов И. П., Синопальников А. И. Долгий COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (3) : 261–268.
13. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. [et al]. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr; 27(4) : 601–615.
14. Parums D. V. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. *Med Sci Monit.* 2021 Jun 7; 27 : e933446.
15. Datta S. D, Talwar A., Lee J. T. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. *JAMA.* 2020 Dec 8; 324(22) : 2251–2252.
16. Williamson E. J., Walker A. J., Bhaskaran K. [et al]. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020 Aug; 584(7821) : 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020, Jul 8. PMID: 32640463; PMCID: PMC7611074.
17. Tenforde M. W., Kim S. S., Lindsell C. J., Billig Rose E., Shapiro N. I., Files D. C. [et al]. IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Online].* 2020 Jul 31; 69(30) : 993–998.
18. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. [et al]. COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021 Mar; 82(3) : 378–383.
19. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I. [et al]. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1; 5(11) : 1265–1273.

20. Чистякова М. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В., Медведева Н. А., Курохтина А. А. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(7) : 4485. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4485.
21. Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дощицин В. Л. [и др.]. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(4) : 2630.
22. Akter F, Mannan A, Mehedi H, Rob M. A., Ahmed S, Salauddin A, Hossain M. S., & Hasan M. M. (2020). Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. Diabetes & metabolic syndrome, 14(6) : 2031–2038.
23. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11; 324(6) : 603–605.
24. Nobe Y. R., Phipps M., Zucker Z., Lebowitz B., Wang T.C., Sobieszczyk M. E., Freedberg D. E. Gastrointestinal symptoms and COVID-19: case-control study from the United States. Gastroenterology (2020).
25. Dennis A., Wamil M., Alberts J. [et al]. COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. BMJ Open. 2021 Mar 30; 11(3) : e048391.
26. Zhang H., Kang Z., Gong H. [et al]. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut. 2020 Jun; 69(6) : 1010–8.
27. Ильина И. В. Проблемы реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, в амбулаторно-поликлинических условиях // Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности: Материалы X Международной научно-практической конференции, посвященной 30-летию социальной работы в России, Улан-Удэ, 23–24 сентября 2021 года. Улан-Удэ : Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления, 2021. С. 127–130.
28. Беляков Н. А., Трофимова Т. Н., Симакина О. Е., Рассохин В. В. Динамика пандемии COVID-19 и формирование постковидного периода в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. Т. 13, № 2. С. 7–19.
29. Burdorf A., Porru F., Rugulies R. The COVID-19 pandemic: one year later – an occupational perspective. Scand J Work Environ Health. 2021 May 1; 47(4) : 245–247.
30. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 2 (31.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации [Интернет-ресурс]. URL : https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf (дата обращения: 10.12. 2021).
31. Godeau D., Petit A., Richard I., Roquelaure Y., Descatha A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. Scand J Work Environ Health. 2021 Jul 1; 47(5) : 408–409.
32. Yan Z., Yang M., Lai C. L. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. Biomedicines. 2021. Aug 5; 9(8) : 966.

Сведения об авторах:

Г. Б. Идрисова – аспирант;
А. Ш. Галикеева – доктор медицинских наук, доцент;
М. А. Шарафутдинов – доктор медицинских наук;
А. Р. Зиннурова – врач-терапевт;
А. Ш. Валиев – главный врач

Information about authors:

G. B. Idrisova – postgraduate student;
A. Sh. Galikeeva – MD, Associate Professor;
M. A. Sharafutdinov – MD;
A. R. Zinnurova – physician;
A. Sh. Valiev – senior physician

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 14.02.2022; одобрена после рецензирования 17.03.2022;

принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 14.02.2022; approved after reviewing 17.03.2022; accepted for publication 03.06.2022.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОРСАЙТ-ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ОГРАНИЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В ПОПУЛЯЦИИ

Николай Львович Струин¹, Нина Николаевна Струина²,
Марина Анатольевна Уфимцева³, Юрий Юрьевич Андреев⁴,
Евгения Петровна Гурковская⁵

^{1,4} ГБУЗ СО «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер», Екатеринбург, Россия

² АНО «Агентство Социальных Стратегий и Проектов», Екатеринбург, Россия

^{1,3,5} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹ n_ls@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8527-1453>

² nina_struina@mail.ru

³ mail-m@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

⁴ kadry@okvd.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5937-2584>

⁵ gurkovskaya-e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7535-5429>

Аннотация

Введение. За последние десятилетие в мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), которые являются одной из главных причин нарушения репродуктивного здоровья населения. В Российской Федерации, как и во всем мире, данная проблема актуальна, особенно среди беременных женщин. Кроме этого, в России сохраняется проблема выявления, регистрации, учета распространенности ИППП, а также привлечение к обследованию контактных лиц. **Цель работы** – анализ возможности использования форсайт-технологии для снижения заболеваемости и мониторинга распространенности инфекций, передаваемых половым путем в популяции, в том числе путем оценки имеющихся литературных данных. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование медицинской документации заболеваемости сифилисом и гонореей в Свердловской области за десятилетний период. Рассчитаны интенсивные показатели заболеваемости гонореей, сифилисом и другими инфекциями на 100 тысяч человек. Для сравнения показателей заболеваемости использовался критерий Стьюдента. **Результаты.** Для реализации форсайт-технологии были определены базовые индикаторы показателя заболеваемости: гендерные, возрастные и социальные данные, принадлежность к «группам риска», мотивационные и поведенческие особенности различных групп в популяции. Заболеваемость сифилисом и гонореей в Свердловской области за 10-летний период уменьшилась более чем на 50 % ($p < 0,05$), показатель заболеваемости сифилисом в группе беременных женщин в 2019 году в пять раз превышает показатель среди всего населения Свердловской области ($p < 0,05$). Фактическое расхождение между трендом на 2019 год и зарегистрированной фактической заболеваемостью в этот же год составило 1,7–3 раза. **Обсуждение.** На основании расхождения фактически зарегистрированной заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекции с расчетным для них трендом были выделены основные группы проблем в организации деятельности медицинских учреждений. **Заключение.** Использование в практике работы врача-дерматовенеролога элементов форсайт-технологии для ограничения распространения ИППП путем организации медико-профилактических мероприятий по минимизации и предупреждению заражения этими инфекциями как в конкретных группах населения, так и в целом в популяции позволяет обеспечить эффективность этой работы.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, сифилис, гонорея, форсайт-технологии.

Для цитирования: Струин, Н. Л. Применение форсайт-технологии для ограничения распространения инфекций, передаваемых половым путем, в популяции / Н. Л. Струин, Н. Н. Струина, М. А. Уфимцева, Ю. Ю. Андреев, Е. П. Гурковская // Уральский медицинский журнал. 2022. 21(3): С. 21-29. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-21-29>

@ Струин Н. Л., Струина Н. Н., Уфимцева М. А., Андреев Ю. Ю., Гурковская Е. П.

@ Struin N. L., Struina N. N., Ufimtseva M. A., Andreev Ju. Ju., Gurkovskaya E. P.

USING FORESIGHT TECHNOLOGY TO LIMIT THE SPREAD OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN THE POPULATION

N. L. Struin¹, N. N. Struina², M. A. Ufimtseva³,
Ju. Ju. Andreev⁴, E. P. Gurkovskaya⁵

^{1,4} Sverdlovsk Regional Dermatological and Venereological Dispensary, Ekaterinburg, Russia

² Agency for Social Strategies and Projects, Ekaterinburg, Russia

^{1,3,5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ n_ls@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8527-1453>

² nina_struina@mail.ru

³ mail-m@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

⁴ kadry@okvd.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5937-2584>

⁵ gurkovskaya-e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7535-5429>

Abstract

Introduction. Over the past decade there has been a steady increase in the incidence of sexually transmitted infections (STIs), which are one of the main causes of reproductive health problems in the world. In the Russian Federation, as in the rest of the world, this problem is relevant, especially among pregnant women. In addition, the problem of detecting, registering, and recording the prevalence of STIs, as well as involving contact persons in the examination remains a problem in Russia. **The purpose** of this work was to analyze the possibility of using foresight technology to reduce morbidity and monitor the prevalence of sexually transmitted infections in the population, including by evaluating the available literature. **Materials and methods.** A retrospective study of medical records of syphilis and gonorrhea morbidity in the Sverdlovsk region over a ten-year period was carried out. Intensity rates of gonorrhea, syphilis and other infections per 100 thousand people were calculated. Student's test was used to compare incidence rates. **Results.** In order to implement foresight-technology we determined the basic indicators of morbidity indicator: gender, age and social data, belonging to "risk groups", motivational and behavioral features of different groups in the population. The incidence of syphilis and gonorrhea in the Sverdlovsk region over a 10-year period decreased by more than 50% ($p < 0.05$), the incidence rate of syphilis in the group of pregnant women in 2019 is five times higher than in the entire population of the Sverdlovsk region ($p < 0.05$). The actual discrepancy between the trend for 2019 and the registered actual incidence in the same year was 1.7-3 times. **Discussion.** Based on the discrepancy between the actually registered incidence of syphilis and gonococcal infection with the calculated trend for them, the main groups of problems in the organization of the activities of medical institutions were identified. **Conclusions.** The use of elements of foresight technology to limit the spread of STIs by organizing medical and preventive measures to minimize and prevent infection with these infections, both in specific populations and in the general population, allows for the effectiveness of this work in the practice of the dermatovenerologist.

Key words: sexually transmitted infections, syphilis, gonorrhea, foresight technologies.

For citation:

Struin N. L., Struina N. N., Ufimtseva M. A., Andreev Ju. Ju., Gurkovskaya E. P. Using Foresight Technology to Limit the Spread of Sexually Transmitted Infections in the Population. Ural medical journal. 2022; 21(3): 21-29. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-21-29>

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения во всем мире наблюдается рост заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Так, ежегодно регистрируются более 370 миллионов новых случаев заражения хламидиозом, гонореей, сифилисом или трихомониазом [1–4]. ИППП являются одной из главных причин воспалительных заболеваний органов малого таза у женщины, мужского и женского бесплодия, антенатального инфицирования плода, мертворождения, гибели новорожденного [5–8]. В Российской Федерации, как и во всем мире, данная проблема является актуальной. Следует отметить, что для нашего региона и для страны в целом, несмотря на

снижение показателей заболеваемости данными инфекциями, сохраняется проблема выявления, регистрации, учета распространенности ИППП, а также привлечение к обследованию контактных лиц. Заболеваемость ИППП, которые относятся к группе социально значимых болезней (A50-A64 по МКБ-X) согласно приложению № 1 к Постановлению Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715 [9], является одним из критериев комплексной оценки эффективности работы руководителей регионов, а также оценки социальной обстановки и благополучия населения в субъекте Федерации.

Для ИППП как социально значимых заболеваний необходимость раннего профилактического вмешательства через активное выявление и привлечение к обследованию и лечению больных лиц,

потенциальных источников инфекций и контактов с ними лиц имеет значение не только из-за возможности быстрого распространения их в популяции, но и последующих социальных, демографических и экономических последствий [10–13].

Учитывая последствия перенесенных ИППП, в том числе нарушение репродуктивного здоровья мужчин и женщин, заболеваемость ИППП и комплекс медико-профилактических мероприятий по ограничению этих инфекций позволяет косвенно оценить успешность реализации в регионе национального проекта «Демография» (2019) по следующим целевым показателям проекта: увеличение суммарного коэффициента рождаемости (до 1,7 детей на 1 женщину) и увеличение доли граждан, ведущих здоровый образ жизни [14].

Одной из медико-профилактических технологий, направленных на ограничение распространения ИППП в популяции, является форсайт-практика. Это направление медико-профилактической работы для управления будущим через текущую ситуацию с использованием базовых тенденций исследуемых эпидемических процессов, выделением ключевых субъектов воздействия для сопряжения стратегических целей и тактических задач, формирование и реализацию «окон возможностей» путем принятия текущих управленческих решений [12, 15].

Цель работы – анализ возможности использования форсайт-технологии для снижения заболеваемости и мониторинга распространенности инфекций, передаваемых половым путем в популяции, в том числе путем оценки имеющихся литературных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное ретроспективное сплошное наблюдательное исследование заболеваемости сифилисом и гонореей в Свердловской области за период 2009–2019 гг. с использованием форм годового статистического наблюдения № 9 и 34, на основании которых сформированы сводные таблицы, проведен расчет среднескользящих значений заболеваемости и расчет трендов развития эпидемических процессов по сифилису и гонорее на 2020 г. Для уточнения информации по контактным лицам и вероятным источникам инфекции, факторам и условиям заражения ИППП использованы данные из представленных в ГБУЗ СО СОКВД экстренных извещений (ф. 089/у-кв) и медицинской документации пациентов (ф. 025/у). Рассчитаны интенсивные показатели заболеваемости гонореей, сифилисом и другими инфекциями на 100 тыс. чел. Для сравнения показателей заболеваемости использовался критерий Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение форсайт-технологии (ФТ) для управления и профилактического воздействия на развитие эпидемического процесса инфекционного заболевания применительно к социально значимым инфекциям построено на простом подходе – получение результата в будущем через

потенциал настоящего [15]. При этом потенциал использования ФТ в эпидемиологической практике наиболее значим для тех инфекций, развитие которых обусловлено прежде всего поведенческими факторами людей (ИППП, ВИЧ-инфекция, гепатиты В, С и ряд других) [16, 17, 18], а воздействие средств иммунопрофилактики как регулятора развития эпидемического процесса стремится к нулю.

Практическое применение ФТ в медицинской практике при любых инфекционных заболеваниях подразумевает под собой несколько последовательных этапов реализации этой технологии:

1) определение основного тренда в развитии эпидемического процесса и формирование цели для будущего;

2) экспертная оценка потенциала эпидемического процесса, применение SWOT-анализа для понимания настоящего и формирования тактических задач для достижения будущего;

3) формирование «окна возможностей» для профилактических воздействий и определение показателей эффективности для реализации этих воздействий, при этом «окон возможностей» может быть несколько, в полном соответствии с определенными тактическими задачами;

4) контроль достижения показателей эффективности и реализации «окон возможностей» для изменения тактических задач.

Фактически ФТ в чем-то схожа с технологией адаптивного управления рисками, включающей в себя активные управленческие действия для минимизации последствий путем учета сложившихся условий при управлении рисками в ходе проведения каких-либо действий [19]. Однако постановка диагноза и регистрация факта заболевания является лишь этапом медицинского процесса и не может объективно отражать эпидемиологическую ситуацию в территории без учета индикаторов остроты эпидемического процесса и изменения динамики статистических показателей за анализируемый период.

Для реализации ФТ были определены базовые индикаторы, к которым относятся показатели заболеваемости, анализируемые в разных аспектах: гендерные, возрастные и социальные данные, принадлежность к «группам риска», мотивационные и поведенческие особенности различных групп в популяции [1, 12, 20].

Динамика заболеваемости ИППП позволяет оценить различные аспекты сексуального поведения населения региона и лиц, находящихся на территории Свердловской области (табл. 1).

Для оценки степени напряженности развития эпидемических процессов ИППП был использован Сводный (суммарный) показатель заболеваемости ИППП, характеризующий те изменения, которые имели место при расчете трендов и фактическом развитии эпидемических процессов с уточнением причин расхождения этих значений.

Как видно из данных (табл. 1), за последние 10 лет заболеваемость сифилисом и гонореей в Свердловской области уменьшилась на 72 % и на 87 % соответственно ($p < 0,05$), фактическое расхождение между трендом на 2019 год и зарегистрированной фактической заболеваемостью в этот же год составило 1,7–3 раза.

Таблица 1

Динамика заболеваемости ИППП населения Свердловской области за 2009–2019 гг. (на 100 тыс. населения)

ИППП	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	тренд	
												2019	2020
Сифилис	63,6	55,2	46,8	35,3	30,5	26,2	30,7	24,5	23,1	20,4	17,3	10,9	8,4
Гонококковая инфекция	59,7	55,4	58,6	57,5	45,5	37,5	28,2	22,4	12,0	9,6	7,6	4,3	0,0
Трихомониаз	191,2	190,2	159,8	147,7	122,4	105,7	90,1	93,4	70,3	53,6	44,7	35,8	19,5
Хламидиоз уrogenитальный	113,6	100,9	86,3	69,1	47,6	37,7	31,4	36,1	38,7	36,9	29,1	9,8	4,2
Уrogenитальный герпес	44,2	44,0	46,7	41,0	42,4	38,0	18,1	22,1	24,4	25	20,7	17,7	13,5
Аногенитальные бородавки	37,7	39,9	41,5	35,0	33,9	25,3	27,9	73,2	54,1	55,2	111,9	55,2	59,1
Сводный показатель ИППП	510,1	485,7	439,5	385,6	322,4	270,4	226,4	271,9	222,6	200,8	231,2	133,8	100,9

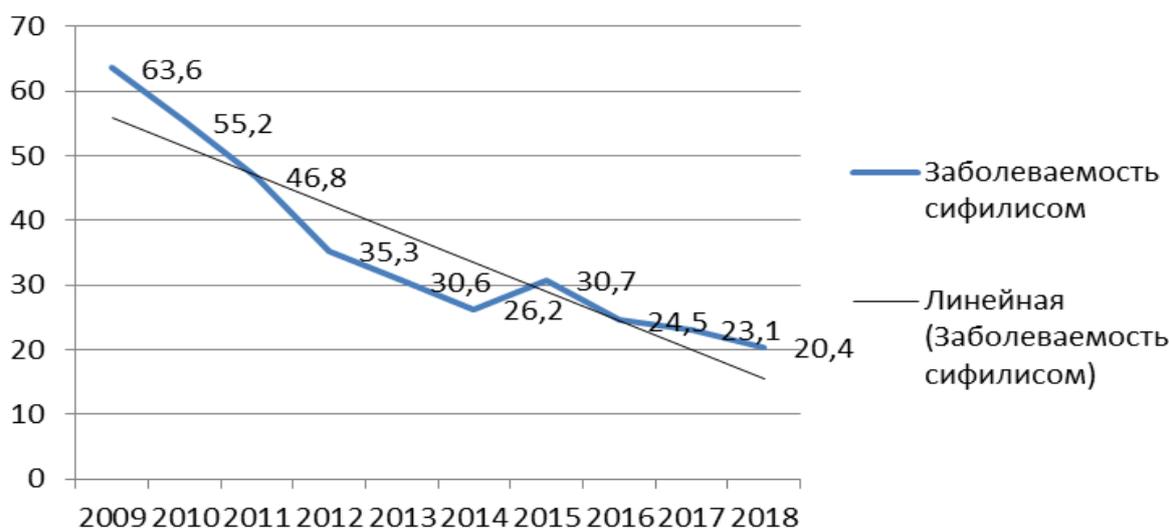


Рис. 1. Динамика заболеваемости сифилисом в Свердловской области за 2009–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

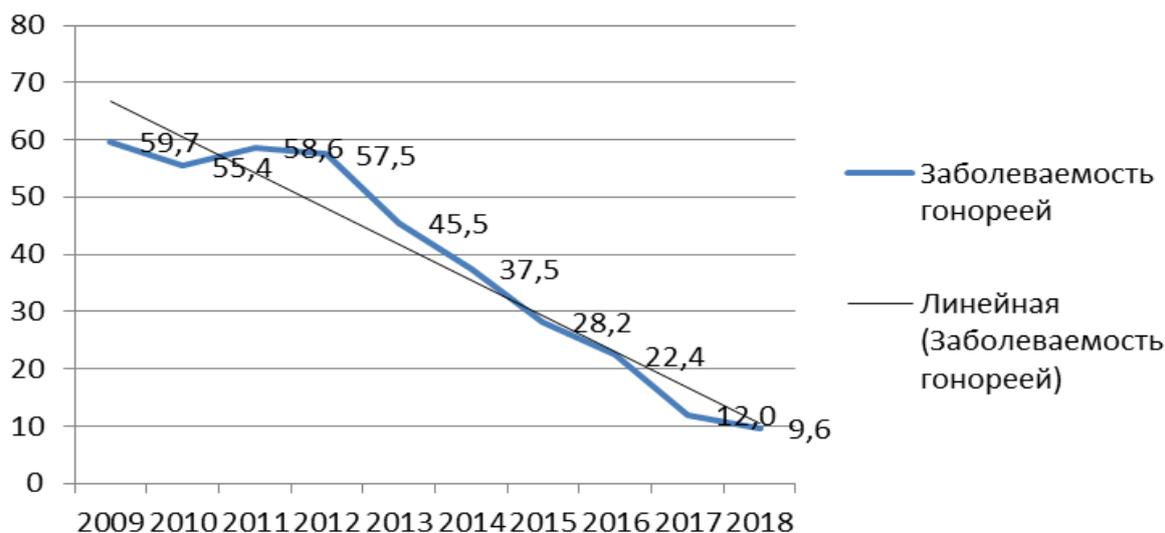


Рис. 2. Динамика заболеваемости гонококковой инфекцией в Свердловской области за 2009–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Фактическая заболеваемость сифилисом начала отклоняться в сторону превышения тренда в 2016 году, а при анализе заболеваемости гонококковой инфекцией наблюдается два эпизода расхождения с трендом, в 2016 году регистрировалось уменьшение заболеваемости, а с 2018 года отмечается повышение (рис. 1, 2).

Расхождение на примере фактически зарегистрированной заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией с расчетным для них трендом позволяет выделить основные с точки зрения ФТ группы проблем в организации деятельности медицинских учреждений, независимо от их организационно-правовой формы собственности.

К первой группе проблем относится регистрация и статистический учет выявленной заболеваемости. В работе с государственными медицинскими учреждениями ситуация может регулироваться системой маршрутизации и консультаций пациентов, системой ежегодной курации территориальных медицинских учреждений на предмет соблюдения и выполнения требований «Клинических рекомендаций» [21], системой оценки неотложных медико-профилактических и противоэпидемических мероприятий (в связи с зарегистрированными инцидентами с вовлечением детей, беременных женщин, формированием очагов от трех и более человек), а также предоставлением годовой отчетности и проведением регулярных сверок по учету заболеваемости. С учреждениями негосударственной формы собственности ситуация не так управляема.

Из зарегистрированных в области 110 негосударственных медицинских организаций, активно предоставляющих услуги по профилю дерматовенерология, в 2017 г. только одна организация предоставила одно экстренное извещение, в 2019 г. – семь организаций подали 91 извещение.

Определенным образом отрицательно на систему учета повлияла ситуация с отменой в январе 2015 г. приказа Минздрава РФ от 12.08.2003 г. № 403 «Об утверждении и введении в действие учетной формы № 089/у-кв «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом сифилиса, гонореи, трихомоноза, хламидиоза...» [22]. В марте 2015 г. письмом № 13-2/25 Минздрав России рекомендовал вновь использовать в работе по мониторингу эпидемиологической ситуации по ИППП форму извещения № 089/у-кв, но фактически письмо не является нормативным и обязательным к применению документом, чем и воспользовались негосударственные медицинские организации.

Годовые отчетные формы № 9 и № 34, которые согласно приказу Росстата от 29.12.2011 г. № 520 обязаны предоставлять медицинские организации независимо от организационно-правовой формы собственности, за 2019 г. предоставили только четыре негосударственных медицинских организации [23]. В отличие от предоставления экстренных извещений 089/у-кв, формирование и предоставление данных статистических форм подпадает под исполнение обязательных лицензионных требований для медицинских организаций, что позволяет при желании администрировать этот ресурс для снижения угрозы и безопасности

жизни и здоровья органами Росздравнадзора и прокуратуры.

Вторая группа проблем для реализации ФТ – вовлечение в организацию и проведение медико-профилактических мероприятий по ограничению ИППП органов и учреждений Роспотребнадзора для минимизации эпидемического процесса и распространения ИППП.

Роспотребнадзор согласно требованиям, изложенным в СП 3.1/3.2.3146-13 «Общие требования по профилактике инфекционных и паразитарных болезней» [24] в разделах «IX. Выявление больных инфекционными болезнями и лиц с подозрением на инфекционные болезни, носителей возбудителей инфекционных болезней» и «XII. Регистрация, учет и статистическое наблюдение случаев инфекционных и паразитарных болезней, носительства возбудителей инфекционных болезней», через применение норм административного права может реализовать технологию корректного статистического учета вновь выявляемых ИППП, тем самым делая понимание эпидемического процесса ИППП в регионе максимально статистически точным и объективным [25].

Еще одним аспектом участия Роспотребнадзора в минимизации распространения основных венерических заболеваний является совместная работа с медицинскими организациями по контактными лицам и потенциальным источникам инфекций. Данное участие может быть реализовано через применение КоАП РФ [25], а именно ст. 6.1. «Соккрытие источника заражения ВИЧ-инфекцией, венерической болезнью и контактов, создающих опасность заражения». При этом следует понимать, что субъективная сторона данного правонарушения характеризуется умыслом, а объективно – совершается путем бездействия, так как лицо не сообщает медицинским работникам информацию, необходимую для проведения медико-профилактических мероприятий, снижающих угрозу жизни и здоровью третьих лиц.

Дела об административных правонарушениях по данной статье рассматриваются в суде, что придает этому процессу определенную публичность для последующего мотивационного и поведенческого воздействия на конкретных людей, умышленно скрывающих свои контакты и потенциальные источники инфекции. Выявление источников инфекции особенно важно для группы беременных женщин, детского и подросткового населения. Применение форсайт-технологий имеет следующие важные направления, связанные как с административным регулированием проблемы путем взаимодействия исполнительного органа управления в сфере здравоохранения (федеральный и региональный Минздрав), территориальных органов Роспотребнадзора и Росздравнадзора и медицинских организаций, независимо от организационно-правовой формы собственности, так и правовым регулированием через соответствующие документы.

Именно данные аспекты ФТ фактически формируют нам базовое «окно возможностей» для минимизации распространения ИППП, которое позволяет сформировать иные «окна возможностей» для применения ФТ.

Таблица 2

Динамика заболеваемости сифилисом беременных женщин Свердловской области за 2010–2019 гг.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Всего беременных с сифилисом (чел.)	214	212	141	133	123	127	79	92	79	58
Доля от всех женщин с сифилисом (%)	19,3	22,1	19,0	21,8	24,6	24,4	17,3	20,9	19,8	17,3
Случаи сифилиса у беременных, закончивших беременность родами (чел.)	125	136	81	76	76	78	45	62	53	38
Число случаев врожденного сифилиса (чел.)	4	3	3	1	1	1	0	2	0	0
Показатель (на 100 тыс.), закончивших беременность родами	222,7	246,3	136,5	125,3	127,0	132,3	78,8	121,7	110,5	86,9
Заболеваемость сифилисом населения Свердловской области (на 100 тыс. нас.)	55,2	46,8	35,3	30,5	26,2	30,7	24,5	23,1	20,4	17,3

При анализе ситуации с беременными женщинами (табл. 2) как группой населения, находящейся под медицинским контролем с обязательным регулярным обследованием на сифилис не менее трех раз [21, 26] выявлено, что показатель заболеваемости беременными на 100 тыс. закончивших беременность родами косвенно свидетельствует об истинном уровне распространения сифилиса среди населения региона.

Показатель заболеваемости сифилисом в группе беременных женщин в 2010 г. превышает аналогичный показатель среди населения Свердловской области в четыре раза, а в 2019 г. – в пять раз ($p < 0,05$).

Данная ситуация в группе беременных женщин требует комплекса медико-профилактических мероприятий не только для своевременного выявления и лечения сифилиса у самих женщин, но и предупреждения случаев врожденного сифилиса у новорожденных, а также организации работы с потенциальными источниками инфекции.

вопросы должны решаться при взаимодействии дерматовенерологической и акушерско-гинекологической служб, осуществляющих постоянный медицинский контакт с беременной женщиной, включая ее регулярное обследование на сифилис [27].

Следует отметить, что увеличение общего числа обследованных контактных лиц в период 2016–2018 гг. связано с регистрацией в Свердловской области медико-санитарных инцидентов по сифилису, в которые было вовлечено большое количество людей из ближайшего окружения беременных женщин с сифилисом.

Важным для реализации ФТ в части ограничения распространения сифилиса и других ИППП в популяции, а также оперативного проведения противоэпидемических мероприятий в отношении возможных источников инфекции является понимание того, на каком этапе беременности выявлен сифилис (табл. 4) и как быстро установленные возможные источники инфекции привлечены к обследованию и, при необходимости, к профилактическому лечению.

Как видно из данных табл. 4, на второй триместр беременности приходится до 50 % случаев заболевания сифилисом, а в родах – до 10 % ($p < 0,05$).

При проведении специалистами ГБУЗ СО СО-КВД обязательного врачебного разбора каждого случая сифилиса у беременных выявлено, что по данным серологического обследования подозрение на сифилис диагностируется гораздо раньше (зачастую на момент постановки на учет в женской консультации), чем установление окончательного диагноза, что обусловлено интерпретацией лабораторных данных врачами женских консультаций, расценивающих такие реакции как «ложно положительные» без проведения консультации с врачом-дерматовенерологом для клинического подтверждения диагноза или его снятия.

Таблица 3

Обследование контактных лиц беременных женщин с сифилисом в Свердловской области за 2015–2019 гг.

	2015	2016	2017	2018	2019
Всего беременных с сифилисом (чел.)	127	79	92	79	58
Обследовано контактных на одного больного (всего)	1,1	1,8	1,6	1,5	1,4
в т. ч. половых контактов	0,8	0,9	0,9	0,8	0,8

Количество половых контактов у беременных женщин с сифилисом фактически меньше 1,0 (табл. 3), что точно не может быть действительным. В связи с этим многие эпидемиологические

Таблица 4

Выявление сифилиса у женщин в Свердловской области в 2010–2019 гг. в разные периоды беременности (случаи)

Сифилис у беременных	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ВСЕГО	214	218	141	133	123	127	79	92	79	58
I триместр	154	87	57	61	37	46	25	27	23	18
II триместр		77	44	42	49	53	33	41	35	21
III триместр		49	48	34	24	27	19	14	18	14
В родах	11	6	6	6	10	9	7	6	7	6

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей заболеваемости, распространенности инфекций, передаваемых половым путем, остается одной из стратегически важных целей в первую очередь для определения и разработки путей профилактики и мониторинга инфекций среди населения.

Полученные данные свидетельствуют о снижении показателей заболеваемости сифилисом и гонорей, что согласуется с общероссийскими показателями [12], однако эти данные расходятся с мировыми тенденциями [1, 2, 13]. Полученные результаты свидетельствуют о значительной скрытности развития эпидемических процессов от соответствующего медицинского контроля [28, 29].

В ходе исследования были выявлены отрицательные моменты – например, со стороны Роспотребнадзора не отработан алгоритм действий как по порядку поступления информации из медицинских организаций, так и по порядку ее документирования для формирования протокола об административном правонарушении [25]. На наш взгляд, в качестве основного документа для оформления протокола по ст. 6.1. должно служить экстренное извещение № 089/у-кв, при необходимости подкрепляемое соответствующими выписками из медицинской документации пациента. Однако нынешний нелегитимный статус самого извещения не позволяет сформировать на его базе правовое основание для административных действий [25].

Показатель заболеваемости сифилисом в группе беременных женщин в 4–5 раз превышает аналогичный показатель среди населения Свердловской области и соответствует общероссийскому показателю [12, 26, 29], что и позволяет сделать вывод о потенциально большем количестве больных сифилисом, не попадающих в поле зрения дерматовенерологов государственных медицинских организаций. При оценке количества обследованных контактных лиц беременных, больных сифилисом, выявленный показатель составляет менее 1,0 и находится на одном уровне с общерос-

сийским показателем, но отличается от мирового уровня [10, 12, 17, 30]. Оценивая важность данной позиции для ограничения распространения сифилиса в регионе, с 2015 г. показатель «Обследование контактных лиц у беременных женщин» был включен как ключевой показатель эффективности при оценке медико-профилактических мероприятий при сифилисе в данной группе населения [21, 31].

Таким образом, с точки зрения форсайт-технологии на примере группы беременных женщин с сифилисом у нас формируется второе «окно возможностей» – образование мультидисциплинарной команды с технологическим взаимодействием участников внутри нее. Данное «окно возможностей» реализуется через единый образовательный и организационный подход, оформленный в виде алгоритма действия и специального программного средства, – «Мониторинг беременных», позволяющего динамично оценить ситуацию с каждой беременностью, включая прогноз ее исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в практике работы врача-дерматовенеролога элементов форсайт-технологии для ограничения распространения ИППП путем организации медико-профилактических мероприятий по минимизации и предупреждению заражения этими инфекциями как в конкретных группах населения, так и в целом в популяции позволяет обеспечить эффективность этой работы.

Оценка эффективности профилактической работы должна проводиться путем оценки ключевых показателей эффективности, которые могут быть сформированы как под тактические задачи, так и стратегическую цель форсайта – сегодняшними действиями уменьшить заболеваемость ИППП в будущем.

Формирование и реализация «окон возможностей» позволяет оценивать и использовать различные ресурсы в управлении эпидемическими процессами ИППП для достижения стратегической цели форсайта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем 2016–2021 [Электронный ресурс] // <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/ru> (дата обращения 13.02.2021).
2. Sexually transmitted infections: challenges ahead / M. Unemo, C. S. Bradshaw, J. S. Hocking [et al] // *Lancet Infect Dis.* 2017 Aug; 17(8) : e235–e279. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30310-9.
3. McCormack D. Sexually Transmitted Infections / D. McCormack, K. Koons // *Emerg Med Clin North Am.* 2019 Nov; 37(4) : 725–738. DOI: 10.1016/j.emc.2019.07.009.
4. Correlates of Sexually Transmitted Infections Among South African Women Using Individual- and Community-Level Factors: Results from Generalized Additive Mixed Models / H. Wand, N. Morris, R. Dassaye [et al] // *Arch Sex Behav.* 2020 Aug; 49(6) : 1875–1886. DOI: 10.1007/s10508-018-1315-3/
5. Association between number of sexual partners and utilization of family planning and sexually transmitted infection services by men aged 15–44 in the United States / M. B. Hossain, Y. Bronner, I. Udo [et al] // *J Biosoc Sci.* 2020 Jan; 52(1) : 14–26. DOI: 10.1017/S0021932019000208.
6. Sexually transmissible infection testing among pregnant women in the US, 2011–15 / J. S. Leichter, L. T. Haderxhanaj, T. L. Gift [et al] // *Sex Health.* 2020 Feb; 17(1) : 1–8. DOI: 10.1071/SH19002.
7. Gregory ECW. Trends and Characteristics of Sexually Transmitted Infections During Pregnancy: United States, 2016–2018 / E. C. W. Gregory, D. M. Ely // *Natl Vital Stat Rep.* 2020 Mar; 69(3) : 1–11.
8. Capturing sexual contact patterns in modelling the spread of sexually transmitted infections: Evidence using Natsal-3 / S. Datta, C. H. Mercer, M. J. Keeling // *PLoS One.* 2018 Nov 1; 13(11) : e0206501. DOI: 10.1371/journal.pone.0206501/
9. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 // Российская газета. Федеральный выпуск № 0(3648). – 2004. – 7 декабря.

10. Syphilis in Pregnancy: The Reality in a Public Hospital / RG. Torres, ALN. Mendonca, GC. Montes [et al] // Rev Bras Ginecol Obstet. 2019 Feb; 41(2) : 90-96. DOI: 10.1055/s-0038-1676569.
11. The Epidemiological and Clinical Characteristics of the Epidemic of Syphilis in Barcelona / M. Arando, E. Caballero, A. Curran [et al] // Actas Dermosifiliogr. 2019 Dec; 110(10) : 841-849. DOI: 10.1016/j.ad.2019.03.014.
12. Кубанов А. А. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в различных группах взрослого населения Российской Федерации в 2011–2019 годах / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Инфекционные болезни. – 2020. – Т.18, № 4. – С. 58–73. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-58-73.
13. Call to action for health systems integration of point-of-care testing to mitigate the transmission and burden of sexually transmitted infections / I. Toskin, V. Govender, K. Blondeel [et al] // Sex Transm Infect. 2020 Aug; 96(5) 0: 342-347. DOI: 10.1136/sextrans-2019-054358,
14. Национальный проект «Демография» [Электронный ресурс]. URL : <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography> (дата обращения 13.02.2021).
15. Крюков С. В. Форсайт: от прогноза к формированию будущего / С. В. Крюков // Terra economicus. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 7–17.
16. Effect of syphilis infection on HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis / M. Y. Wu, H. Z. Gong, K. R. Hu [et al] // Sex Transm Infect. 2020 Nov 20; sextrans-2020-054706. DOI: 10.1136/sextrans-2020-054706.
17. Tapp J. Sexually Transmitted Infections Prevalence in the United States and the Relationship to Social Determinants of Health / J. Tapp, T. Hudson // Nurs Clin North Am. 2020 Sep; 55(3) : 283-293. DOI: 10.1016/j.cnur.2020.05.001.
18. Interventions to Prevent Sexually Transmitted Infections, Including HIV, Among Young People in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review of the Published and Gray Literature / A. M. Kalamar, A. M. Bayer, M. J. Hindin // J Adolesc Health. 2016 Sep; 59(3 Suppl) : S22-31. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2016.05.020.
19. Копытина М. В. Адаптивная структура системы управления рисками проекта / М. В. Копытина // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2012. – Т. 1/3, № 61. – С. 15–19.
20. Shannon C. L. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population / C. L. Shannon, J. D. Klausner // Curr Opin Pediatr. 2018 Feb; 30(1) : 137-143. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000578.
21. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Сифилис» [Электронный ресурс] // https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/197_1 (дата обращения 13.02.2021).
22. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.08.2003 г. № 403 «Об утверждении и введении в действие учетной формы № 089/у-кв «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом сифилиса, гонореи, трихомоноза, хламидиоза герпеса урогенитального, аногенитальными бородавками, микроспории, фавуса, трихофитии, микоза стоп, чесотки» [Электронный ресурс] // <https://normativ.kontur.ru/> (дата обращения 13.02.2021).
23. Приказ Росстата от 29.12.2011 № 520 (ред. от 24.12.2018) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения» [Электронный ресурс] // <http://www.consultant.ru> (дата обращения 13.02.2021).
24. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 16.12.2013 г. № 65 «Об утверждении СП 3.1/3.2.3146-13».
25. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30 декабря 2001 г. № 195-ФЗ (ред. от 24.04.2021): принят Гос. Думой 20 декабря 2001 г. : одобрен Советом Федерации Федерального Собрания РФ 26 декабря 2001 г. // Российская газета. Федеральный выпуск № 0(2868). – 2001. – 31 декабря.
26. Науменко Н. С. Структура инфекционного скрининга беременных: российская и общемировая практика / Н. С. Науменко, А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова, А. В. Белова // Архив акушерства и гинекологии имени В. Ф. Снегирева. 2018; 5(1) : 26-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-26-30>.
27. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [Электронный ресурс] // <https://base.garant.ru/70352632/> (дата обращения 13.03.2021).
28. Веремьева К. Т. Оценка уровня развития эпидемического процесса сифилиса в г. Екатеринбурге на современном этапе / К. Т. Веремьева, Н. В. Савченко, Е. П. Гурковская // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Мат-лы IV Междунар. научно-практ. конф. молодых ученых и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических вузов России «За качественное образование», посвящ. 100-летию со дня рождения ректора Свердл. гос. мед. ин-та, проф. Василия Николаевича Климова. – 2019. – С. 857–860.
29. Уфимцева М. А. Современная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в крупном промышленном городе / М. А. Уфимцева, Е. П. Гурковская, Т. А. Береснева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 6–2. С. 250–252.
30. Milanez H. Syphilis in Pregnancy and Congenital Syphilis: Why Can We not yet Face This Problem? / H. Milanez // Rev Bras Ginecol Obstet. 2016 Sep; 38(9) : 425-427. DOI: 10.1055/s-0036-1593603.
31. Galvis A. E. Congenital Syphilis: A U. S. Perspective / A. E. Galvis, A. Arrieta // Children (Basel). 2020 Oct 29; 7(11) : 203. DOI: 10.3390/children7110203.

Сведения об авторах:

Н. Л. Струин – кандидат медицинских наук
 Н. Н. Струина – врач-исследователь
 М. А. Уфимцева – доктор медицинских наук, профессор
 Ю. Ю. Андреев – заместитель главного врача
 Е. П. Гурковская – кандидат медицинских наук

Information about authors:

Nikolaj L. Struin – MD
 Nina N. Struina – physician-researcher
 Marina A. Ufimtseva – Doctor of Medicine, Professor
 Jurij Ju. Andreev – deputy chief physician
 Evgenija P. Gurkovskaya – MDn

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 13.09.2021; одобрена после рецензирования 28.02.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 13.09.2021; approved after reviewing 28.02.2022; accepted for publication 03.06.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 3. С. 30-37.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 3. P. 30-37

Научная статья
УДК: 616.31:616.716.8-002.4-085
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-30-37

АНАЛИЗ МИКРОБИОТЫ РАНЕВОГО ОТДЕЛЯЕМОГО У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНО-АССОЦИИРОВАННЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТИ

Наталья Геннадьевна Виноградова¹, Марина Павловна Харитоновна²,
Константин Владиславович Львов³

^{1,2} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург,
Россия

^{1,3} ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 23», Екатеринбург, Россия

¹ ngvinogradova@yandex.ru

Аннотация

Введение. В литературе описано несколько ключевых факторов патогенеза медикаментозно-ассоциированного остеонекроза, среди которых инфекционные агенты играют не последнюю роль. Особенности челюстных костей и инвазивные стоматологические манипуляции способствуют адгезии и колонизации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, что содействует прогрессированию заболевания. **Цель работы** – исследовать и проанализировать микробиоту раневого отделяемого при медикаментозно-ассоциированном остеонекрозе челюсти и выявить возможный этиологически значимый микроорганизм. **Материалы и методы.** В основную группу включены 30 мужчин и 26 женщин с диагнозом Медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюсти (средний возраст – $66,8 \pm 10,03$ года), в группу сравнения – 55 мужчин и 27 женщин с одонтогенными воспалительными заболеваниями (средний возраст – $43,6 \pm 5,8$ года). Проведено исследование микробиоты раневого отделяемого у пациентов основной группы и сравнение его состава с микробиотой экссудата у пациентов контрольной группы. Анализ результатов проводили на основе культуральных особенностей. **Результаты.** В основной группе в 62,5 % случаев была выявлена ассоциация трех и более микроорганизмов. В монокультуре в 25 % случаев высевались стафилококки, в 12,5 % – семейство кишечной палочки. В группе сравнения в 60,9 % были выявлены стафилококки, в 14,6 % – семейство стрептококков, в 8,5 % – семейство кишечной палочки, в 15,8 % – ассоциации микроорганизмов. **Обсуждение.** В проведенном исследовании установлено, что в основной группе ассоциации микроорганизмов преобладают над монокультурой. В группе сравнения ведущими являлись представители семейства стафилококков, стрептококков. Уровень КОЕ в основной группе в 100 % составил от 50 до 60 на чашке, что свидетельствует об умеренном росте. В группе сравнения преобладает умеренный рост микроорганизмов над высокой обсемененностью. **Заключение.** При анализе микробиоты раневого отделяемого у пациентов основной группы было выявлено, что видовой состав представлен ассоциациями микроорганизмов в отличие от пациентов группы сравнения, где ведущими являются представители семейства стафилококков и стрептококков. Преобладание ассоциации микроорганизмов над монокультурой свидетельствует о том, что колонизация патогенных и условно-патогенных бактерий не является ведущим фактором в развитии медикаментозно-ассоциированного остеонекроза челюсти, а лишь способствует прогрессированию заболевания на фоне прочих факторов патогенеза.

Ключевые слова: медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюсти, микробиота полости рта.

Для цитирования: Виноградова, Н. Г. Анализ микробиоты раневого отделяемого у пациентов с медикаментозно-ассоциированным остеонекрозом челюсти / Н. Г. Виноградова, М. П. Харитоновна, К. В. Львов // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 30-37. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-30-37>

@ Виноградова Н. Г., Харитоновна М. П., Львов К. В.
@ Vinogradova N. G., Kharitonova M. P., Lvov K. V.

ANALYSIS OF WOUND DISCHARGE MICROBIOTA IN PATIENTS WITH DRUG-ASSOCIATED OSTEONECROSIS OF THE JAWNatal'ja G. Vinogradova¹, Marina P. Kharitonova², Konstantin V. Lvov³^{1,2} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{1,3} Central City Clinical Hospital № 23, Ekaterinburg, Russia¹ ngvinogradova@yandex.ru**Abstract**

Introduction. Several key factors in the pathogenesis of drug-associated osteonecrosis have been described in the literature, among which infectious agents play a not insignificant role. The features of the jaw bones and invasive dental manipulations contribute to the adhesion and colonization of pathogenic and opportunistic microorganisms, which contributes to the progression of the disease. **The aim of the investigation** was to study and analyze the microbiota of the wound discharge in case of medication-associated osteonecrosis of the jaw and to reveal possible etiologically significant microorganisms. **Materials and Methods.** The study group included 30 men and 26 women with the diagnosis of medication-associated osteonecrosis of the jaw (mean age $66,8 \pm 10,03$ years), comparison group included 55 men and 27 women with odontogenic inflammatory diseases (mean age $43,6 \pm 5,8$ years). Microbiota of the wound discharge was studied in the patients of the main group and its composition was compared with the microbiota of the exudate from the control group patients. The results were analyzed on the basis of cultural peculiarities. **Results.** In the main group association of three or more microorganisms was detected in 62,5 % of cases. In the monoculture in 25 % of cases staphylococci were isolated, in 12,5 % – Escherichia coli family. In the comparison group, staphylococci were detected in 60.9 %, the streptococcus family in 14.6 %, the E. coli family in 8.5 %, and associations of microorganisms in 15.8 %. **Discussion.** The study found that in the main group microbial associations predominated over monoculture. In the comparison group representatives of Staphylococcus and Streptococcus families were leading. The CFU level in the main group was between 50 and 60 per cup in 100 %, indicating moderate growth. The comparison group was dominated by moderate growth of microorganisms, over high infestation. **Conclusion.** The analysis of the wound discharge microbiota in the patients of the main group showed that the species composition was represented by the associations of microorganisms in contrast to the control group patients where the leading microorganisms were representatives of the family of staphylococci and streptococci. The predominance of microbial associations over monocultures indicates that colonization of pathogenic and opportunistic bacteria is not a leading factor in the development of drug-associated osteonecrosis of the jaw, but only contributes to the progression of the disease against other factors of pathogenesis.

Key words: drug-associated osteonecrosis of the jaw, oral microbiota.

For citation:

Vinogradova N. G., Kharitonova M. P., Lvov K. V. Analysis of wound discharge microbiota in patients with drug-associated osteonecrosis of the jaw. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 30-37. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-30-37>

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы этиологии и патогенеза медикаментозно-ассоциированного остеонекроза челюсти (МОНЧ) продолжают вызывать немало споров. Как известно, это заболевание возникает у пациентов, получающих терапию остеомодифицирующими агентами (ОМА) (бисфосфонаты, деносуида) для лечения метастазов в кости при злокачественных новообразованиях (ЗНО) различной локализации и/или остеопороза. Применение этих препаратов снижает риск таких серьезных осложнений, как патологические переломы, гиперкальциемия, способствует уменьшению болевого синдрома [1–6].

В литературе описаны несколько факторов патогенеза МОНЧ: антирезорбтивное действие препарата, антиангиогенный эффект ОМА, токсическое воздействие препарата непосредственно

на слизистую оболочку полости рта, адгезия и колонизация микроорганизмов, дисфункция общего иммунитета [7–12].

Особенности челюстных костей – тонкая слизистая оболочка, покрывающая альвеолярные отростки, наличие кариозных зубов и пародонтальных карманов, а также пролежни на слизистой оболочке от излишнего давления протеза способствуют беспрепятственному проникновению микроорганизмов непосредственно в кость [3, 13]. В свою очередь, инвазивные манипуляции в полости рта (удаление зубов, постановка имплантатов) являются одним из пусковых моментов развития МОНЧ, в результате чего происходит непосредственный контакт кости со слюной и микробными биопленками и запускаются патогенетические механизмы развития заболевания [14–17].

Анализ литературы показал, что до настоящего времени не определен ведущий фактор развития МОНЧ, который позволил бы проводить специфическую терапию и своевременную профилактику.

Цель работы – исследовать и проанализировать микробиоту раневого отделяемого при МОНЧ челюсти и выявить возможный этиологически значимый микроорганизм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование «случай-контроль» является этапом работы по изучению клинического течения и лечения МОНЧ [18]. В основную группу были включены 56 пациентов с диагнозом «Медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюсти», из них 30 мужчин (53,75 %) и 26 женщин (46,25 %). Все пациенты проходили лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии «Центральной городской клинической больницы № 23» г. Екатеринбурга в период с января 2017 по декабрь 2020 г. Все пациенты получали терапию ОМА по поводу костных метастазов при ЗНО различной локализации в соответствии с Клиническими рекомендациями в специализированных стационарах [19]. Средний возраст составлял $66,8 \pm 10,03$ лет. Распределение пациентов по локализации первичного очага ЗНО представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов основной группы по локализации первичного очага ЗНО

Первичный очаг ЗНО	Количество пациентов	
	абс.	%
Предстательная железа	20	35,7
Молочная железа	12	21,4
Легкое	10	17,8
Матка	4	7,1
Почка	4	7,1
Миеломная болезнь	3	5,3
Лимфома	2	3,6
Кишечник	1	1,8
Итого	56	100

Состояние по шкале оценки общего состояния онкологического пациента (EGOS) у 15 (26,78 %) пациентов было 0 баллов, у 26 (50 %) – 1 балл, у 13 (23,21 %) – 2 балла. Средний срок лечения ОМА составлял $3,4 \pm 1,9$ лет. В 41 случае (73,22 %) наблюдался остеонекроз нижней челюсти, в 15 случаях (26,78 %) – верхней челюсти.

Критерием исключения являлось общее состояние пациента, определенное в 3 и более баллов по шкале EGOS.

Диагноз устанавливался согласно критериям, описанным в литературе, – наличие обнаженной кости в полости рта в течение восьми и более недель; лечение остеомодифицирующими агентами в настоящее время или в прошлом; отсутствие в анамнезе лучевой терапии [20, 21, 22].

Пациенты этой группы предъявляли жалобы на интенсивные боли в челюсти, иррадиирующие по ходу ветвей тройничного нерва, интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой

шкале (ВАШ) по нашим наблюдениям составляла $6,12 \pm 1,96$ баллов. При объективном обследовании лицо было симметрично, либо незначительный отек на стороне поражения, кожа физиологической окраски. Открывание рта – в полном объеме или незначительно ограничено. При осмотре полости рта выявлены свищевые ходы с гнойным отделяемым либо дефект слизистой оболочки различного диаметра на альвеолярном отростке челюсти, в дефекте видна кость серого цвета с гнилостным запахом (рис. 1, 2).



Рис. 1. Свищевые ходы на слизистой оболочке альвеолярного отростка нижней челюсти



Рис. 2. Участки оголенной кости в полости рта

В группу сравнения были включены 82 пациента с одонтогенными воспалительными заболеваниями различной локализации, которые находились на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии «Центральной городской клинической больницы № 23» г. Екатеринбурга в период с января 2018 по декабрь 2020 г., из них было 55 мужчин (67,07 %) и 27 женщин (32,9 %). Средний возраст составил $43,6 \pm 5,8$ года. Распределение пациентов по нозологии представлено в табл. 2.

Из группы сравнения были исключены пациенты с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями. Все пациенты этой группы предъявляли жалобы на боль и отек в месте локализации процесса. При объективном осмотре была выявлена асимметрия лица за счет отека мягких тканей в месте локализации воспалительного процесса,

Таблица 2
Распределение пациентов группы сравнения по локализации воспалительного одонтогенного процесса

Локализация одонтогенного воспалительного процесса	Количество пациентов	
	абс.	%
Крыловидно-челюстное пространство	30	36,
Поджвательное пространство	28	34,1
Щечное пространство	20	24,4
Крылонебная ямка	4	4,9
Итого	82	100

кожа в цвете либо не отличалась от окружающих тканей, либо имела место гиперемия в соответствии с локализацией процесса. При воспалительном процессе в щечном пространстве открывание рта сохранялось в полном объеме, в остальных случаях наблюдался тризм жевательной мускулатуры. При осмотре полости рта слизистая оболочка в месте воспалительного процесса была отечна, гиперемирована, при пальпации выраженная болезненность, флюктуация. Причинный зуб либо разрушен, либо удален амбулаторно.

Между основной группой и группой сравнения имеются различия клинического течения заболевания. МОНЧ, в отличие от одонтогенного абсцесса, развивается как первично-хроническое заболевание. Пациенты с МОНЧ обращаются в клинику после длительного малоуспешного амбулаторного лечения у стоматолога по поводу альвеолита, после нескольких оперативных вмешательств (обычно кюретаж лунки) и курсов антибактериальной терапии. Заболевание редко протекает с развитием околочелюстных абсцессов и флегмон, в то время как при одонтогенных абсцессах возможно распространение воспаления на окружающие ткани и развитие околочелюстных флегмон.

Для исследования и анализа микробиоты было проведено бактериологическое исследование раневого отделяемого. Забор материала у пациентов основной группы осуществляли стерильным тампоном из-под края дефекта слизистой оболочки либо из устья свищевого хода. При одонтогенных воспалительных заболеваниях материал для исследования брали аспирационным путем в наиболее выступающей части инфильтрата до начала антибактериальной терапии. Материал доставляли в бактериологическую лабораторию в транспортной среде «Эйман» (производство КНР). Посевы производили методом «петля-тампон» согласно методике бактериологического исследования [23, 24], на кровяно-дрожжево-сывороточный агар (производство «БТН» г. Электрогорск, Россия), маннит-целевой агар (производство «БТН» г. Электрогорск, Россия), среда Агар Эндо-ГРМ (производство ФБУН ГНЦ ПМБ г. Оболенск, Россия), тиоколевую среду (производство ФБУН ГНЦ ПМБ г. Оболенск, Россия). Для выявления анаэробных микроорганизмов культивирование производили на кровяно-дрожжево-сывороточном агаре в бескислородной среде в анаэроостате в течение 48 часов. Результаты оценивали через 18–24 часа культивирования. Анализ результатов проводили

на основе культуральных особенностей микроорганизмов – рост на чашке и микроскопия после окраски по Граму, биохимических тестов и реакции агглютинации. Подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ) проводили вручную.

Критериями сравнения являлись частота встречаемости различных видов микроорганизмов в основной группе и группе сравнения, количество КОЕ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием электронных таблиц Excel 2007, рассчитывали среднее значение (M), медиану (Me) и стандартное отклонение (σ). Для проверки нормальности распределения использовали критерий нормальности Колмогорова – Смирнова. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Наше исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали соответствующее информированное согласие в соответствии со ст. 20 Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе в 35 случаях (62,5 %) была выявлена ассоциация микроорганизмов. Под ассоциацией подразумевается наличие в одном мазке трех и более видов различных представителей микрофлоры, среди которых коагулазоположительные (*S. aureus*) и неплазмокоагулирующие стафилококки (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*), α -гемолитические стрептококки (*Streptococcus haemolyticus*), пиогенные стрептококки (*Streptococcus pyogenes*), коринебактерии (*Corynebacterium diphtheriae*), представители анаэробной микрофлоры (*Pseud. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria* и другие). В 21 случае (37,5 %) в мазке выделялась монокультура. В таких мазках в 14 случаях (25 %) высевались представители семейства стафилококков (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*), в 7 случаях (12,5 %) – семейство энтеробактерий (*spp. Enterobacteriales*), среди которых *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* (рис. 3).

В группе сравнения при бактериологическом исследовании в 50 случаях (60,9 %) определялись представители семейства стафилококков (золотистый и неплазмокоагулирующий, – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*), в 12 случаях (14,6 %) семейство стрептококков (α -, β - гемолитические, – *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes*), в семи случаях (8,5 %) – семейство энтеробактерий (*spp. Enterobacteriales*), в остальных 13 случаях (15,8 %) были выявлены ассоциации микроорганизмов, видовой состав которых аналогичен ассоциациям микроорганизмов в основной группе (рис. 4).

В проведенном исследовании мы сопоставили результаты бактериологических исследований и установили, что в группе сравнения в качестве основного возбудителя представители семейства стафилококков выделяли чаще на 36 %, чем в ос-

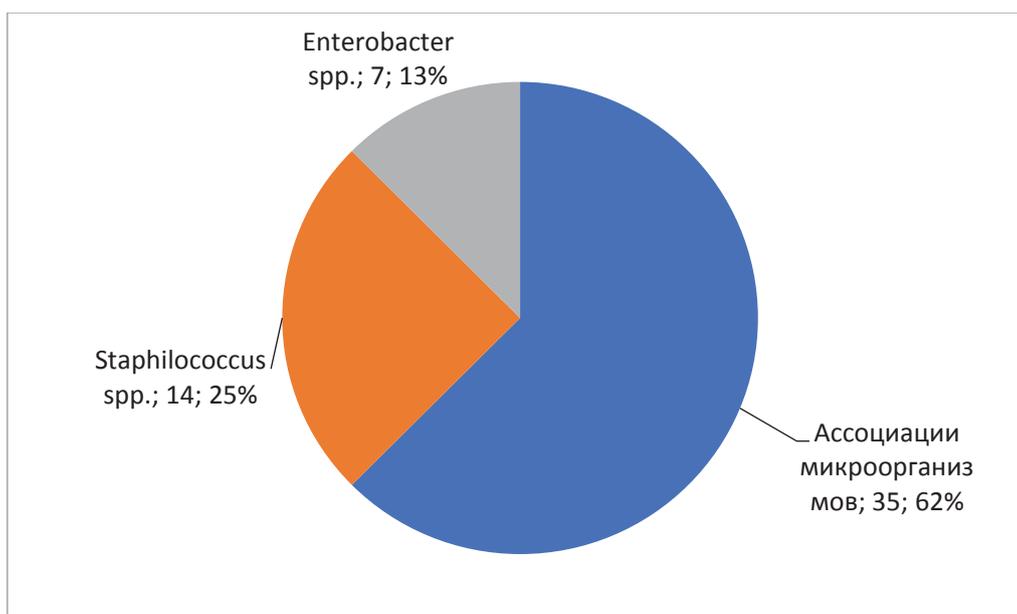


Рис. 3. Результаты бактериологического исследования у пациентов основной группы

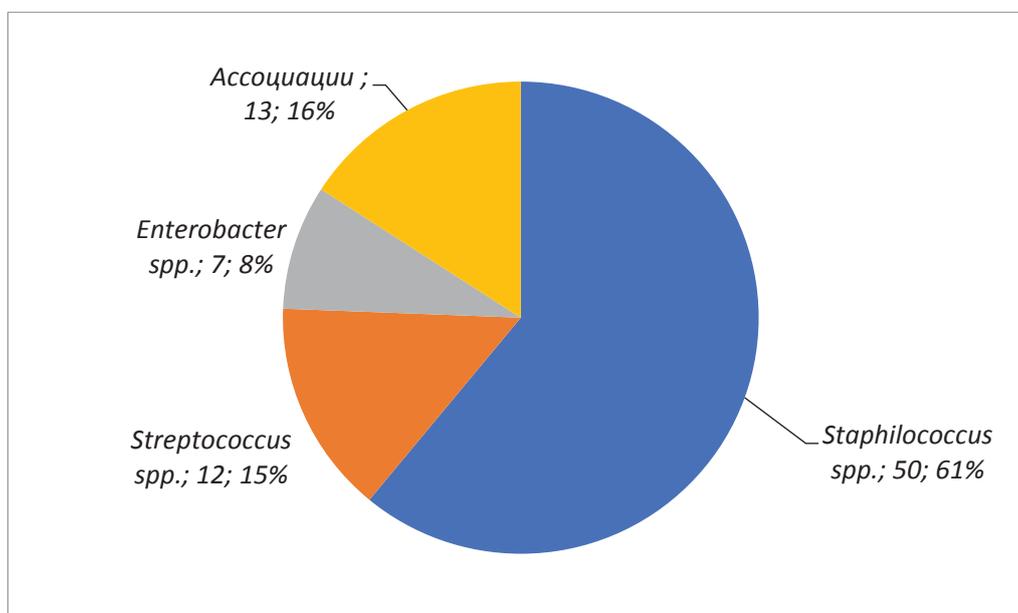


Рис. 4. Результаты бактериологического исследования у пациентов группы сравнения

новой. Представителей семейства стрептококков в основной группе в монокультуре не были выявлены. Ассоциации микроорганизмов в группе сравнения выделяли на 46,5 % реже, чем в основной группе. Семейство энтеробактерий в основной группе в 1,5 раза чаще являлись представителями монокультуры, чем в группе сравнения (рис. 5).

Количественный анализ проводили в тех случаях, где выделялась монокультура. В основной группе в 100 % случаев количество КОЕ было от 50 до 60 на чашке, что согласно российским национальным рекомендациям по хирургическим инфекциям кожи и мягких тканей свидетельствует об умеренной микробной обсемененности [24]. В группе сравнения в 29,5 % случаев КОЕ было бо-

лее 100 на чашке, что расценивается как высокая микробная обсемененность. В 70,5 % случаев в группе сравнения и в основной группе количество КОЕ составляло от 50 до 60 на чашке.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературных источников установлено, что в полости рта выявлено более 200 видов микроорганизмов, которые встречаются практически у каждого человека, это – Actinomyces, Campylobacter, Capnocytophaga, Corynebacterium, Fusobacterium, Granulicatella, Neisseria, Prevotella, Streptococcus и Veillonella, Filifactor, Fusobacterium, Parvimonas, Porphyromonas, Prevotella, Tannerella, Treponema и облигатно анаэробные стрептококки

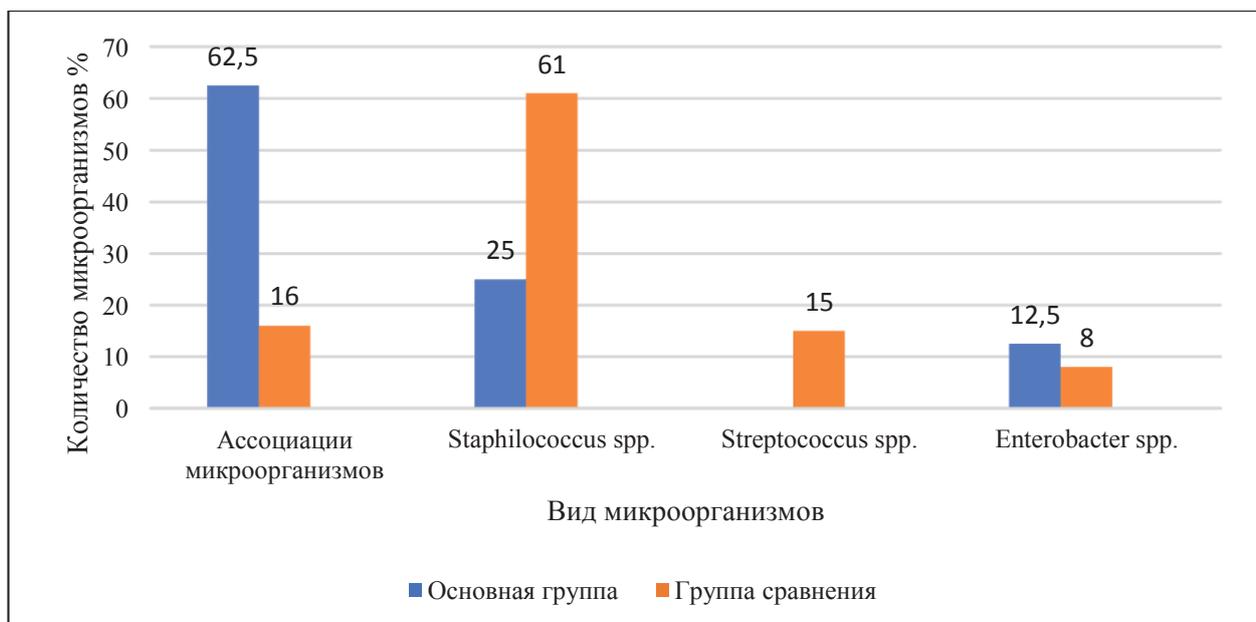


Рис. 5. Сравнение микробиоты раневого отделяемого в основной группе и в группе сравнения

(*S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguis* и пептострептококки) [25–28].

Инфекционные агенты играют существенную роль в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний. При МОНЧ одна из ведущих ролей в развитии заболевания отводится микрофлоре, ее качественному и количественному составу. В зарубежной литературе встречаются единичные публикации, которые указывают на определяющую роль актиномицетов [29], но мы не нашли достоверного этому подтверждения в других источниках. В отечественных и зарубежных публикациях есть описания исследований с применением метода полимеразно-цепной реакции реального времени (ПЦР – РВ) [30–32]. Но, учитывая высокую стоимость и большую трудоемкость, это исследование нельзя считать шаблонным у пациентов с МОНЧ. Примененный нами метод бактериологического исследования [23, 24] может быть использован при валовом обследовании таких пациентов, он позволяет определить не только качественную характеристику микрофлоры, но и количественную (определение количества колониеобразующих единиц), а также чувствительность микроорганизма к антибактериальным препаратам в каждом индивидуальном случае, что позволяет проводить этиотропную терапию (но этот параметр не являлся целью нашего исследования).

Сравнительный анализ микробиоты пациентов основной группы и пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями показал преобладание ассоциации микроорганизмов над монокультурами. В то время как при одонтогенных вос-

палительных заболеваниях, которые отграничены пределами одного пространства, ведущую роль играют представители семейства стафилококков и стрептококков. Преобладание ассоциации микроорганизмов в основной группе является следствием ишемии тканей, неоднократных госпитализаций, курсов антибактериальной терапии и хирургических вмешательств.

При анализе количественной характеристики было установлено, что в основной группе и в группе сравнения преобладает умеренный рост микроорганизмов над скудным ростом и высокой микробной обсемененностью. Этим фактом можно объяснить отграничение острого одонтогенного воспалительного процесса в пределах одного пространства и отсутствие разлитого воспаления у пациентов основной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе микробиоты раневого отделяемого у пациентов с МОНЧ выявлено, что видовой состав представлен ассоциациями микроорганизмов в отличие от пациентов с острыми одонтогенными заболеваниями, где ведущими являются представители семейства стафилококков и стрептококков. Преобладание ассоциации микроорганизмов над монокультурой свидетельствует о том, что колонизация патогенных и условно-патогенных бактерий не является ведущим фактором в развитии МОНЧ, а лишь способствует прогрессированию заболевания на фоне прочих факторов патогенеза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dalle Carbonare L.; Mottes M.; Valenti M. T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): Are Antiresorptive Drugs the Main Culprits or Only Accomplices? The Triggering Role of Vitamin D Deficiency. *Nutrients* 2021, 13, 561. URL : <https://doi.org/10.3390/nu13020561>
2. Takahiko Shibahara. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2019. – 247. – P. 75–86.

3. Журавлева М. В., Журавлев Л. В., Фирсова И. В. Современный взгляд на проблему бифосфонатного остеонекроза челюстей (обзорная статья) // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – № 5. – С. 88–92.
4. Шевцова В. В. Осложнения и побочные эффекты лечения бифосфонатами с точки зрения доказательной медицины // Охрана материнства и детства. – 2018. – 31 (№ 1) : 60–63.
5. Басин Е. М., Цмокалюк Е. Н. Комбинация препарат-обусловленного остеонекроза и множественной миеломы верхней челюсти. Голова и шея. Российский журнал. 2019; 7(4) : 61–65. DOI: 10.25792/HN.2019.7.4.61–65.
6. Кирпичников М. В., Подольский В. В., Ярыгина Е. Н., Сербин А. С., Алешанов К. А. Случай обширного бифосфонатного остеонекроза, осложнившегося патологическим переломом нижней челюсти (клиническое наблюдение) // Медицинский алфавит. Серия «Стоматология». – 2019. – Т. 3. – 23 (398). – С. 34–36. DOI: 10.33667/2078–5631–2019–3–23(398)–34–36.
7. Tara Aghaloo, Renna Hazboun, and Sotirios Tetradis. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws // Oral Maxillofac Surg Clin North Am. – 2015; 27(4) : 489–496.
8. Amerigo G., Alessandro A., Emanuela C., Francesco B., Tullio B., and Anna Di Vito The Case of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Addressed from a Pathogenic Point of View. Innovative Therapeutic Strategies: Focus on the Most Recent Discoveries on Oral Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Pharmaceuticals (Basel) 2020. Nov 25; 13(12) : 423. DOI: 10.3390/ph13120423.
9. Anabtawi M., Tweedale H. and Mahmood H. orcid.org/0000-0001-7159-0368 (2020). The role, efficacy and outcome measures for teriparatide use in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. ISSN 0901-5027. URL : <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.07.021>.
10. Poxleitner Ph., Engelhardt M., Schmelzeisen R., Voss P. The Prevention Of Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw // DeutschesArzteblattInternational // DtschArzteblInt 2017; 114 : 63–69.
11. Ruggiero S., Saxena D., Tetradis S., Aghaloo T., & Ioannidou E. (2018). Task force on design and analysis in oral health research: Medication related osteonecrosis of the jaw // JDR Clinical & Translational Research, 3(3), 222–225.
12. Эбзеев А. К. Бифосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101. – № 2. – С. 226–231. DOI: 10.17816/KMJ2020-226 [Ebzeev A. K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in cancer patients // Kazan medical journal. – 2020. – Vol. 101. – N. 2. – P. 226–231. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2020-226.
13. Şahin O., Odabaşı O., Aliyev T., Tatar B. Risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study in a Turkish subpopulation // J. Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2019; 45 : 108–15.
14. Otto S., Tröltzsch M., Jambrovic V., Panya S., Probst F., Ristow O. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development? // J Craniomaxillofac Surg. 2015; 43 : 847–54.
15. Гречихин С. С. Распространенность осложнения после хирургических вмешательств на органы полости рта, на фоне комплексной фармакотерапии, связанной с ингибированием ангиогенеза // Региональный вестник. 2020. – № 8 (47). – С. 27–28.
16. Soutome S., Hayashida S., Funahara M., Sakamoto Y., Kojima Y., Yanamoto S. [et al.]. (2018) Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? PLoS ONE 13 (7) : e0201343. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201343>.
17. Мингазаева А. З., Аверьянов С. В., Целищева А. А. Факторы риска возникновения бифосфонат-ассоциированного остеонекроза челюстей у пациентов с остеопорозом DENTAL-FORUM. 2020. № 4 (79). С. 44–45.
18. Виноградова Н. Г., Харитоновна М. П., Львов К. В. Лазерная доплеровская флоуметрия – метод определения границ секвестрэктомии при бифосфонатном остеонекрозе челюсти // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 2 (170). – С. 101–105. DOI: 10.25694/URMJ.2019.02.33
19. Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей // Коллектив авторов. Ассоциация онкологов России. – М., 2014.
20. Bujaldón-Rodríguez R., Gómez-Moreno G., Leizaola-Cardesaet I. O. [et al.]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update // European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2019; 23 : 2314–2317.
21. Lee [et al.]. Characteristics of patients with osteonecrosis of the jaw with oral versus intravenous bisphosphonate treatment Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery (2021) 43 : 24. URL : <https://doi.org/10.1186/s40902-021-00310-w>.
22. Ruggiero S. L., Dodson T. B., Fantasia J.; Goodday R. [et al.]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update // J. Oral Maxillofac. Surg. 2014, 72, 1938–1956.
23. Приказ Министерства здравоохранения СССР № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». – М., 1985.
24. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е перераб. изд. – М., 2015.
25. Хавкин А. И., Ипполитов Ю. А., Алешина Е. О., Комарова О. Н. Микробиота и болезни полости рта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2015; 118 (№ 6) : 78–81.
26. Sebastian A., Antony P.G., Jose M., Babu A., Sebastian J., Kunnilathu A. Institutional microbial analysis of odontogenic infections and their empirical antibiotic sensitivity // J Oral Biol Craniofac Res. 2019 Apr-Jun; 9 (2) : 133–138.
27. Shah A., Ramola V., Nautiyal V. Aerobic microbiology and culture sensitivity of head and neck space infection of odontogenic origin // Natl J Maxillofac Surg. 2016. Jan-Jun; 7 (1) : 56–61.
28. Гильц И. П. Закишева С. М. Микробный пейзаж одонтогенных флегмон. // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2017. – № 4. – С. 34–40.
29. Russmueller G. [et al.]. The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with Actinomyces spp. infection. Sci. Rep. 6, 31604; DOI: 10.1038/srep31604 (2016).
30. Otto S.; Aljohani S.; Fliefel R.; Ecke S.; Ristow O.; Burian E.; Troeltzsch M.; Pautke C.; Ehrenfeld M. Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). Medicina 2021, 57, 463. URL : <https://doi.org/10.3390/medicina57050463>.

31. Sappasith P, Riham F, Florian P. [et al.]. Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery / Volume 45, Issue 3, March 2017, P. 357–363. URL : <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.01.006>.

32. Иванюшко Т. П., Поляков К. А., Медведев Ю. А., Шаманаев С. В., Трофимов Д. Ю., Абрамов Д. Д. [и др.]. Исследование условно-патогенных микроорганизмов у больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей // Стоматология. 2016; 95

Сведения об авторах:

Н. Г. Виноградова – кандидат медицинских наук
М. П. Харитоновна – доктор медицинских наук
К. В. Львов – заведующий отделением
челюстно-лицевой хирургии

Information about authors:

N. G. Vinogradova – MD
M. P. Kharitonova – Doctor of Medicine
K. V. Lvov – Head of the Department of Oral
and Maxillofacial Surgery

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee.

Информированное согласие. Пациентами было подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований.

Informed consent. All patients signed informed consent for publication of data from the studies.

Статья поступила в редакцию 15.09.2021; одобрена после рецензирования 09.03.2022;
принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 15.09.2021; approved after reviewing 09.03.2022; accepted for publication 03.06.2022.

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАПРАВЛЕННОЙ ТКАНЕВОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Екатерина Валерьевна Коновалова¹, Петр Владимирович Иванов²,
Лариса Алексеевна Зюлькина³, Илья Викторович Небылицын⁴

¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

¹ udaltsovakaterina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5020-6619>

³ <http://orcid.org/0000-0002-2938-3063>

Аннотация

Введение. Хронические формы воспалительных заболеваний пародонта, приводящие к нарушению качества и объема костной ткани, являются наиболее важными и актуальными проблемами для современной стоматологии. Несмотря на меры, предпринимаемые на различных уровнях профилактики, выявлена тенденция к росту пациентов с пародонтитом. **Цель исследования** – провести сравнительную клинико-рентгенологическую оценку эффективности направленной тканевой регенерации (НТР) с использованием разных методов наложения мембран в зоне дефектов сложной конфигурации у пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести. **Материалы и методы.** Пациенты разделены на две группы по 30 человек. Дизайн исследования: открытое рандомизированное. Пациенты первой группы прооперированы с использованием техники НТР и дополнительной фиксацией мембраны при помощи пародонтальных микропинов, второй группы – с использованием НТР без дополнительной фиксации мембраны. Оценка результатов проведена с помощью клинико-рентгенологического обследования через 1, 3, 6 и 12 месяцев. **Результаты.** В первой группе отмечены более активные процессы регенерации, глубина пародонтального кармана через один месяц составила $2,77 \pm 0,08$ мм, у пациентов второй группы – $2,85 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$), тенденция к уменьшению данного показателя сохранялась в ходе всего исследования. Индекс Хаунсфилда через 12 месяцев составил $1658 \pm 45,38$ ЕД в первой группе, во второй – $1589 \pm 12,02$ ЕД ($p < 0,05$). **Обсуждение.** При сравнении полученных данных с имеющимися данными зарубежных коллег авторы пришли к мнению, что дополнительная фиксация мембраны ведет к менее выраженной деформации и сохранению объема костной ткани в отдаленном послеоперационном периоде. **Заключение.** Использование микропинов для фиксации мембраны позволяет работать с дефектами сложной конфигурации и в долгосрочной перспективе ведет к образованию более плотной костной ткани с сохранением ее объемов.

Ключевые слова: пародонтит средней степени тяжести, направленная тканевая регенерация, пародонтальные микропины, кортикальная мембрана.

Для цитирования: Коновалова, Е. В. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности хирургического лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием направленной тканевой регенерации / Е. В. Коновалова, П. В. Иванов, Л. А. Зюлькина, И. В. Небылицын // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 38-45. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-38-45>

@ Коновалова Е. В., Иванов П. В., Зюлькина Л. А., Небылицын И. В.

@ Konovalova E. V., Ivanov P. V., Zyulkina L. A., Nebylitsin I. V.

CLINICAL AND RADIOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASE USING DIRECTED TISSUE REGENERATIONEkaterina V. Konovalova¹, Petr V. Ivanov², Larisa A. Zyulkina³, Ilya V. Nebylitsin⁴¹⁻⁴ Penza State University, Penza, Russia¹ udaltsovakaterina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5020-6619>³ <http://orcid.org/0000-0002-2938-3063>**Abstract**

Introduction. Chronic forms of inflammatory periodontal diseases, leading to deterioration of bone tissue quality and volume, are the most important and urgent problems for modern dentistry. Despite the measures taken at different levels of prevention the tendency to the increase of patients with periodontitis has been revealed. The aim of the investigation was to make a comparative clinical and radiological evaluation of the effectiveness of directed tissue regeneration (DTR) using different methods of membrane placement in the area of defects with complex configuration in patients with moderate-to-severe chronic periodontitis. **Material and methods.** Patients were divided into two groups of 30 patients each. Study design: open randomized. Patients of the first group were operated on using DTR technique and additional membrane fixation by means of periodontal micropins; patients of the second group were operated on using DTR without additional membrane fixation. The results were assessed by clinical and radiological examination after 1, 3, 6 and 12 months. **Results.** More active regenerative processes were registered in the first group; the periodontal pocket depth after one month was $2,77 \pm 0,08$ mm, in patients of the second group – $2,85 \pm 0,03$ mm ($p < 0,05$); the tendency for decrease of this index remained during all investigation. The Hounsfield index after 12 months was $1658 \pm 45,38$ units in the first group and $1589 \pm 12,02$ units in the second group ($p < 0,05$). **Discussion.** When comparing the obtained data with those of their foreign colleagues, the authors concluded that additional fixation of the membrane leads to a less pronounced deformation and preservation of the bone volume in the long-term postoperative period. **Conclusion.** The use of micropins for membrane fixation allows to work with defects of complex configuration and in the long term leads to formation of denser bone tissue with preservation of its volume.

Key words: moderately severe periodontitis, directed tissue regeneration, periodontal micropins, cortical membrane.

For citation:

Vinogradova N. G., Kharitonova M. P., Lvov K. V. Analysis of wound discharge microbiota in patients with drug-associated osteonecrosis of the jaw. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 38-45. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-38-45>

ВВЕДЕНИЕ

Хронические формы воспалительных заболеваний пародонта, проявляющиеся в виде образования пародонтального кармана и нарушения качества и объема костной ткани, являются наиболее важными и актуальными проблемами для современной стоматологии [1–3]. Несмотря на меры, предпринимаемые на различных уровнях профилактики основных стоматологических заболеваний, выявлена тенденция к росту пациентов с пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести, а также ранней потерей зубов, что в свою очередь влечет за собой проблемы дальнейшего хирургического и ортопедического лечения [4]. Хроническое течение данной патологии негативно сказывается на организме человека, что характеризуется хронической сенсibilизацией, постепенным снижением защитных факторов организма и в свою очередь способствует ухудшению общего состояния пациента [5]. Причины развития пародонтитов многофакторны, к ним относятся местные причины, вредные привычки, характер и рацион питания, качество оказания стоматологической по-

мощи, наличие системных заболеваний в анамнезе, профессиональные и социальные факторы [2, 6].

Местные факторы достаточно обширны, многие авторы отмечают три основных критерия, способствующих развитию хронического воспаления в тканях пародонта: неудовлетворительная гигиена полости рта, аккумуляция микроорганизмов, обладающих инфекционно-токсическим воздействием по отношению к тканям пародонтального комплекса, а также качество иммунного ответа [7–9]. Воспалительные заболевания пародонта чаще всего не сопровождаются яркой клинической картиной, что и увеличивает тенденцию к хронизации процесса, дальнейшему образованию пародонтальных карманов и формированию дефектов сложной конфигурации в связи с воспалительной резорбцией костной ткани [10–11]. Микроорганизмы, составляющие флору пародонтального кармана, многочисленны, при этом ряд пародонтопатогенных бактерий обладает свойством вырабатывать протеолитические ферменты, разрушающие как мягкие, так и минерализованные ткани пародонтального комплекса, в связи

с этим деструкцию пародонта подразделяют на деструкцию белковых структур соединительной ткани, образующих связочный аппарат зуба, и деструкцию альвеолярной кости. Активность протеолитических ферментов, распад коллагена и внеклеточной белковой матрицы, сочетающиеся с резорбционной деятельностью остеокластов, ведет не только к формированию дефекта, но и к ухудшению качества костной ткани, что проявляется в виде снижения ее плотности и формирования рентгенологически выявленных участков остеопороза [12–14]. Данные изменения затрудняют проведение операции по направленной тканевой регенерации, особенно в случае формирования дефекта сложной конфигурации с сохраненными зубами в области хирургического вмешательства [14]. Сложность лечения данной группы пациентов связана не только с подбором остеозамещающих материалов, но и с методикой наложения мембраны [15].

Цель исследования – провести сравнительную клинко-рентгенологическую оценку эффективности направленной тканевой регенерации (НТР) с использованием разных методов наложения мембран в зоне дефектов сложной конфигурации у пациентов с хроническим пародонтитом средней тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование эффективности проведения НТР с дополнительной фиксацией и без фиксации пародонтологической мембраны осуществляли на клинической базе кафедры стоматологии медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Проведение клинического исследования было одобрено локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (протокол № 5 от 01.03.19 г.). Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведено обследование 60 пациентов в возрасте от 37 до 57 лет (второй период зрелого возраста). Критериями включения пациентов в исследование являлось наличие подтвержденного диагноза «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести», подписанное информированное согласие, физическая и умственная способность пациентов к участию в исследовании, а также отсутствие противопоказаний к хирургическому вмешательству на тканях пародонта.

Обследование пациентов осуществляли путем выявления жалоб, сбора анамнеза развития заболевания, всю информацию отмечали в истории болезни стоматологического больного (форма № 043/у), после чего актуальные для исследования данные переносили в формализованную историю болезни. Оценка клинических показателей, таких как глубина пародонтального кармана, индекс зубного налета I. Silness-Loe, пародонтальный индекс I. Russel, кровоточивость десны I. Muhlemann, степень поражения фуркаций I. Tarnow-Fletcher

оценивали до лечения, после проведения предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде через 1, 3, 6 и 12 месяцев. Оценку качества костной ткани осуществляли при помощи шкалы электронной плотности Хаунсфилда на аппарате ORTHOPHOSXG 3DSIRONA с использованием программного обеспечения Galaxis. Исходные значения электронной плотности костной ткани при хроническом пародонтите средней степени тяжести оценивали перед проведением хирургического вмешательства, в последующем показатели измеряли в послеоперационном периоде через 1, 3, 6 и 12 месяцев. Для сравнения исследуемых групп по частоте выявления наиболее благоприятного результата оперативного вмешательства использовали статистический показатель «Отношение шансов», который рассчитывали, используя рентгенологический критерий, а именно электронную плотность костной ткани по шкале Хаунсфилда. Расчет данного показателя проводили в конце исследования, через 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Результаты исследования были обработаны вариационно-статистическими методами с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v.10.0. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в формате средней арифметической (M) и ее стандартного отклонения (σ). Для каждого параметра, полученного в ходе исследования, рассчитывали минимальное (Min) и максимальное (Max) значения на разных сроках исследования. Значимость различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Колмогорова – Смирнова. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

В соответствии с дизайном исследования все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 30 пациентов, оперативное вмешательство которым было проведено с использованием методики НТР, после адаптации мембраны в зоне хирургического вмешательства была проведена дополнительная фиксация с помощью пародонтологических микропинов.

Во вторую группу также вошли 30 пациентов, оперативное вмешательство которым было проведено с использованием методики НТР без дополнительной фиксации мембраны в зоне хирургического вмешательства.

В качестве материалов для НТР были использованы «XENOGRAFT Collagen» и кортикальная мембрана «CORTICAL Membrane», производитель ООО «Кардиоплант» (г. Пенза).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Глубина пародонтального кармана перед началом исследования у пациентов обеих групп в среднем составила $4,35 \pm 0,07$ мм, после проведения предоперационной подготовки она снижалась до значений $4,24 \pm 0,07$ мм. Данные рентгенологического исследования пациентов обеих групп перед хирургическим вмешательством характеризовались наличием воспалительной резорбции костной ткани на $\frac{1}{2}$ корня зуба.

Оценку гигиенического статуса пациентов осуществляли с помощью индекса зубного налета I. Silness-Loe. Значение индекса до лечения продемонстрировало отсутствие статистически достоверной разницы между группами, уровень гигиены полости рта подтверждал клиническую картину хронического пародонтита средней степени тяжести. В среднем величина индекса перед началом исследования для обеих групп составила $2,5 \pm 0,14$, после проведения профессиональной гигиены полости рта и предоперационной подготовки значение индекса снизилось и составило $1,1 \pm 0,06$, в дальнейшем наблюдалась тенденция к ухудшению гигиенического статуса пациентов, которая проявлялась в виде роста индекса на сроках 3, 6 и 12 месяцев.

Глубина пародонтального кармана через один месяц в первой группе составила $2,77 \pm 0,08$ мм, во второй группе – $2,85 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$). Через три месяца наблюдалась тенденция к уменьшению глубины пародонтального кармана в обеих группах, однако показатель второй группы превышал аналогичный показатель первой на 2,8 %. Через шесть месяцев в первой группе глубина пародонтального кармана составила $2,62 \pm 0,03$ мм, во второй группе – $2,75 \pm 0,02$ мм. К окончанию срока наблюдения глубина пародонтального кармана у пациентов первой и второй групп составила $2,53 \pm 0,04$ мм и $2,69 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$) соответственно.

Данные пародонтального индекса в начале исследования практически идентичны, среднее значение в первой группе – $4,6 \pm 0,16$, во второй – $4,7 \pm 0,14$ ($p > 0,05$). В ходе предоперационной подготовки происходило улучшение состояния тканей пародонта, что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии в предоперационный период, однако данные индекса между группами были статистически недостоверны. В последующем имелась тенденция к улучшению данного показателя в первой группе, что проявлялось в виде снижения значений индекса, и ухудшению во второй группе, о чем свидетельствовал рост значений индекса. Разница в значении показателей между группами в процентном соотношении на сроке один месяц составила 33,3 %, в три месяца – 28,5 %, к концу срока исследования данный показатель у пациентов первой группы был ниже аналогичного показателя пациентов второй группы на 13 %.

Характеристика индекса кровоточивости десны соответствовала клинической картине на разных сроках лечения, в группе с использованием дополнительной фиксации мембраны индекс кровоточивости снижался на сроках один и три месяца, в шесть месяцев происходил рост индекса, что свидетельствовало об ухудшении гигиены полости рта, в 12 месяцев значение индекса стабилизировалось. В группе у пациентов без дополнительной фиксации мембраны также наблюдали снижение индекса кровоточивости через месяц после оперативного вмешательства, в последующем происходил его рост и к 12 месяцам индекс составил $1,6 \pm 0,08$.

Определение индекса степени поражения фуркаций по методу Тарноу – Флетчера проводили с целью оценки глубины костного кармана, сформированного за счет воспалительной резорбции в области бифуркаций и трифуркаций корней зубов, наличием вертикальной убыли костной ткани альвеолы. На момент начала проведения исследования данный индекс у пациентов составил $1,6 \pm 0,1$, присутствовала вертикальная убыль кости до 3 мм. После проведения предоперационной подготовки показатели индекса незначительно снижались у пациентов обеих групп. У первой группы пациентов значение индекса в три месяца составило $0,8 \pm 0,08$. Степень поражения фуркаций у пациентов второй группы на том же сроке на 25 % выше, что указывает на то, что процесс новообразования костного регенерата в случае использования НТР без дополнительной фиксации мембраны менее интенсивен. В шесть месяцев костная ткань у пациентов первой группы была практически восстановлена. В 12 месяцев у пациентов обеих групп наблюдалось восстановление костной ткани, однако индекс поражения фуркаций Тарноу – Флетчера во второй группе составил $1,4 \pm 0,11$, что на 27 % хуже соответствующего показателя первой группы. Увеличение индекса связано с менее интенсивным процессом новообразования костной ткани, причиной этому могло послужить отсутствие дополнительной фиксации мембраны на момент проведения хирургического вмешательства. Клинически у пациентов второй группы усадка костной ткани наблюдалась в 1,2 раза чаще, что приводило к уменьшению ее объемов и формированию осложнений в послеоперационном периоде (табл. 1).

Данные клинического обследования были подтверждены рентгенологическим обследованием и оценкой качества костной ткани по шкале электронной плотности Хаунсфилда. Значения плотности костной ткани на момент включения пациентов в исследование составило $1279 \pm 22,60$ ЕД в первой группе и $1276 \pm 45,38$ ЕД ($p > 0,05$) во второй группе, данные статистически не отличались между группами и соответствовали клинической картине хронического пародонтита средней степени тяжести.

Через месяц после проведения оперативного вмешательства плотность костной ткани в обеих группах была существенно снижена, в зоне дефектов наблюдали первые признаки регенеративно-репаративных процессов. Спустя три месяца появлялся рисунок костной ткани, начиналась постепенная минерализация, плотность костной ткани в первой группе возрастала до значений $1388 \pm 13,85$, во второй – до $1294 \pm 19,00$ ($p < 0,05$). Через шесть месяцев у пациентов первой группы происходило полное восстановление кости, четко прослеживалась компактная пластинка межальвеолярных перегородок, отсутствовали очаги остеопороза. Во второй группе вновь образованная костная ткань была менее плотной, наблюдали единичные очаги остеопороза, разница в процентном соотношении между показателями плотности на данном сроке составила 6,78 %.

Данные результатов клинической и индексной оценки обследуемых пациентов

Сроки наблюдения за пациентами	Глубина пародонтального кармана	I. Silness-Loe (ед)	I. Russel (ед)	I. Muhlemann (ед)	I. Tarnow –Fletcher (ед)
I группа (НТР с дополнительной фиксацией мембраны), n = 30					
До лечения	4,36 ± 0,06	2,5 ± 0,12	4,6 ± 0,16	2,3 ± 0,14	1,6 ± 0,11
Предоперационная подготовка пациента	4,25 ± 0,07	1,1 ± 0,07	4,3 ± 0,16	0,7 ± 0,12	1,3 ± 0,05
1 месяц	2,93 ± 0,08*	1,2 ± 0,08	2,4 ± 0,18*	1,0 ± 0,12*	0,7 ± 0,11
3 месяца	2,80 ± 0,04*	1,3 ± 0,09	2,1 ± 0,18*	1,2 ± 0,10*	0,8 ± 0,08*
6 месяцев	2,62 ± 0,03*	1,4 ± 0,15	2,0 ± 0,19*	1,2 ± 0,07*	1,0 ± 0,11*
12 месяцев	2,53 ± 0,04*	1,5 ± 0,11	2,0 ± 0,21*	1,3 ± 0,08*	1,1 ± 0,07*
II группа (НТР без фиксации мембраны), n = 30					
До лечения	4,33 ± 0,06	2,5 ± 0,12	4,7 ± 0,14	2,4 ± 0,11	1,6 ± 0,11
Предоперационная подготовка пациента	4,20 ± 0,05	1,1 ± 0,06	4,3 ± 0,14	0,7 ± 0,09	1,3 ± 0,08
1 месяц	2,85 ± 0,03*	1,2 ± 0,08	3,2 ± 0,20*	1,3 ± 0,09*	0,8 ± 0,09
3 месяца	2,79 ± 0,02*	1,3 ± 0,08	2,7 ± 0,18*	1,4 ± 0,13*	1,0 ± 0,12*
6 месяцев	2,75 ± 0,02*	1,4 ± 0,10	2,6 ± 0,12*	1,5 ± 0,13*	1,2 ± 0,08*
12 месяцев	2,69 ± 0,03*	1,5 ± 0,08	2,6 ± 0,10*	1,6 ± 0,08*	1,4 ± 0,11*

Примечание: * – статистически значимое различие с соответствующим показателем (критерий Колмогорова – Смирнова, $p < 0,05$), НТР – направленная тканевая регенерация

Через 12 месяцев у пациентов первой группы объем костной ткани был сохранен, усадка незначительна, значение электронной плотности костной ткани по шкале Хаунсфилда составило $1658 \pm 45,38$. В соответствующий период у пациентов второй группы наблюдали незначительную усадку, электронная плотность костной ткани составила $1589 \pm 12,02$.

Вероятность получения более высоких значений показателя электронной плотности для пациентов первой группы через 12 месяцев составила 90 %. Вероятность получения менее плотной костной ткани для пациентов первой группы через 12 месяцев составила 10 %. Таким образом, при расчете статистического показателя «Отношение шансов» (ОШ) шансы развития более благоприятного исхода с получением более высоких значений электронной плотности костной ткани у пациентов первой группы в девять раз выше.

Вероятность получения значений более плотной костной ткани для пациентов второй группы составила 80 %. Таким образом, вероятность получения менее плотной костной ткани в случае применения классической техники НТР составила 20 %. Шансы развития более благоприятного исхода для пациентов второй группы были в четыре раза выше.

Таким образом, применение хирургической техники с дополнительной фиксацией мембраны способствует получению более высоких значений электронной плотности костной ткани, что в свою очередь говорит о том, что данный способ более эффективен. Значения электронной плотности костной ткани по шкале Хаунсфилда за период исследования представлены на рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Потребность в совершенствовании алгоритмов хирургического лечения воспалительных заболе-

ваний пародонта является актуальной проблемой и подтверждается большим количеством исследований и публикаций в данной области стоматологии. В работе представлена клинико-рентгенологическая оценка эффективности хирургического лечения пародонтита средней степени тяжести с использованием разных техник наложения и фиксации пародонтологических мембран. Отдаленные результаты проведенного авторами исследования свидетельствуют о целесообразности фиксации мембраны пародонтологическими пинами в случае работы с дефектами сложной конфигурации при сохранении зубов в области оперативного вмешательства.

Надежная иммобилизация мембраны позволила исключить такое осложнение, как деформация костного имплантата и создать условия для предсказуемого процесса. Спустя три месяца после проведения НТР мы наблюдали значительное снижение таких показателей, как глубина пародонтального кармана, пародонтальный индекс, степень поражения фуркаций. Увеличивался показатель качества костной ткани по шкале электронной плотности Хаунсфилда, причем статистически достоверная разница между исследуемыми группами в значении ряда показателей уже на данном этапе исследования подтверждала целесообразность концепции проведения НТР с использованием пинов для иммобилизации мембраны.

Полученные в ходе исследования результаты имеют сходство с работой зарубежных авторов С. Mertens, S. Braun, J. Krisam, J. Hoffmann [25], в которой была проведена оценка объемной стабильности вновь образованной костной ткани на экспериментальных животных при наличии одностенного дефекта горизонтальной конфигурации, при этом авторы использовали различные остеозамещающие материалы и принцип нало-

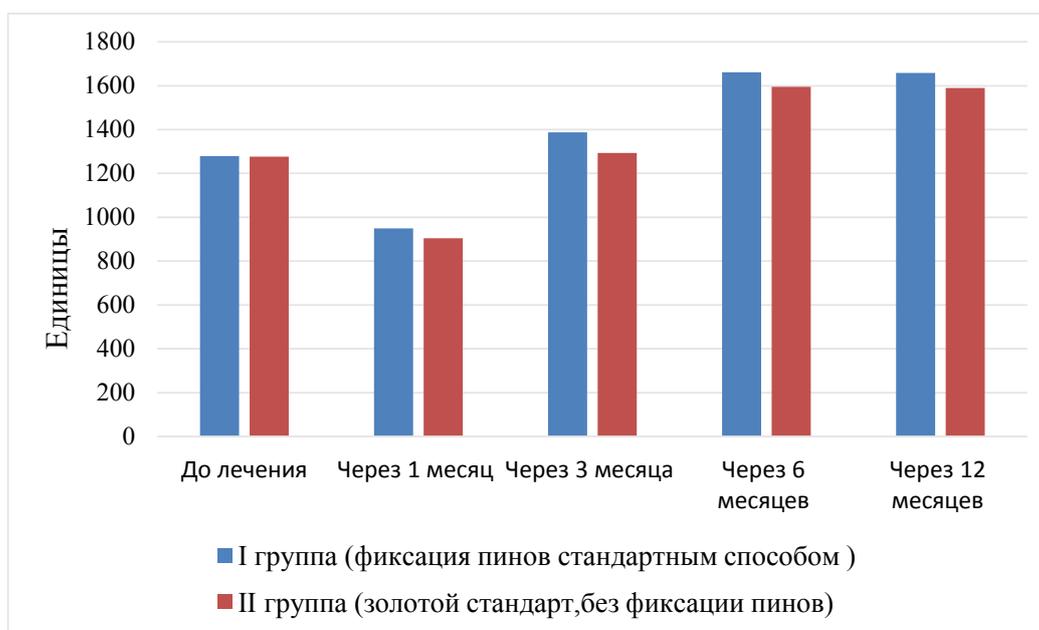


Рис. 1. Значения электронной плотности костной ткани по шкале Хаунсфилда

жения мембраны. Подход к закрытию хирургической раны оказывал значительное влияние на стабильность остеозамещающего материала под мембраной. Проведение НТР с дополнительной фиксацией мембраны привело к лучшим отдаленным результатам по сравнению с техникой проведения НТР без дополнительной фиксации с точки зрения стабильности материала под мембраной и отсутствия выраженной деформации [25]. В ходе исследования авторы пришли к выводу, что дополнительная фиксация мембраны пинами ведет к снижению образования послеоперационной усадки костной ткани [21].

Таким образом, результаты исследования, полученные авторами через 12 месяцев после оперативного лечения, позволяют обоснованно присоединиться к мнению отечественных и зарубежных коллег, использующих дополнительную фиксацию пародонтологической мембраны пинами, особенно, как представлено в данном исследовании, при дефектах сложной конфигурации [16–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов первой группы, прооперированных с применением методики НТР и последующей фиксацией мембраны пародонтологическими пинами, динамика остеорепаративных процессов была значительно выше, о чем свидетельствуют данные клинко-рентгенологической оценки. Использование пинов для дополнительной фиксации мембраны позволяет работать с дефектами сложной конфигурации при наличии зубов в области оперативного вмешательства. При использовании данной системы мембрана может фиксироваться не только с вестибулярной, но и с оральной стороны, фиксация пинов ведет к незначительной хирургической травме и в долгосрочной перспективе позволяет добиться образования более плотной костной ткани, а также сохранить ее объем. Применение классической техники при работе с дефектами сложной конфигурации ведет к образованию костной ткани в недостаточном объеме.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Grigor'yan A. S., Grudyanov A. I., Rabukhina N. A., Frolova O. A. Periodontal diseases. Moscow. Med Inf Agentstvo, 2004; 104. [Григорьян А. С., Грудьянов А. И., Рабухина Н. А., Фролова О. А. Болезни пародонта. М. : Мед. инф. агентство, 2004; 104 (in Russian)].
2. Wolf G. F., Rateitzhak E. M. Periodontology : translated from German. Edited by Prof. G. M. Barer. – Moscow. MEDpress-inform 2008; 548. [Вольф Г. Ф. Пародонтология : пер. с нем. / Г. Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак ; под ред. проф. Г. М. Барера. – Москва : МЕДпресс-информ 2008; 548 (in Russian)].
3. Kulakov A. A., Robustova T. G., Nerobeev A. I. Surgical dentistry and maxillofacial surgery. National Leadership. Moscow : GEOTAR-Media 2010, 145. Russian (Кулаков А. А., Робустова Т. Г., Неробеев А. И. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство. М. : ГОЭТАР-Медиа 2010; 145).
4. Ivanov P. V., Zyul'kina L. A., Udal'tsova E. V. [et al]. Modern methods of inflammatory periodontal diseases diagnosis (literature review). Modern Science: actual problems of theory and practice. Series "Natural and Technical Sciences" 2020; (6) : 194–200. [Иванов П. В., Зюлькина Л. А., Удальцова Е. В. [и др.]. Современные методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта (литературный обзор). Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки 2020; (6) : 194–200 (in Russian)].
5. Tsepov L. M., Mikheeva E. A., Goleva N. A., Nesterova M. M. Chronic generalized periodontitis: side notes on modern concepts. Parodontologiya 2010; (1) : 3–7. [Цепов Л. М., Михеева Е. А., Голева Н. А., Нестерова М. М. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям. Пародонтология. 2010; (1) : 3–7 (in Russian)].

6. Shpak E. I., Galkin A. N., Udal'tsova E. V., Gerasimova T. V. The effect of smoking classical, electronic cigarettes and hookahs on the human body, including oral cavity. In the article collection: Actual problems of medical science and education (APMSE-2017). Collection of articles of the VI International Scientific Conference. Editorial board: A. N. Mitroshin, S. M. Gerashchenko, 2017; 188–192. [Шпак Е. И., Галкин А. Н., Удальцова Е. В., Герасимова Т. В. Влияние курения классических, электронных сигарет и кальянов на организм человека, в том числе на полость рта. В сб.: Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2017). Сборник статей VI Международной научной конференции. Редколлегия: А. Н. Митрошин, С. М. Геращенко. 2017; 188–192 (in Russian)].
7. Tsarev V. N., Nikolaeva E. N., Ippolitov E. V. Periodontal pathogenic bacteria are the main factor in the periodontitis development. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2017; 5 : 101–112). [Царев В. Н. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, Е. В. Ипполитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017; 5 : 101–112 (in Russian)].
8. Tseпов L. M. The role of microflora in the development of inflammatory periodontal diseases. Periodontology. 2009; 1 : 8–12. [Цепов Л. М. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов // Пародонтология. 2009; 1 : 8–12 (in Russian)].
9. Grudyanov A. I., Ovchinnikova V. V. The frequency of detection of various representatives of periodontopathogenic microflora in periodontitis of varying severity. Dentistry. 2009; 88 : 34–37 p. [Грудянов А. И. Частота выявления различных представителей пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите разной степени тяжести / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова // Стоматология, 2009; 88, 34–37 (in Russian)].
10. Orekhova L. U., Dudayev A. L., Berezkina I. V. Comparative characteristics of informative value of different methods of radiodiagnosis. Periodontics. 2008; 3 : 48–50). [Орехова Л. Ю., Дударев А. Л., Березкина И. В. Сравнительная характеристика информативной ценности различных методов лучевой диагностики. Пародонтология. 2008 ; 3 : 48–50 (in Russian)].
11. Atrushkevich V. G. Osteoporosis in the clinic of periodontal diseases. Part 2. Generalized periodontitis and systemic osteoporosis. Russian Dental Journal. 2008; 1 : 48–51. [Атрушкевич В. Г. Остеопороз в клинике болезней пародонта. Часть 2. Генерализованный пародонтит и системный остеопороз / В. Г. Атрушкевич // Российский стоматологический журнал. 2008; 1 : 48–51 (in Russian)].
12. Kuri F. Regenerative methods in implantology. Moscow : Azbuka Publishing House 2014; 45–70. [Кури Ф. Регенеративные методы в имплантологии. М. : Издательский дом «Азбука», 2014; 45–70 (in Russian)].
13. Bulkina N. V., Zyuл'kina L. A., Ivanov P. V., Vedyayeva A. P. Planning of reconstructive dental treatment procedures in various functional states of the oral microcirculation system. Monografiya. Penza 2017; 8–30 p. [Булкина Н. В., Зюлькина Л. А., Иванов П. В., Ведяева А. П. Планирование реконструктивных стоматологических вмешательств при различных функциональных состояниях системы микроциркуляции полости рта. Монография. Пенза, 2017; 8–30 (in Russian)].
14. Arzhantsev A. P., Tamaskhanova M. I. X-ray diagnostics of inflammatory periodontal bone processes. Stomatologiya 2012; (3) : 80–85. [Аржанцев А. П., Тамасханова М. И. Рентгенодиагностика пародонтальных костных воспалительных процессов. Стоматология. 2012; (3) : 80–85 (in Russian)].
15. Burchardt H. The biology of bone graft repair. Clin. Orthop 1983; 174 : 28–42.
16. Amkhadova M. A., Atabiev R. M., Amkhadov I. S., Tsukaev K. A. Clinical and experimental substantiation of the use of domestic resorbable membranes for directed regeneration of bone tissue. Medical alphabet 2018; 4 : 41–45. [Амхадова М. А., Атабиев Р. М., Амхадов И. С., Цукаев К. А. Клиникоэкспериментальное обоснование применения отечественных резорбируемых мембран при направленной регенерации костной ткани. Медицинский алфавит 2018; 4 : 41–45 (in Russian)].
17. Kozlova M. V., Belyakova A. S., Arutyunyan B. A. Cone-beam computed tomography in assessing the architectonics of the bone tissue of the jaws. Kremlin medicine. Clinical Bulletin 2017; 3 : 24–28. [Козлова М. В., Белякова А. С., Арутюнян Б. А. Конусно-лучевая компьютерная томография при оценке архитектоники костной ткани челюстей. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2017; 3 : 24–28 (in Russian)].
18. Lepilin A. V., Erokina N. L., Bisultanov N. H., Bulkin V. A., Nozdrachev V. G. Comparative analysis of the use of domestic hydroxyapatite-containing bone-plastic materials in the treatment of periodontitis. Russian Dental Journal 2012; 3 : 31–34. [Лепилин А. В., Ерокина Н. Л., Бисултанов Н. Х., Булкин В. А., Ноздрачев В. Г. Сравнительный анализ применения отечественных гидроксиапатитсодержащих костнопластических материалов при лечении пародонтита. Российский стоматологический журнал. 2012; 3 : 31–34 (in Russian)].
19. Gerashchenko S. M., Gerashchenko S. I., Zyuл'kina L. A. [et al.]. Joule metric information-measuring systems for assesment of electrochemical parametrs' of periodontal tissues. Journal of Critical Reviews 2020; 7(9) : 386–389.
20. Ivanov P. V., Bulkina N. V., Kapralova G. A. [et al.]. Clinical justification of the use of xenopericardial cardioplant membrane as a resorbable membrane in dental practice. Herald of scientific technologies 2013; 20 (2) : 77–80. [Иванов П. В., Булкин Н. В., Капралова Г. А. [и др.]. Клиническое обоснование применения ксеноперикардимальной пластины кардиоплант в качестве резорбируемой мембраны в амбулаторной стоматологической практике. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 20 (2) : 77–80 (in Russian)].
21. Modina T. N., Maklakova I. S. The use of synthetic hydroxyapatite in the closure of bone defects in dental surgery. Experimental and clinical research. Periodontology 2012; (1) : 47–52. [Модина Т. Н., Маклакова И. С. Применение синтетического гидроксиапатита при закрытии костных дефектов в амбулаторной хирургии. Экспериментальное и клиническое исследование. Пародонтология, 2012; (1) : 47–52 (in Russian)].
22. Mingazeva A. Z., Kravets O. N., Goncharov A. V. Surgical treatment of chronic generalized periodontitis using materials based on synthetic hydroxyapatite. Parodontologiya, 2012; (3) : 49–52. [Мингазева А. З., Кравец О. Н., Гончаров А. В. Хирургическое лечение хронического генерализованного пародонтита с применением материалов на основе синтетического гидроксиапатита. Пародонтология, 2012; (3) : 49–52 (in Russian)].
23. Wessing B., Lettner S., Zechner W. Guided Bone Regeneration with Collagen Membranes and Particulate Graft Materials: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Oral Maxillofac Implants, 2018; 33(1) : 87–100.
24. Buser D., Dula K., Hess D., Hirt H. P., Belser U. C. Localized ridge augmentation with autografts and barrier membranes. Periodontol, 2000; (19) : 151–163.

25. Mertens C., Braun S., Krisam J., Hoffmann J. The influence of wound closure on graft stability: An in vitro comparison of different bone grafting techniques for the treatment of one-wall horizontal bone defects. Clin Implant Dent Relat Res 2019; 21(2) : 284–291.
26. An Y. Z., Strauss F. J., Park J. Y., Shen Y. Q., Thoma D. S., Lee J. S. J Membrane fixation enhances guided bone regeneration in standardized calvarial defects: A pre-clinical study. Clin Periodontol, 2021; 45.
27. Behr B., Sorkin M., Lehnhardt M., Renda A., Longaker M. T. A comparative analysis of the osteogenic effects of BMP-2, FGF-2, and VEGFA in a calvarial defect model. Tissue Engineering. Part A, & Quarto 2012; 18 : 19.
28. Benic G. I., Eisner B. M., Jung R. E., Basler T. Hard tissue changes after guided bone regeneration of peri-implant defects comparing block versus particulate bone substitutes: 6-Month results of a randomized controlled clinical trial. Clinical Oral Implants Research, Schneider D., & Hämmerle, C. H. F. 2019; 30 (10) : 1016–1026.
29. Rezende M. L., Cunha Pde O., Damante C. A., Santana A. C., Greggi S. L., Zangrando M. S. Cyanoacrylate Adhesive as an Alternative Tool for Membrane Fixation in Guided Tissue Regeneration. J Contemp Dent Pract, 2015; 16 (6) : 512.
30. Cestari T. M., de Oliveira R. C., Sanada J. T., Garlet G. P., Taga R., Granjeiro J. M. Biocompatibility evaluation of a new bioresorbable pin for membranefixation. Braz Dent J. 2010; 21 (6) : 482–90.

Сведения об авторах:

Е. В. Коновалова – старший преподаватель;
П. В. Иванов – доктор медицинских наук, доцент;
Л. А. Зюлькина – доктор медицинских наук, доцент;
И. В. Небылицын – аспирант.

Information about authors:

E. V. Konovalova – senior Lecturer;
P. V. Ivanov – MD, Associate Professor;
L. A. Zyulkina – MD, Associate Professor;
I. V. Nebylitsin – postgraduate student.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Проведение клинического исследования одобрено локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (протокол № 5 от 01.03.19).

Ethics approval. The clinical trial was approved by the local ethics committee of the Penza State University (protocol № 5 of 01.03.19).

Информированное согласие. Пациентами было подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований.

Informed consent. All patients signed informed consent for publication of data from the studies.

Статья поступила в редакцию 10.01.2022; одобрена после рецензирования 28.02.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 10.01.2022; approved after reviewing 28.02.2022; accepted for publication 03.06.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 3. С. 46-50.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 3. P. 46-50

Научная статья
УДК: 616.132.2-089-03
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-46-50

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА НА ДИАМЕТР СТЕНТИРУЕМОЙ АРТЕРИИ ПРИ ПЛАНОВОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Артём Владимирович Царьков¹, Александр Львович Левит²

¹ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹ temiktsarkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5919-9649>

² <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>

Аннотация

Введение. Дексмедетомидин (высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов) используется для аналгоседации при различных вмешательствах. В некоторых работах было отмечено, что нагрузочная доза дексмедетомидина 1,0 мкг/кг/15 минут может приводить к уменьшению диаметра коронарных артерий как у здоровых волонтеров, так и у пациентов с ишемической болезнью сердца. **Цель исследования** – оценить влияние моно-анестезии дексмедетомидином на диаметр стентированной артерии (проксимальнее и дистальнее места стеноза) при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий. **Материалы и методы.** Проведено квазиэкспериментальное исследование «до и после». В исследовании с сентября 2021 г. по январь 2022 г. приняли участие 22 пациента. Проведено сравнение 27 показателей, так как пяти пациентам выполнено одномоментное стентирование двух коронарных артерий. **Результаты.** Диаметр проксимального отдела стентированной артерии до нагрузочной дозы дексмедетомидина составлял 2,9 мм [2,5–3,4]; после нагрузочной дозы – 3,0 мм [2,5–3,4] ($p = 0,6$). Исходный диаметр дистального сегмента коронарной артерии – 2,2 мм [1,7–2,4], тогда как после нагрузочной дозы дексмедетомидина – 2,2 мм [2,0–2,5] ($p = 0,001$). **Обсуждение.** Несмотря на ряд ограничений данного исследования (факторы, влияющие на диаметр коронарных артерий, которые не были учтены) с определенной долей оптимизма можно говорить о меньшем влиянии нагрузочной дозы дексмедетомидина 0,5 мкг/кг/10 минут на диаметр просвета коронарных артерий. **Заключение.** В данном исследовании не было выявлено изменение проксимального сегмента коронарной артерии при применении нагрузочной дозы дексмедетомидина 0,5 мкг/кг/10 минут, но было зарегистрировано увеличение диаметра дистального отдела коронарных артерий при использовании указанной выше нагрузочной дозы дексмедетомидина.

Ключевые слова: плановое эндоваскулярное стентирование коронарных артерий, дексмедетомидин, анестезиологическое обеспечение, диаметр коронарных артерий.

Для цитирования: Царьков, А. В. Влияние применения дексмедетомидина на диаметр стентированной артерии при плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда / А. В. Царьков, А. Л. Левит // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 46-50. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-46-50>

@ Царьков А. В., Левит А. Л.
@ Tsarkov A. V., Levit A. L.

EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE ON STENTED ARTERY DIAMETER DURING ELECTIVE ENDOVASCULAR MYOCARDIAL REVASCULARIZATIONArtem V. Tsarkov¹, Alexandr L. Levit²¹Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ temiktsarkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5919-9649>² <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>**Abstract**

Introduction. Dexmedetomidine (a highly selective α_2 -adrenergic agonist) is used for analgosedation in various interventions. Some studies have noted that a loading dose of dexmedetomidine 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/15$ minutes can lead to a decrease in the diameter of the coronary arteries in both healthy volunteers and patients with coronary heart disease (CHD). **The aim of the study** was to evaluate the effect of monoanesthesia with dexmedetomidine on the diameter of the stented artery (proximal and distal to the site of stenosis) during elective endovascular stenting of the coronary arteries. **Materials and methods.** A quasi-experimental study "before and after" was carried out. The study included 22 patients from September 2021 to January 2022. A comparison of 27 indicators was carried out, since 5 patients underwent simultaneous stenting of 2 coronary arteries. **Results.** The diameter of the proximal section of the stented artery before the loading dose of dexmedetomidine was 2.9 mm [2.5–3.4]; after loading dose – 3.0 mm [2.5–3.4] ($p = 0.6$). The initial diameter of the distal segment of the coronary artery was 2.2 mm [1.7–2.4], while after a loading dose of dexmedetomidine it was 2.2 mm [2.0–2.5] ($p = 0.001$). **Discussion.** In this study, there was no change in the proximal segment of the coronary artery when using a loading dose of dexmedetomidine 0.5 $\text{mcg}/\text{kg}/10$ minutes. Whereas an increase in the diameter of the distal coronary arteries has been reported with the above loading dose of dexmedetomidine. **Conclusion.** Despite a number of limitations of this study (factors affecting the diameter of the coronary arteries that were not taken into account), with a certain degree of optimism, one can speak of a smaller effect of a loading dose of dexmedetomidine 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/10$ minutes on the diameter of the lumen of the coronary arteries.

Key words: elective endovascular stenting of coronary arteries, dexmedetomidine, anesthetic management, diameter of coronary arteries.

For citation:

Tsarkov A. V., Levit A. L. Effect of dexmedetomidine on stented artery diameter during elective endovascular myocardial revascularization. Ural medical journal. 2022; 21(3): 46-50. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-46-50>

ВВЕДЕНИЕ

Дексметомидин (дексдор) является S-энантиомером седативного препарата, применяемого в ветеринарии, медетомидина. Данный препарат – высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов, демонстрирующий отношение активности к альфа-адренорецепторам ($\alpha_2:\alpha_1$) как 1620:1. Данные характеристики делают дексдор в восемь раз более селективным к α -адренорецепторам по сравнению с клонидином (клофелином) [1].

Дексметомидин обладает доказанными седативным и анальгетическим эффектами [1, 2], благодаря которым данный препарат оказывает симпатолитическое действие. Тем не менее в результате активации α_2 -адренорецепторов в гладкой мускулатуре периферических сосудов дексметомидин может вызвать периферическую вазоконстрикцию [3]. Безусловно, периферический вазоконстрикторный эффект обусловлен концентрацией дексметомидина в плазме крови пациента и временем, прошедшим с момента окончания инфузии препарата [3].

До недавних пор применение дексметомидина для обеспечения седации пациентов с при-

знаками возбуждения или для синхронизации пациентов с аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ограничивалось отделениями реанимации и палатами интенсивной терапии [4]. В последнее время использование данного препарата стало допустимо и в анестезиологической практике как компонента интраоперационной седации и как самостоятельного препарата, обеспечивающего седативный и анальгетический эффект у пациентов при различных малоинвазивных хирургических манипуляциях [5–11].

Применение дексметомидина в анестезиологической практике плановых эндоваскулярных стентирований коронарных артерий достаточно широко описано в статьях зарубежных авторов [12–15]. Отсутствие влияния дексметомидина на тромбоцитарное звено гемостаза является дополнительным положительным эффектом данного препарата при чрескожных коронарных вмешательствах [16].

С учетом этих данных был проведен анализ литературы на предмет возможного влияния дексметомидина на диаметр коронарных ар-

терий. В зарубежной литературе присутствуют указания, что использование дексмететомидина в различных дозировках может приводить к уменьшению просвета коронарных артерий как у здоровых волонтеров [17, 18], так и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) дистальнее места стеноза [19].

Согласно данным Kundra T. S. с соавт. при использовании дексмететомидина отмечалось значимое уменьшение диаметра дистального отдела коронарной артерии после введения нагрузочной дозы дексмететомидина (1 мкг/кг за 15 минут) с $2,79 \pm 0,396$ мм до $2,39 \pm 0,455$ ($p < 0,001$) [19]. В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 60 пациентов, которые были разделены на две группы по 30 пациентов в каждой. Контрольной группе вводился 0,9 % физиологический раствор; испытываемой группе – дексдор (нагрузочная доза дексмететомидина 1,0 мкг/кг за 15 минут; поддерживающая доза 0,5 мкг/кг/час). Несмотря на полученные данные, авторы отмечают благотворное влияние использования дексмететомидина у пациентов с ишемической болезнью сердца за счет отрицательного хронотропного эффекта данного препарата и снижения потребности миокарда в кислороде.

Sim J. H. с соавт. [20] провели рандомизированное исследование по влиянию двух нагрузочных доз (0,5 мкг/кг/10 минут и 1,0 мкг/кг/10 минут) дексмететомидина на развитие у пациентов ожидаемых клинических эффектов (значения биспектрального индекса, уровень седации по шкале Ramsay, показатели гемодинамики) и осложнений (гипертензия, гипотензия, тахикардия, брадикардия, гипоксемия, сухость во рту и назначение вазоактивных препаратов). В результате сравнения 46 пациентов исследователи пришли к выводу, что применение нагрузочной дозы дексмететомидина 1,0 мкг/кг/10 минут приводит к более быстрому наступлению седации, чем нагрузочная доза 0,5 мкг/кг/10 минут. Статистически достоверной разницы в группах по другим витальным показателям и частоте развития осложнений между группами получено не было [20].

Цель нашего исследования – анализ диаметров проксимального и дистального сегментов коронарных артерий при плановых эндоваскулярных стентированиях при использовании нагрузочной дозы дексмететомидина 0,5 мкг/кг/10 минут.

Были поставлены **задачи**: сравнить диаметр проксимального сегмента стентированной артерии до и после введения нагрузочной дозы дексмететомидина (0,5 мкг/кг/10 минут) и диаметр дистального отдела стентированной артерии до и после введения нагрузочной дозы дексмететомидина (0,5 мкг/кг/10 минут).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С сентября 2021 г. по январь 2022 г. проведено квазиэкспериментальное исследование «до и после»: оценка проксимального и дистального отделов коронарной артерии до назначения дексмететомидина после проведения диагностической

коронароангиографии и после введения нагрузочной дозы дексмететомидина до имплантации стента в коронарную артерию.

В исследование включены только пациенты, которым выполняли плановое коронарное стентирование. Дексмететомидин применяли в качестве моно-компонента анестезиологического пособия.

За указанный период плановое стентирование коронарных артерий в условиях моноанестезии дексмететомидином проведено 34 пациентам. В данное исследование отобрано 22 пациента (64,7 %), так как у остальных 12 пациентов было невозможно измерить исходные размеры проксимального участка коронарных артерий ввиду устьевого стеноза или хронической полной окклюзии. У пятерых пациентов из 22 имелось двухсосудистое стенотическое поражение среднего сегмента коронарных артерий. В связи с чем в анализ включено 27 измерений проксимального и дистального отделов коронарных артерий.

Измерение диаметра коронарных артерий проводилось в 2D режиме на ангиографе Philips в фазу максимальной диастолы сердца. Применялись одинаковые ангиографические проекции после предварительной аппаратной калибровки изображения по размеру используемого катетера. Первое измерение проведено после выполнения диагностической коронароангиографии, после чего принималось решение о выполнении имплантации интракоронарного стента. После решения о проведении стентирования коронарной артерии началась аналгоседация дексмететомидином.

Средний возраст пациентов составил 63,0 года (IQR: 55,0–67,0 полных лет).

Распределение по полу выглядело следующим образом: женщины – 5 (22,7 %); мужчины – 17 (77,3 %).

Дексмететомидин назначали пациентам в виде продленной микроструйной внутривенной инфузии перфузором BBruan с автоматическим расчетом дозы относительно массы тела пациента. Нагрузочную дозу вводили за первые 10 минут назначения препарата, далее вводили поддерживающую дозу в зависимости от показателей гемодинамики и уровня седации пациента. Целевым уровнем седации пациента было значение «-2» по Ричмондской шкале возбуждения-седации (RASS), что соответствует «легкой седации» (пробуждение пациента на короткий период времени (< 10 секунд), зрительный контакт в ответ на голос).

Нагрузочная доза дексмететомидина у всех пациентов составила 0,5 мкг/кг/10 минут.

После введения нагрузочной дозы дексмететомидина (10 минут) выполняли повторное измерение диаметра проксимального и дистального участков стентированной артерии.

Для статистического анализа данных использовали программу SPSS 26.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA 2019). Непараметрические данные представлены в виде медианы (Me), интерквартильного размаха (IQR или Q_1-Q_3). Сравнительный анализ зависимых совокупностей проводили при помощи оценки критерия Уилкоксона для связанных выборок, так как было установлено, что разницы размеров проксимального и дистального

сегментов коронарных артерий имели распределение отличное от нормального (p-value при определении критерия Шапиро – Уилка с поправкой Лиллиефорса менее 0,05). Статистически достоверной разницей между изучаемыми параметрами принято считать $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные сравнения диаметра проксимального и дистального сегментов стентированной артерии до и после использования нагрузочной дозы дексмететомидина представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ диаметра проксимального и дистального отделов стентированной артерии

Показатель измерения	Этап наблюдения		Значимость, p
	До использования дексмететомидина	После проведения нагрузочной дозы дексмететомидином	
Диаметр проксимального отдела артерии – Me [Q ₁ -Q ₃], мм	2,9 [2,5-3,4]	3,0 [2,5-3,4]	0,6
Диаметр дистального отдела артерии – Me [Q ₁ -Q ₃], мм	2,2 [1,7-2,4]	2,2 [2,0-2,5]	0,001

При анализе полученных нами данных не зарегистрировано изменение диаметра проксимального сегмента коронарных артерий ($p = 0,6$) при использовании нагрузочной дозы дексмететомидина 0,5 мг/кг/10 минут.

Нами было выявлено статистически достоверное ($p = 0,001$) изменение диаметра дистального сегмента коронарной артерии после введения нагрузочной дозы дексмететомидина. Увеличение диаметра артерии дистальнее места стеноза отмечалось в 66,7 % случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании нами была предпринята попытка оценить изменение диаметра проксимального и дистального отделов коронарных артерий относительно места стеноза или его отсутствие при применении нагрузочной дозы дексмететомидина (0,5 мг/кг/10 минут).

Безусловно, на диаметр коронарной артерии могут оказывать влияние ряд других причин: применение ангиографических катетеров и интракоронарных проводников, которые могут оказывать прямое вазоспастическое действие за счет прямой механической стимуляции [21]; исходная антиангинальная и антигипертензивная терапия в схеме

лечения ишемической болезни сердца (ИБС) [22]; уровень симпатической стимуляции и стресс-ответа на хирургическое вмешательство и возможную болевую реакцию [22]; использование вазодилатирующих препаратов интракоронарно (нитраты) [21, 22]; достаточный уровень гипокоагуляции с целью предотвращения развития тромбоза в месте значимого стеноза коронарной артерии.

Перечисленные выше факторы не позволяют сделать однозначный вывод о значении нагрузочной дозы дексмететомидина на диаметр коронарных артерий и вносят ограничения в интерпретацию результатов данного исследования.

Тем не менее полученные нами данные с определенной долей оптимизма позволяют говорить о меньшем влиянии нагрузочной дозы дексмететомидина 0,5 мг/кг/10 минут на диаметр коронарных артерий. Специально спланированные рандомизированные клинические испытания позволят ответить на этот вопрос более четко.

ВЫВОДЫ

При использовании нагрузочной дозы дексмететомидина 0,5 мг/кг/10 минут не было выявлено изменения диаметра проксимального сегмента коронарных артерий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Scott-Warren V. L., Sebastian J. Dexmedetomidine : its use in intensive care medicine and anaesthesia // BJA Educ. British Journal of Anaesthesia. Published by Elsevier Ltd., 2016. V. 16, № 7. P. 242–246. DOI: 10.1093/bjaed/mkv047.
2. HUUPPONEN E. [et al.]. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep // Acta Anaesthesiol. Scand. John Wiley & Sons, Ltd, 2008. V. 52, № 2. P. 289–294. DOI: 10.1111/J.1399-6576.2007.01537.X.
3. Talke P., Anderson B. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine-induced vasoconstriction in healthy volunteers // Br. J. Clin. Pharmacol. Wiley-Blackwell, 2018. V. 84, № 6. P. 1364. DOI: 10.1111/BCP.13571.
4. Castillo R. L. [et al.]. Dexmedetomidine Improves Cardiovascular and Ventilatory Outcomes in Critically Ill Patients: Basic and Clinical Approaches // Front. Pharmacol. 2020. V. 10. P. 1–17. DOI: 10.3389/fphar.2019.01641.
5. Дексдор. Инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – справочник препаратов и лекарств [Электронный ресурс]. URL : https://www.vidal.ru/drugs/dexdor_33956 (дата обращения: 04.11.2021).
6. Овечкин А. М. [и др.]. Дексмететомидин как компонент анестезии и перспективная основа схем безопиоидной анальгезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2018. Т. 12, № 2. С. 82–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-2-82-90>.
7. Jones J. H., Aldwinckle R. Perioperative Dexmedetomidine for outpatient cataract surgery: a systematic review // BMC Anesthesiol. BMC Anesthesiol, 2020. V. 20, № 1. DOI: 10.1186/S12871-020-00973-4.
8. Cristiano L. [et al.]. Use of Dexmedetomidine in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation (tf-TAVI) Procedures // Adv. Ther. Adv Ther, 2020. V. 37, № 5. P. 2337–2343. DOI: 10.1007/S12325-020-01342-W.

9. Lamontagne C. [et al.]. Intravenous dexmedetomidine for the treatment of shivering during Cesarean delivery under neuraxial anesthesia: a randomized-controlled trial // Can. J. Anaesth. Can J Anaesth, 2019. V. 66, № 7. P. 762–771. DOI: 10.1007/S12630-019-01354-3.
10. Ferrone G. [et al.]. Dexmedetomidine sedation associated with suprainguinal fascia iliaca block for hip fracture surgery in high risk elderly patients // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. J Biol Regul Homeost Agents, 2020. V. 34, № 2. P. 687–690. DOI: 10.23812/19-501-L-4.
11. Jia L. [et al.]. Efficacy of different dose of dexmedetomidine combined with remifentanyl in colonoscopy: a randomized controlled trial // BMC Anesthesiol. BMC Anesthesiol, 2020. V. 20, № 1. DOI: 10.1186/S12871-020-01141-4.
12. Hayman M., Forrest P., Kam P. Anesthesia for Interventional Cardiology // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2012. V. 26, № 1. P. 134–147. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.09.004.
13. Song J. W., Soh S., Shim J.-K. Monitored Anesthesia Care for Cardiovascular Interventions // Korean Circ. J. 2020. V. 50, № 1. P. 1–11. DOI: 10.4070/kcj.2019.0269.
14. Whitehead N. J. [et al.]. Sedation and Analgesia for Cardiac Catheterisation and Coronary Intervention. // Hear. Lung Circ. 2020. V. 29, № 2. P. 169–177. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.08.015.
15. Kemp M. E. A. Anaesthesia and the cardiac catheterisation laboratory // South. African J. Anaesth. Analg. 2018. V. 24, № 3. P. S109–S113.
16. Yoshikawa Y. [et al.]. Dexmedetomidine Does Not Affect Platelet Function Measured With TEG 6S and Platelet Mapping Assay in Whole Blood // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2018. V. 32, № 6. P. e9–e11. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.06.018.
17. Kundra T. S., Kaur P. Effect of Dexmedetomidine on Normal Coronary Vessel Diameter // Pharmacology. 2016. V. 98, № 5–6. P. 217–219. DOI: 10.1159/000447746.
18. Snapir A. [et al.] Effects of low and high plasma concentrations of dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects // Anesthesiology. 2006. V. 105, № 5. P. 902–910. DOI: 10.1097/00000542-200611000-00010.
19. Kundra T. [et al.]. Effect of dexmedetomidine on diseased coronary vessel diameter and myocardial protection in percutaneous coronary interventional patients // Ann. Card. Anaesth. 2016. V. 19, № 3. P. 394–398. DOI: 10.4103/0971-9784.185517.
20. Sim J. H., Yu H. J., Kim S. T. The effects of different loading doses of dexmedetomidine on sedation // Korean J. Anesthesiol. Korean Society of Anesthesiologists, 2014. V. 67, № 1. P. 8. DOI: 10.4097/KJAE.2014.67.1.8.
21. PCI complications: coronary vasospasm – wikidoc [Электронный ресурс]. URL : https://www.wikidoc.org/index.php/PCI_complications:_coronary_vasospasm (дата обращения: 14.02.2022).
22. Matta A. [et al.]. Coronary Artery Spasm: New Insights // J. Interv. Cardiol. V. 2020. DOI: 10.1155/2020/5894586.

Сведения об авторах:

А. В. Царьков – врач анестезиолог-реаниматолог
А. Л. Левит – доктор медицинских наук

Information about authors:

A. V. Tsarkov – anesthesiologist
A. L. Levit – Doctor of Medicine

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. На проведение данного исследования получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол заседания № 8 от 20.09.2021).

Ethics approval The Ethics Committee of the South Ural State Medical University granted permission to conduct this study (Protocol of the meeting No. 8, dated September 20, 2021).

Информированное согласие. Пациентами было подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований.

Informed consent. All patients signed informed consent for publication of data from the studies.

Статья поступила в редакцию 21.12.2021; одобрена после рецензирования 28.02.2022;
принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 21.12.2021; approved after reviewing 28.02.2022; accepted for publication 03.06.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 3. С. 51-59.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 3. P. 51-59

Научная статья
УДК: 6616-053.3:614.882
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-51-59

ТРАНСПОРТАБЕЛЬНОСТЬ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ЭТАПЕ ПРЕДТРАНСПОРТНОЙ ПОДГОТОВКИ

Ольга Петровна Ковтун¹, Надежда Степановна Давыдова²,
Рустам Фаридович Мухаметшин³, Андрей Андреевич Курганский⁴

¹⁻³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия

¹ kovtun@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

² davidovaeka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

³ rustamFM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4030-5338>

⁴ k-and92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8891-4776>

Аннотация

Введение. Медицинская эвакуация пациента из учреждения с низким уровнем помощи в медицинскую организацию с необходимыми ресурсами и технологиями, обеспечивающими повышение уровня и качества оказания помощи, остается одной из важнейших задач неотложной неонатологии. Ухудшение состояния в дороге может быть обусловлено неоптимальной стабилизацией, тяжестью состояния пациента, самой процедурой транспортировки. Оценка транспортабельности – одна из важнейших задач на этапе предтранспортировки. **Материалы и методы.** В когортное исследование включены данные 604 выездов реанимационной бригады. По принятому тактическому решению выделены подгруппы транспортабельных (n = 497) и нетранспортабельных (n = 46) пациентов. Проанализированы данные анамнеза, оценки по угрозомерическим шкалам КШОНН, NTISS, TRIPS, объем интенсивной терапии, предтранспортировки и исходы госпитального этапа. **Результаты.** Нетранспортабельные пациенты имели достоверно более высокие оценки по исследуемым угрозомерическим шкалам. Потребность в ВЧ ИВЛ ассоциирована с нетранспортабельностью пациента с отношением рисков 10,1 (6.72–15.18), проведение инфузии дофамина и адреналина увеличивает вероятность нетранспортабельности с отношением рисков 5,85 (3.44–9.95) и 11,38 (8.09–16.01) соответственно. Потребность в коррекции интенсивной терапии ассоциирована с нетранспортабельностью с отношением рисков 3,44 (2.29–5.17). Группа нетранспортабельных пациентов характеризуется достоверно более высокой смертностью, семисуточной смертностью, частотой позднего неонатального сепсиса, большей длительностью ИВЛ и интенсивной терапии. **Обсуждение.** Группа пациентов, признанных нетранспортабельными на этапе предтранспортировки, характеризуется высокой заболеваемостью, потребностью в интенсивной терапии, необходимостью коррекции терапии, что расценивается транспортной бригадой как дополнительный риск при осуществлении транспортировки. **Заключение.** Нетранспортабельные пациенты характеризуются достоверно большей потребностью в интенсивной терапии и объеме предтранспортировки, высокой заболеваемостью и смертностью.

Ключевые слова: транспортировка новорожденных, оценка транспортабельности, предтранспортировка подготовка.

Для цитирования: Ковтун, О. П. Транспортабельность новорожденных на этапе предтранспортировки / О. П. Ковтун, Н. С. Давыдова, Р. Ф. Мухаметшин, А. А. Курганский // Уральский медицинский журнал. 2022. 21(3): С. 51-59. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-51-59>

@ Ковтун О. П., Давыдова Н. С., Мухаметшин Р. Ф., Курганский А. А.
@ Kovtun O. P., Davydova N. S., Mukhametshin R. F., Kurganski A. A.

TRANSPORTABILITY OF NEWBORNS AT THE STAGE OF PRE-TRANSPORT EVALUATION

Olga P. Kovtun¹, Nadezhda S. Davydova², Rustam F. Mukhametshin³, Andrej A. Kurganski⁴¹⁻³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia³ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia⁴ Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia¹ kovtun@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>² davidovaeka@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>³ rustamFM@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4030-5338>⁴ k-and92@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8891-4776>**Abstract**

Introduction. Medical evacuation of a patient from an institution with a low level of care to a medical organization with the necessary resources and technology to improve the level and quality of care remains one of the most important tasks of emergency neonatology. Deterioration on the road may be due to suboptimal stabilization, the severity of the patient's condition, and the transportation procedure itself. Assessment of transportability is one of the most important tasks in the pre-transport preparation phase. **Materials and Methods.** The cohort study included data from 604 resuscitation team visits. According to the tactical decision, the subgroups of the transportable (n = 497) and non-transportable (n = 46) patients were singled out. The anamnesis data, scores according to the KSHONN, NTISS, TRIPS threat scales, the volume of intensive care, pre-transport preparation, and the outcome of the hospital stage were analyzed. **Results.** Non-transportable patients had significantly higher scores on the examined threatometric scales. The need for high-frequency artificial lung ventilation was associated with patient nontransportability with a risk ratio of 10.1 [6.72 to 15.18], and dopamine and adrenaline infusion increased the likelihood of nontransportability with risk ratios of 5.85 [3.44 to 9.95] and 11.38 [8.09 to 16.01], respectively. The need for correction of intensive care is associated with nontransportability with a risk ratio of 3.44 [2.29 to 5.17]. The group of nontransportable patients was characterized by significantly higher mortality, 7-day mortality, frequency of late neonatal sepsis, and longer duration of ventilatory ventilation and intensive care. **Discussion.** The group of patients considered untransportable at the stage of pre-transport preparation is characterized by high morbidity, the need for intensive care, and the need to correct therapy, which is regarded by the transport team as an additional risk. **Conclusion.** Non-transportable patients are characterized by a significantly higher need for intensive care and amount of pre-transport preparation, high morbidity and mortality.

Key words: newborn transfer, assessment of transportability, pre-transport care.

For citation:

Kovtun O. P., Davydova N. S., Mukhametshin R. F., Kurganski A. A. Transportability of newborns at the stage of pre-transport evaluation. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 51-59. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-51-59>

ВВЕДЕНИЕ

Межгоспитальная транспортировка новорожденных – медицинская эвакуация пациента из учреждения с низким уровнем помощи в медицинскую организацию с необходимыми ресурсами и технологиями, обеспечивающими повышение уровня и качества оказания помощи. Проведение адекватной интенсивной терапии на всех этапах транспортировки является важным фактором, влияющим на исходы этой категории пациентов [1, 2]. Транспортировка – технически и организационно непростая процедура, требующая значительного опыта и высокой квалификации персонала для правильной оценки тяжести, рационального и эффективного использования ресурсов в процессе подготовки и непосредственно доставки, во время которой пациенты не должны подвергаться дополнительному риску [3]. Ухудшение состояния может быть обусловлено неоптимальной стабилизацией в стационаре рождения, тяжестью состоя-

ния пациента, самой процедурой транспортировки. Ряд авторов указывают на рост смертности в группе пациентов, состояние которых ухудшалось во время транспортировки (OR 3,34; IC 95 % 1,2–8,7) [4, 5]. Транспортабельность – априорное утверждение о способности пациента перенести транспортировку без существенного ухудшения состояния. Оценка транспортабельности пациента является сложной задачей для специалиста, определяющего готовность к транспортировке [6]. С одной стороны, направляющее учреждение заинтересовано в переводе пациента в стационар более высокого уровня. С другой стороны, следует определить риски, ассоциированные с вероятным ухудшением состояния пациента в дороге. Следовательно, оценка транспортабельности становится одной из важнейших задач на этапе предтранспортировки подготовки. Вместе с тем оцениваемая угрозомерическими шкалами тяжесть состояния не всегда эквивалентна транспортабельности

[7, 8]. В литературе обсуждается возможность принятия решения о транспортировке на основании оценки по угрозомертической шкале, что не имеет достаточных научных оснований для реализации [9, 10].

Цель работы – определить предикторы решения транспортной бригады о нетранспортабельности новорожденных пациентов и изучить исходы в этой категории больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные 640 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра для новорожденных (РКЦН) Областной детской клинической больницы (ОДКБ) Екатеринбурга в период с 1 августа 2017 г. по 31 декабря 2018 г. Полный объем данных или исходы были недоступны для 36 случаев. Таким образом, выборку составляют 604 случая выезда транспортной бригады к 564 новорожденным детям, госпитализированным в медицинские организации Свердловской области и находящимся на дистанционном наблюдении РКЦН ОДКБ в связи с тяжестью состояния. Критерии обращения, критерии принятия тактического решения, критерии транспортабельности и критерии медицинской сортировки регламентированы соответствующим региональным приказом (Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 04.10.2017 № 1687п) и внутренними нормативными актами ОДКБ. Решение о возможности транспортировки принимает реаниматолог транспортной бригады, руководствуясь следующими критериями:

1. нестабильность гемодинамики на фоне инфузии дофамина/добутина более 10 мкг/кг/мин или адреналина;

2. неудовлетворительный газообмен (сатурация менее 90 %) при «жестких» параметрах ИВЛ: P_{ip} > 25 см вод. ст., R > 60 в мин., FiO₂ > 60 %, при использовании капнографа – отсутствие капнограммы;

3. судороги не купированы;

4. анемия и геморрагический синдром;

5. проба на переключивание: после перемещения в транспортный кювез и подключения к транспортному респиратору возникает десатурация, брадикардия, снижение АД, требует выраженного ужесточения параметров ИВЛ, увеличения дозы инотропов и вазопрессоров;

6. синдром утечки воздуха, требующий дренирования.

Источником данных об исходах госпитального этапа была первичная медицинская документация. В исследуемой выборке по принятому тактическому решению транспортной бригады выделены подгруппы транспортабельных (n = 497) и нетранспортабельных пациентов (n = 46). Среди нетранспортабельных пациентов выделена подгруппа детей, которых не удалось эвакуировать при последующих выездах (n = 20). Проанализированы данные анамнеза, оценки по угрозомертическим шкалам КШОНН (Клиническая шкала оценки недоношенных новорожденных), NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) и TRIPS (Transport Risk Index of Physiologic Stability for Newborn Infants), параметры и объем интенсивной терапии, действия транспортной бригады по коррекции терапии, исходы госпитального этапа (смерть, смерть до семи суток жизни, поздний неонатальный сепсис (ПНС), бронхолегочная дисплазия (БЛД), внутрижелудочковое кровоизлияние 1–2 степени (ВЖК 1–2), внутрижелудочковое кровоизлияние 3–4 степени (ВЖК 3–4), окклюзионная гидроцефалия (ОГ), синдром утечки воздуха (СУВ)).

Статистический анализ. Описательная статистика: медиана и межквартильный интервал, доля, 95 % ДИ доли, ошибка доли. При анализе количественных данных с ненормальным распределением двух независимых выборок применен критерий Манна – Уитни. При анализе бинарных данных двух независимых выборок применялся точный критерий Фишера. При анализе количественных данных трех и более независимых выборок применен критерий Краскала – Уоллиса. При анализе бинарных данных трех и более независимых групп применен критерий Хи-квадрат. Для количественной оценки различий в формировании исходов между группами применен относительный риск (RR) с расчетом доверительных интервалов (95 % ДИ). Анализ выполнен программными средствами BioStas Pro 7.0.1.0. и Matlab R2017a.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сопоставлении исходных данных анамнеза подгрупп транспортабельных и нетранспортабельных пациентов не отмечается достоверных различий (табл. 1).

При анализе структуры обращения по уровню медицинской организации установлены достоверные различия между группами.

Таблица 1

Данные анамнеза пациентов

Параметр анамнеза	Транспортабельные (n = 497), Ме [IQR]	Нетранспортабельные (n = 46), Ме [IQR]	p
Возраст обращения, сут.	1 [0–2]	0 [0–1]	0,799
Возраст выезда, сут.	1 [0,5–3]	2 [1–4]	0,799
Масса при рождении, гр.	2500 [1620–3245]	2910 [1000–3370]	0,843
Гестационный возраст, нед.	36 [32–38]	36 [28–38]	0,308
Оценка по Апгар на 1 мин., баллы	6 [4–7]	5 [4–7]	0,538
Оценка по Апгар на 5 мин., баллы	7 [6–8]	6 [5–8]	0,058

Транспортабельные пациенты достоверно чаще находились в МО с низким уровнем помощи. Пациенты нетранспортабельные в 75 % случаев находились в учреждениях 2 и 3 уровня, имеющих в составе педиатрическое или неонатальное реанимационное отделение (табл. 2). Это указывает как на пренатальную маршрутизацию наиболее тяжелых

пациентов в МО с более высоким уровнем помощи, так и на возможное стремление эвакуировать пациентов из МО с низким уровнем помощи.

Анализ распределения по массе тела показал достоверное превалирование детей с массой менее 1000 граммов в группе нетранспортабельных пациентов (23,92 %) в сравнении с транспортабельными (9,25 %), $p = 0,003$.

Данное наблюдение является результатом перинатальной маршрутизации. Эвакуация транспортированных пациентов в 92,15 % случаев осуществлена после первого осмотра реаниматолога транспортной бригады, и в 7,04 % случаев после повторного осмотра.

Анализ оценки по угрозомерическим шкалам показал достоверное различие между транспортабельными и нетранспортабельными пациентами (табл. 3). Этот результат закономерен и требует отдельного детального обсуждения.

Объем интенсивной терапии в сравниваемых группах на момент осмотра реаниматологом транспортной бригады имел достоверные различия (табл. 4). Доза дофамина на этом этапе достоверно не отличалась (5 [5–7] мкг/кг/мин и 5 [5–6] мкг/кг/мин, $p = 0,971$), доза адреналина среди нетранспортабельных составила 0,3 [0,23–0,5] мкг/кг/мин.

Потребность в высокочастотной ИВЛ ассоциирована с нетранспортабельностью пациента с от-

Таблица 2

Анализ структуры медицинских организаций обращения по уровням

Уровень медицинской организации	Транспортабельные (n = 497), доля [95 % ДИ]	Нетранспортабельные (n = 46), доля [95 % ДИ]	p
Медицинские организации 1 уровня	21,73 [18,18–25,62]	6,52 [1,37–17,90]	0,012
Медицинские организации 2 уровня, без реанимационного отделения	33,20 [29,07–37,53]	17,39 [7,82–31,42]	0,031
Медицинские организации 2 уровня, с реанимационным отделением	34,41 [30,23–38,77]	52,17 [36,95–67,11]	0,024
Медицинские организации 3 уровня	10,66 [8,09–13,72]	23,91 [12,59–38,77]	0,014

Таблица 3

Оценка новорожденных по угрозомерическим шкалам

Оценки по шкалам	Транспортабельные (n = 497), Me [IQR]	Нетранспортабельные (n = 46), Me [IQR]	p
КШОНН, баллы	4 [3–5]	7 [6–9]	<0,0001
NTISS, баллы	15 [11–17]	22 [20–28]	<0,0001
TRIPS, баллы	14 [1–20]	32 [31–47]	<0,0001

носителем риском 10,1 (6,72–15,18), проведение инфузии дофамина и адреналина увеличивает вероятность нетранспортабельности с относительным риском 5,85 (3,44–9,95) и 11,38 (8,09–16,01) соответственно. Высокочастотная ИВЛ доступна только части МО второго уровня, поэтому применять этот критерий как однозначный для всех учреждений некорректно. Потребность в коррекции интенсивной терапии указывает на вероятность нетранспортабельности с относительным риском 3,44 (табл. 5).

Таблица 4

Интенсивная терапия на момент осмотра

Терапия	Транспортабельные (n = 497),		Нетранспортабельные (n = 46),		p
	n	Доля [95 % ДИ]	n	Доля [95 % ДИ]	
нСРАР	53	10,66 [8,09–13,72]	0	0,00 [0,00–7,71]	0,016
ИВЛ	241	48,49 [44,02–52,98]	36	78,26 [63,64–89,05]	<0,0001
ВЧИВЛ	3	0,60 [0,12–1,75]	10	21,74 [10,95–36,36]	<0,0001
Дофамин	37	7,46 [5,31–10,14]	17	36,96 [23,21–52,45]	<0,0001
Адреналин	2	0,40 [0,05–1,45]	13	28,26 [15,99–43,46]	<0,0001
Добутамин	1	0,20 [0,01–1,12]	2	4,35 [0,53–14,84]	0,02
Простагландины E	17	3,43 [2,01–5,43]	6	13,04 [4,94–26,26]	0,009
Седация	21	4,23 [2,64–6,40]	14	30,43 [17,74–45,75]	<0,0001
Миоплегия	2	0,40 [0,05–1,45]	1	2,17 [0,06–11,53]	0,234

Таблица 5

Отношение рисков нетранспортабельности

Риски нетранспортабельности	RR [95 % ДИ]	Разность долей	p
Высокочастотная ИВЛ	10,1 [6,72–15,18]	0,693	<0,0001
Дофамин	5,85 [3,44–9,95]	0,2563	<0,0001
Адреналин	11,38 [8,09–16,01]	0,7905	<0,0001
Коррекция интенсивной терапии	3,44 [2,29–5,17]	0,1861	<0,0001

При сравнении параметров ИВЛ в группах транспортабельных и нетранспортабельных на момент осмотра реаниматолога транспортной бригады обращает на себя внимание достоверное различие уровня пикового давления и фракции кислорода (табл. 6).

При анализе параметров мониторинга достоверные различия выявлены лишь по уровню сатурации, однако, значение параметра находится в пределах нормы в обеих группах (табл. 7).

Анализ объема предтранспортированной подготовки, осуществляемой транспортной бригадой, свидетельствует о достоверных различиях между транспортабельными и нетранспортабельными пациентами.

Таблица 6

Параметры традиционной ИВЛ на момент осмотра

Параметры ИВЛ	Транспортабельные (n = 241), Me[IQR]	Нетранспортабельные (n = 46), Me[IQR]	p
Pip, см.вод.ст.	18 [19–20]	23 [20–25]	<0,0001
PEEP, см.вод.ст.	5 [5–5]	5 [5–6]	0,979
FiO2, %	30 [25–40]	60 [40–95]	<0,0001

Таблица 7

Данные мониторинга при осмотре

Показатели мониторинга	Транспортабельные (n = 497), Me[IQR]	Нетранспортабельные (n = 46), Me[IQR]	p
ЧСС, в мин.	140 [134,5–148]	140 [130–142]	0,398
АДс, мм рт. ст.	62 [58–68]	60 [50–63,5]	0,052
АДд, мм рт. ст.	39 [35–41]	36 [30–40]	0,079
T, С0	36,6 [36,5–36,8]	36,6 [36,6–36,6]	0,647
SpO2, %	95 [95–97]	92 [89–95]	<0,0001

Таблица 8

Объем предтранспортированной подготовки

Интенсивная терапия	Транспортабельные (n = 497), Доля [95 % ДИ]	Нетранспортабельные (n = 46), Доля [95 % ДИ]	p
Сердечно-легочная реанимация	0,00 [0,00–0,74]	2,17 [0,06–11,53]	0,085
Организация сосудистого доступа	0,20 [0,01–1,12]	4,35 [0,53–14,84]	0,020
Дополнительная волеия	0,60 [0,12–1,75]	8,70 [2,42–20,79]	0,001
Назначение катехоламинов / увеличение дозы	0,20 [0,01–1,12]	26,09 [14,27–41,13]	<0,001
Коррекция параметров ИВЛ	13,68 [10,78–17,02]	58,70 [43,23–73,00]	<0,001
Интубация / переинтубация трахеи	1,61 [0,70–3,15]	6,52 [1,37–17,90]	0,058
Трансфузия	0,40 [0,05–1,45]	8,70 [2,42–20,79]	0,001

Пациентам, которые по результатам осмотра и коррекции терапии были признаны нетранспортабельными, достоверно чаще требовалась организация сосудистого доступа, дополнительная волеическая нагрузка для стабилизации гемодинамики, назначение катехоламинов или увеличение их дозы, коррекция параметров респираторной поддержки, а также переливание компонентов и препаратов крови (табл. 8). Более высокая потребность в коррекции интенсивной терапии этой группы пациентов, вероятно, обусловлена исходной тяжестью состояния пациента или неадекватностью интенсивной терапии в медицинской организации, где находится пациент, что увеличивает риск нетранспортабельности.

Кроме того, отмечается увеличение по длительности предтранспортированной подготовки детей, признанных нетранспортабельными (табл. 9.)

При анализе исходов из группы нетранспортабельных детей для сравнения выделена подгруппа пациентов, которые так и не были эвакуированы по результатам выездов транспортной бригады (n = 20). Сравнение бинарных исходов демонстри-

Таблица 9

Длительность подготовки

Подготовка пациентов	Транспортабельные (n = 497)	Нетранспортабельные (n = 46)	p
Длительность подготовки, мин., Me[IQR]	60 [48–60]	60 [60–120]	<0,001
Длительность подготовки, мин., M±σ	55,77 ± 17,24	80,98 ± 34,41	<0,001

рует достоверные различия между сравниваемыми группами по смертности (общей и семисуточной) и частоте развития позднего неонатального сепсиса (табл. 10).

Относительный риск исследуемых исходов рассчитан в сопоставлении с пациентами, которые оценены соответственно как транспортабельные и эвакуированные (табл. 11).

При анализе количественных исходов в исследуемых группах установлено достоверное увеличение длительности интенсивной терапии и ИВЛ в группе нетранспортабельных пациентов, длительность госпитализации минимальна в группе неэвакуированных пациентов, что объясняется чрезвычайно высокой летальностью (табл. 12).

Таблица 10

Исходы	Исходы бинарные			p
	Транспортабельные (n = 497) Доля [95 % ДИ]	Нетранспортабельные (n = 46) Доля [95 % ДИ]	Нетранспортабельные, не эвакуированные (n = 20) Доля [95 % ДИ]	
Смерть	5,03 [3,28–7,34]	34,78 [21,35–50,25]	55,00 [31,53–76,94]	<0,001
Смерть до 7 суток	2,41 [1,25–4,18]	19,57 [9,36–33,91]	40,00 [19,12–63,95]	<0,001
ПНС	4,63 [2,95–6,87]	13,04 [4,94–26,26]	15,00 [3,21–37,89]	0,012
БЛД	12,47 [9,70–15,71]	23,91 [12,59–38,77]	10,00 [1,23–31,70]	0,083
ВЖК12	3,82 [2,32–5,91]	4,35 [0,53–14,84]	5,00 [0,13–24,87]	0,953
ВЖК34	6,24 [4,28–8,74]	13,04 [4,94–26,26]	10,00 [1,23–31,70]	0,189
ОГ	1,81 [0,83–3,41]	2,17 [0,06–11,53]	5,00 [0,13–24,87]	0,596
СУВ	2,01 [0,97–3,67]	2,17 [0,06–11,53]	5,00 [0,13–24,87]	0,663

Таблица 11

Отношение рисков в группе неэвакуированных к группе транспортабельных

	Относительный риск для нетранспортабельных RR [95 % ДИ]	Относительный риск для неэвакуированных RR [95 % ДИ]
Смерть	6,91 [3,99–11,99]	10,93 [6,31–18,96]
Семисуточная смертность	8,10 [3,61–18,21]	16,57 [7,63–35,96]
ПНС	2,81 [1,21–6,57]	3,24 [1,06–9,9]
БЛД	1,92 [1,09–3,37]	0,8 [0,21–3,04]
ВЖК12	1,14 [0,27–4,73]	1,31 [0,18–9,29]
ВЖК34	2,09 [0,92–4,75]	1,6 [0,41–6,24]
ОГ	1,2 [0,16–9,27]	2,76 [0,37–20,75]
СУВ	1,08 [0,14–8,25]	2,49 [0,33–18,48]

Таблица 12

Количественные исходы в исследуемых группах

Исходы	Транспортабельные (n = 497) Me [IQR]	Нетранспортабельные (n = 46) Me [IQR]	Нетранспортабельные, не эвакуированные (n = 20), Me [IQR]	p
Подгруппы	1	2	3	
Длительность интенсивной терапии, сут.	6 [3–10]	9 [6–13]	5,5 [2–8,5]	2:1=0,006 2:3=0,006
Длительность ИВЛ, сут.	3 [1–6]	6,5 [2–11]	2 [1–5,5]	2:1<0,001 2:3<0,001
Длительность нСРАР, сут.	2 [1–3]	3 [2–3,5]	3 [1–5]	0,086
Длительность госпитализации, сут.	20 [12–32]	21,5 [7–31]	6,5 [2–23,5]	3:1=0,01 3:1=0,01

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ доступных публикаций по обсуждаемому вопросу указывает на отсутствие общепринятых условий и критериев нетранспортабельности новорожденных. При общей схожести клинические центры значительно отличаются при детальном их описании [11]. Указания на частоту принятия решения о нетранспортабельности в доступной литературе редки. Англоязычные источники практически не используют термин «нетранспор-

табельность» применительно к новорожденным детям и распространенность этого явления не указывают. Авторы формулируют условия, при которых транспортировка не должна проводиться: несовместимые с жизнью пороки развития, экстремальная недоношенность с сомнительной жизнеспособностью (менее 400 граммов и менее 23 недель), не удается стабилизировать ребенка, нет ответа на проводимые мероприятия, прогнозируется смерть во время транспортировки [12].

В отечественных источниках авторы единичных публикаций отмечают, что критерии транспортабельности новорожденного с хирургической патологией соответствуют общепринятым критериям: нормальная температура больного, удовлетворительные показатели сердечной деятельности, центральной гемодинамики (с адекватной микроциркуляцией), адекватное дыхание без респираторной поддержки, нормальный уровень сахара крови. Однако решение о возможности транспортировки принимается врачом-консультантом по результату осмотра. По данным авторов, у 35 % консультированных отмечено улучшение и лечение продолжено в условиях центральных районных больниц; 45 % пациентов с нестабильным угрожаемым состоянием эвакуированы в Перинатальный центр; у 10 % новорожденных на мониторинге зарегистрирован летальный исход [13]. Наши данные позволяют существенно детализировать структуру тактических решений, принятых на основании действующих критериев транспортабельности, указывая наблюдаемую долю нетранспортабельных (7,62 % выездов) и не эвакуированных новорожденных пациентов (3,31 % выездов). А. Н. Шмаков с соавт. [6] предлагают считать нетранспортабельным пациента, если не соблюдаются критерии транспортабельности (управляемая седация, нормотермия, стабильная гликемия, респираторная функция в норме или надежно замещена, оксигенация достаточная), имеется неконтролируемое кровотечение или констатировано терминальное состояние. Важным предиктором неблагоприятного исхода и аргументом в пользу признания ребенка нетранспортабельным считается проба на переключивание и оценка толерантности пациента к ручной вентиляции. Этот способ может быть ассоциирован с непреднамеренной гипервентиляцией, поскольку ручная вентиляция не предполагает мониторинг дыхательного объема, а обеспечить стабильность параметров при таком варианте трудно. При ухудшении состояния при перемещении в транспортную систему требуется отложить транспортировку [6]. Полученные нами данные свидетельствуют о значительном влиянии степени респираторных и гемодинамических нарушений, имеющих у пациента, а также потребности в коррекции интенсивной терапии на решение транспортной бригады о проведении транспортировки. Потребность в высокочастотной ИВЛ ассоциирована с решением о нетранспортабельности с относительным риском 10,1 (6,72–15,18), для применения дофамина относительный риск составил 5,85 (3,44–9,95), для адреналина – 11,38 (8,09–16,01). Коррекция интенсивной терапии с относительным риском 3,44 (2,29–5,17) ассоциирована с нетранспортабельностью пациента. Полученные данные указывают на необходимость проведения активной предтранспортирной подготовки силами обратившейся медицинской организации, что может увеличить вероятность достижения критериев транспортабельности при осмотре реаниматологом транспортной бригады.

В работах Ю. С. Александровича с соавт. [6, 11, 14] указаны признаки органной дисфункции, являющейся противопоказанием для межгоспитальной

транспортировки новорожденного. Предложена ранговая система оценки риска транспортировки для педиатрической интенсивной терапии, определяющая предположительную безопасную длительность транспортировки на основании статуса пациента и потребности в интенсивной терапии [6, 11, 14]. Однако работ, описывающих применение этого метода у новорожденных и его сопоставление с другими способами определения риска транспортировки, в доступной литературе мы не встретили. Оценка по угрозомерическим шкалам, отражая тяжесть состояния, может помочь в определении транспортабельности. S. H. Eliason с соавт. указывают, что более высокая оценка по TRIPS ассоциирована с большим риском ухудшения состояния в дороге и повышением оценки по TRIPS при поступлении [1]. Стратегия применения угрозомерических шкал для принятия решения о транспортировке не имеет широкого описания в литературе, а рекомендации являются эмпирическими [9, 10].

Проведение высокочастотной ИВЛ во время транспортировки технически возможно и актуально для поддержания стабильности респираторной функции детей, находящихся на высокочастотной ИВЛ в исходном учреждении. При этом используются аппараты ИВЛ, обеспечивающие высокочастотную струйную вентиляцию (HFJV) или высокочастотные аппараты с прерывателем потока. Национальные рекомендации не предполагают обязательного оснащения этими приборами всех транспортных бригад [12, 15]. В то же время J. P. Kinsella с соавт. показали, что ингаляция iNO более эффективна при высокочастотной вентиляции [16]. У новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью переход с высокочастотной ИВЛ на традиционную вентиляцию сопряжен дерекрутированием легких, формированием ателектазов и возможным прогрессированием дыхательной недостаточности. В работе Mainali с соавт. [17] показано, что применение HFJV ассоциировано со значимым улучшением вентиляции. Вместе с тем в группе высокочастотной вентиляции наблюдалось увеличение частоты пневмотораксов до транспортировки и после нее, это может указывать на наличие сдвига в исследуемой авторами выборке: на данный тип респираторной поддержки переводили пациентов в связи с синдромом утечки воздуха или более тяжелыми дыхательными нарушениями [17]. Другие исследования демонстрируют высокую успешность такого типа вентиляции в дороге (96 %) при отсутствии осложнений на всех этапах и указывают на важность полноценного мониторинга при проведении высокочастотной ИВЛ в дороге, в частности необходимость контроля КОС, поскольку имеются риски гипервентиляции [18, 19]. Наши данные свидетельствуют, что проведение респираторной поддержки в режиме высокочастотной ИВЛ ассоциировано с отношением рисков 10,1 (6,72–15,18) с нетранспортабельностью, что обусловлено потребностью ужесточения параметров ИВЛ в традиционных режимах при дерекрутировании легких.

Нестабильность гемодинамики и потребность в терапии этих нарушений закономерно ассоциированы с решением транспортной бригады о

возможности транспортировки новорожденного. Р. Р. Kumar и соавт. указывают, что 29,8 % пациентов требовали дополнительной волемиической нагрузки, а 10,6 % – проведения постоянной инфузии катехоламинов в дороге [20]. В работе К. К. Y. Leung с соавт. приводится потребность в инотропах в дороге 14,5 %, что ассоциировано с большим риском осложнений [21]. К. К. Y. Leung с соавт. отмечают, что после коррекции на прочие переменные применение во время транспортировки катехоламинов ассоциировано с развитием осложнений в дороге или в течение часа после поступления с относительным риском 2.51 (1.11–5.67) [21]. В нашем исследовании дополнительная волемиическая нагрузка на этапе подготовки применялась 0,60 % (0,12–1,75) в группе транспортированных и 8,70 % (2,42–20,79) в группе детей, признанных нетранспортабельными. Потребность в инфузии инотропов и вазопрессоров достоверно различалась между группами транспортабельных и нетранспортабельных пациентов – 8,06 % и 69,57 % соответственно.

Адекватная стабилизация и коррекция интенсивной терапии в обратившейся медицинской организации снижают риск нежелательных явлений во время транспортировки, а недостаточная под-

готовка увеличивает потребность коррекции интенсивной терапии в дороге [22, 23]. Следовательно, наблюдаемое достоверное различие потребности в коррекции терапии силами транспортной бригады среди транспортабельных и нетранспортабельных пациентов закономерно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неадекватность интенсивной терапии обратившегося стационара требует со стороны транспортной бригады дополнительных действий по стабилизации пациента, увеличивает время предтранспортировки и повышает риск нетранспортабельности, OR 3,44 (2,29–5,17).

Важными предикторами неблагоприятного исхода и признания ребенка нетранспортабельным считается применение высокочастотной ИВЛ, инфузий дофамина или адреналина, проба на переключивание и оценка толерантности пациента к ручной вентиляции.

Нетранспортабельность новорожденных пациентов ассоциирована с увеличением риска летальности и семисуточной смертности, позднего неонатального сепсиса, увеличением длительности интенсивной терапии и ИВЛ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Eliason S. H., Whyte H., Dow K., Cronin C. M., Lee S.; Canadian Neonatal Network. Variations in transport outcomes of newborn infants among Canadian neonatal intensive care units. *Am J Perinatol.* 2013; 30 (5) : 377–82. DOI: 10.1055/s-0032-1324706.
2. Ratnavel N. Evaluating and improving neonatal transport services. *Early Hum Dev.* 2013; 89 (11) : 851–3. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.09.004.
3. Karagol B. S., Zenciroglu A., Ipek M. S., Kundak A. A., Okumus N. Impact of land-based neonatal transport on outcomes in transient tachypnea of the newborn. *Am J Perinatol.* 2011; 28 (4) : 331–6. DOI: 10.1055/s-0030-1270115.
4. Goldsmit G., Rabasa C., Rodríguez S. [et al]. Risk factors associated to clinical deterioration during the transport of sick newborn infants. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110 (4) : 304–9. DOI: 10.5546/aap.2012.304.
5. Helenius K., Longford N., Lehtonen L., Modi N., Gale C. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ.* 2019; 15678 (367) : 1–11. DOI: 10.1136/bmj.15678.
6. Шмаков А. Н., Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Заболотский Д. В., Разумов С. А. Оказание реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке (проект клинических рекомендаций). *Альманах клинической медицины.* 2018; 46 (2) : 94–108. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-94-108 [Shmakov A. N., Aleksandrovich Yu. S., Pshenishnov K. V., Zabolotskiy D. V., Razumov S. A. Intensive care of children who require interhospital transport (a clinical guideline draft). *Almanac of Clinical Medicine.* 2018; 46 (2) : 94–108. (In Russ.)].
7. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. Изд-во «Сотис». 2007; 140 с. [Aleksandrovich Yu. S., Gordeev V. I. Evaluation and prognostic scales in critical care medicine. Sankt-Peterburg: Sotis. 2007; 140 p. (In Russ.)].
8. Морозова И. А., Якиревич А. С., Попов Н. Я., Зубков В. В., Буров А. А., Подуровская Ю. Л., Дегтярев Д. Н. Санитарно-авиационная скорая медицинская помощь новорожденным. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017; 15(1) : 39–46. [Morozova I. A., Yakirevich A. S., Popov N. Ya., Zubkov V. V., Burov A. A., Podurovskaya Yu. L., Degtyarev D. N. Sanitary aviation emergency medical care for children in the neonatal period. *Neonatology: news, opinions, training.* 2017; 15 (1) : 39–46 (In Russ.)].
9. Буштырев В. А., Будник В. А., Кузнецова Н. Б. Критерии транспортабельности недоношенных новорожденных. *Акушерство и гинекология.* 2015; 7 : 74–77 [Bushtyrev V. A., Budnik V. A., Kuznetsova N. B. Criteria for the transportability of premature newborns. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 7 : 74–77 (In Russ.)].
10. Буштырев В. А., Лаура Н. Б., Захарова И. И. Балльная оценка состояния здоровья недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2006; 51 (3) : 11–15. [Bushtyrev V. A., Laura N. B., Zakharova I. I. Score assessment of the health status of premature newborns with perinatal infections. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2006; 51 (3) : 11–15 (In Russ.)].
11. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Череватенко Р. И., Копылов В. В., Андреев В. В., Паршин Е. В. Особенности оказания реанимационной помощи детям на этапе межгоспитальной транспортировки. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии,* 2011; 3 : 9–15. [Aleksandrovich Yu. S., Pshenishnov K. V., Cherevatenko R. I., Kopylov V. V., Andreev V. V., Parshin E. V. Features of intensive care for children at transhospital transportation. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2011; 3 : 9–15 (In Russ.)].
12. Narli N., Kirimi E., Uslu S. Turkish Neonatal Society guideline on the safe transport of newborn. *Turk Pediatri Ars.* 2018; 25 (53) : 18–31. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01804.
13. Саввина В. А., Варфоломеев А. Р., Николаев В. Н., Бурцев Е. И., Козлова И. Н. Роль реанимационно-консультативного центра в обеспечении доступности высокотехнологической медицинской помощи новорожденным с хирур-

гической патологией. Детская хирургия. 2013; 6 : 49–52. [Savvina V. A., Varfolomeev A. R., Nikolaev V. N., Burtsev E. I., Kozlova I. N. The role of a resuscitation counseling center in availability of high-tech medical aid to newborn babies with surgical pathology. Detskaya khirurgiya. 2013; 6 : 49–52 (In Russ.)].

14. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В., Паршин Е. В., Нурмагамбетова Б. К., Череватенко Р. И. Межгоспитальная транспортировка новорожденных с полиорганной недостаточностью. Скорая медицинская помощь. 2009; 10 (1) : 9–13. [Alexandrovich Y. S., Pshenisov K. V., Parshin E. V., Nurmagambetova B. K., Cherevatenco R. I. Hospital-to-hospital transportation of the newborns with multiple organ insufficiency. Emergency medical care. 2009; 10 (1) : 9–13. (In Russ.)].

15. Insoft R. M., Schwartz H. P. American Academy of Pediatrics. Section on transport medicine. Equipment and medications. Guidelines for air and ground transport of neonatal and pediatric patients. 4rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. 488 p.

16. Kinsella J. P., Truog W. E., Walsh W. F. [et al]. Randomized multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr. 1997; 131 : 55–62.

17. Mainali E. S., Greene C., Rozycki H. J., Gutcher G. R. Safety and efficacy of high-frequency jet ventilation in neonatal transport. J Perinatol. 2007; 78 (10) : 609–13. DOI: 10.1038/sj.jp.7211799.

18. Goldsmith J. P., Karotkin E. H., Keszler M., Suresh G. Assisted Ventilation of the Neonate (Sixth Edition). Philadelphia, PA : Elsevier; 2017. 500 p.

19. Honey G., Bleak T., Karp T., MacRitchie A., Null D. Jr. Use of the Duotron Transporter high frequency ventilator during neonatal transport Neonatal Netw. 2007; 26 : 167–174. DOI: 10.1891/0730-0832.26.3.167.

20. Kumar P. P., Kumar C. D., Shaik F., Yadav S., Dusa S., Venkatlakshmi A. Transported neonates by a specialist team – how STABLE are they. Indian J Pediatr. 2011; 78 (7) : 860–2. DOI: 10.1007/s12098-010-0362-0.

21. Leung K. K. Y., Lee S. L., Wong M. S. R., Wong W. H., Yung T. C. Clinical outcomes of critically ill infants requiring interhospital transport to a paediatric tertiary centre in Hong Kong. Pediatr Respirol Crit Care Med. 2019; 3 : 28–35. DOI:10.4103/prcm.prcm_6_19.

22. Xu X. J., Li L. N., Wu W. Y. Importance of stabilization of the neonatal transport network in critically ill neonates. J Int Med Res. 2019; 47 (8) : 3737–3744. DOI: 10.1177/0300060519853948/.

23. Musialik-Swietlińska E., Bober K., Swietliński J., Górny J., Krawczyk R., Owsianka-Podleśny T. Evaluation of sick neonates' medical interventions in maternity units before transport to reference centres. Med Wieku Rozwoj. 2011; 15 (1) : 84–90.

Сведения об авторах:

О. П. Ковтун – доктор медицинских наук, профессор,
член-корр. РАН

Н. С. Давыдова – доктор медицинских наук, профессор

Р. Ф. Мухаметшин – кандидат медицинских наук

А. А. Курганский – старший преподаватель

Information about authors:

O. P. Kovtun – Doctor of Medicine, Professor,
Correspondent Member of the Russian
Academy of Sciences

N. S. Davydova – Doctor of Medicine, Professor

R. F. Mukhametshin – MD

Andrew A. Kurganski – Senior lecturer

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 04.02.2022; одобрена после рецензирования 15.03.2022;
принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 04.02.2022; approved after reviewing 15.03.2022; accepted for publication 03.06.2022.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЕРТЕБРОГЕННОГО БОЛЕВОГО РАДИКУЛЯРНОГО СИНДРОМА ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА

Яна Алексеевна Князева¹, Максим Юрьевич Гончаров²

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

¹ goreva_96@list.ru

² mgmed@list.ru

Аннотация

Введение. Частота возникновения радикулярного болевого синдрома в течение жизни у различных возрастных групп варьирует от 12,2 до 43,0 %. Самым распространенным инъекционным методом лечения болевого синдрома является выполнение блокад. Непродолжительность обезболивающего эффекта отдельных видов блокад заставляет задуматься о применении их комбинации для достижения лучшего анальгетического эффекта. **Цель исследования** – доказать эффективность нехирургической коррекции фармакорезистентного болевого радикулярного синдрома за счет применения комбинации медикаментозных блокад. **Материалы и методы.** Выполнен анализ эффективности лечения фармакорезистентного вертеброгенного радикулярного синдрома с помощью паравертебральной блокады и комбинированной (эпидуральная + перирадикулярная) блокады. Эффективность оценивалась динамикой болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале боли ВАШ) после выполнения блокады, через трое суток, 14 суток и один месяц. **Результаты.** У пациентов 1-й группы уровень боли по ВАШ после выполнения блокады был $3,5 \pm 0,8$, через трое суток – $5,6 \pm 1,1$, через 14 суток – $4,8 \pm 1,2$, через 30 суток – $4,2 \pm 0,7$. У пациентов 2-й группы уровень боли после выполнения блокады – 0, через трое суток – $1,8 \pm 0,2$, 14 суток – $2,1 \pm 0,9$, через 30 суток – $1,8 \pm 0,5$. У пациентов основной группы после выполнения комбинированных блокад уровень ВАШ был достоверно ниже ($p < 0,05$). **Обсуждение.** Имеющиеся исследования по отдельным методикам инъекционной терапии позволяют предполагать усиление и увеличение продолжительности анальгетического эффекта при комбинировании отдельных видов блокад. Результаты проведенного исследования показывают, что применение комбинированных блокад позволило достоверно снизить уровень остаточной радикулярной боли у пациентов с люмбоишалгией ($p < 0,05$). **Заключение.** В исследовании удалось доказать, что применение в комплексном лечении медикаментозных комбинированных блокад при низкой эффективности стандартной медикаментозной консервативной терапии и отсутствии показаний к хирургическому лечению позволяет эффективно купировать обострение радикулярного болевого синдрома в короткие сроки.

Ключевые слова: интервенционное лечение боли, блокады, боль в спине, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, корешковая блокада, эпидуральная блокада, паравертебральная блокада, комбинированная блокада.

Для цитирования: Князева, Я. А., Гончаров, М. Ю. Современные возможности повышения эффективности медикаментозного лечения вертеброгенного болевого радикулярного синдрома при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 60-65. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-60-65>

@ Князева Я. А., Гончаров М. Ю.
@ Knjazeva Ya. A., Goncharov M. Yu.

MODERN POSSIBILITIES OF IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF MEDICAL TREATMENT OF VERTEBROGENIC RADICULAR PAIN SYNDROME IN DEGENERATIVE-DYSTROPHIC DISEASES OF THE SPINEYana A. Knjazeva¹, Maxim Yu. Goncharov²¹ Ural state medical university, Ekaterinburg, Russia² Regional Clinical Hospital №1, Ekaterinburg, Russia¹goreva_96@list.ru²mgmed@list.ru**Abstract**

Introduction. The lifetime incidence of radicular pain syndrome in different age groups varies from 12.2 % to 43.0 %. The most common injectable method of pain syndrome treatment is the execution of blockades. Short duration of the analgesic effect of individual types of blockades makes us think about the use of their combination to achieve a better analgesic effect. The aim of the study was to prove the efficacy of nonsurgical correction of painful radicular syndrome using a combination of medication blockades. **Materials and methods.** Analysis of treatment efficacy of pharmacoresistant vertebrogenic radicular syndrome using paravertebral blockade and combined (epidural + periradicular) blockade was performed. The effectiveness was evaluated by the dynamics of pain syndrome (according to the visual analogue scale of VAS pain) after the blockade, after 3 days, 14 days and 1 month. **Results.** The 1st group patients' pain level according to VAS after the blockage was 3.5 ± 0.8 , 3 days later – 5.6 ± 1.1 , 14 days later – 4.8 ± 1.2 , 30 days later – 4.2 ± 0.7 . The patients in the second group had a pain level of 0 after the blockade, after 3 days – 1.8 ± 0.2 , 14 days – 2.1 ± 0.9 , 30 days – 1.8 ± 0.5 . The patients in the main group had significantly lower VAS after combined blockades ($p < 0,05$). **Discussion** The available researches of some methods of injection therapy suggest the strengthening and increase of duration of the analgesic effect when combining some kinds of blockades among themselves. The results of the carried out research show that application of the combined blockades permitted to decrease reliably the level of the residual radicular pain in patients with lumbosialgia ($p < 0,05$). **Conclusion.** The study proves that application of combined blocks in the complex treatment at low efficiency of the standard medical conservative therapy and at absence of indications for surgical treatment allows effectively stopping worsening of radicular pain syndrome in a short time.

Key words: interventional treatment of pain, blocks, back pain, degenerative-dystrophic changes of the spine, radicular block, epidural block, paravertebral block, combined block.

For citation:

Knjazeva Ya. A., Goncharov M. Yu. Modern possibilities of improving the effectiveness of medical treatment of vertebrogenic radicular pain syndrome in degenerative-dystrophic diseases of the spine. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 60-65. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-60-65>

ВВЕДЕНИЕ

Боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника хотя бы раз в жизни испытывает примерно 70 % людей [1–3]. Она является одной из ведущих причин утраты трудоспособности, а количество пациентов с данными жалобами с годами только прогрессивно увеличивается [1]. У 80–90 % пациентов боль в спине регрессирует в течение 12 недель на фоне лечения, но в 6–11 % случаев боль становится хронической, что не позволяет пациентам вернуться к привычному образу жизни, нарушает их трудовую деятельность и качество жизни [2]. Средний возраст данной группы пациентов составляет 40–60 лет [2, 5, 6]. К развитию болевого вертеброгенного синдрома приводят дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике [1–6].

В случаях дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, сопровождающихся компрессией корешков спинномозговых нервов, может развиваться дополнительный радикуляр-

ный болевой синдром. Частота возникновения радикулярного болевого синдрома в течение жизни у различных возрастных групп варьирует от 12,2 до 43,0 % [1, 7].

Главная цель терапии боли – купирование вертеброгенного болевого синдрома и профилактика его хронизации. Достичь регресса болевого синдрома у большинства пациентов удается с помощью консервативной терапии. При неэффективности всех вариантов консервативной терапии возможно применение различных хирургических методов лечения. При этом стоит учитывать, что часть прооперированных пациентов по разным причинам требует повторных оперативных вмешательств. Рецидивы болевого синдрома у пациентов, перенесших операцию на межпозвоночном диске, встречаются с частотой от 4 до 67 % [1]. Вероятные осложнения при удалении грыжи межпозвоночного диска наблюдаются у 5,8–25,8 % оперированных больных [1]. Все это не только ухудшает качество жизни пациентов, но и допол-

нительно увеличивает сроки нетрудоспособности больных.

В случаях когда консервативные методы лечения не эффективны или имеется их непереносимость, а риски нейрохирургического лечения превышают пользу или выполнение хирургического лечения преждевременно, одним из вариантов снятия длительного болевого синдрома является применение малоинвазивных, в том числе интервенционных, методов лечения.

По литературным данным в Европе и США инъекционные методы лечения болевого вертеброгенного синдрома широко применяются последние несколько десятилетий и продолжают набирать популярность. Стоит отметить, что лечение боли уже давно существует как отдельная дисциплина – алгология [4]. Самым распространенным инъекционным методом лечения болевого синдрома является выполнение различных по сложности и точке приложения медикаментозных блокад.

Способы интервенционных методов лечения вертеброгенной боли достаточно вариабельны. Существуют паравертебральные блокады, блокада фасеточных суставов и медиальной ветви нерва Люшка, эпидуральные и перирадикулярные блокады.

По данным литературы выполнение эпидуральных блокад на дооперационном этапе позволяет достигнуть значительных преимуществ в лечении пациентов с грыжами межпозвонковых дисков и радикулярным болевым синдромом, а в ряде случаев при регрессе болей – избежать операции [1, 3, 8]. Но эпидуральная блокада имеет положительный эффект лишь у половины пациентов [1]. Также данные блокады имеют чаще кратковременный (менее 1–3 месяцев) эффект [2–4].

Отличной от эпидуральной блокады является парафораминальная и фораминальная (корешковая) блокада. К сожалению, данных, подтверждающих терапевтическую ценность данного вида блокад, пока недостаточно, рандомизированных исследований проведено мало [7].

Тем не менее малоинвазивные интервенционные методы лечения вызывают все более возрастающий интерес, так как существует большая необходимость их использования. Непродолжительность обезболивающего эффекта отдельных видов медикаментозных блокад заставляет задуматься о применении их комбинации для достижения лучшего по силе и продолжительности анальгетического эффекта.

Цель исследования – доказать эффективность нехирургической коррекции фармакорезистентного болевого радикулярного синдрома за счет применения комбинации медикаментозных блокад.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн-открытое исследование, тип исследования – «случай-контроль».

Исследование проведено на базе амбулаторно-поликлинической службы ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» в период с 2019 по 2020 г. Выполнен сравнительный анализ эффективности лечения фармакорезистентного вертеброгенного радикулярного син-

дрома с помощью классической паравертебральной блокады на уровне болевых триггерных точек и комбинированной (эпидуральная + перирадикулярная) блокады с применением 2%-го раствора лидокаина в дозе 5 мл (90 мг) и бетаметазона 1 мл (7 мг).

В группу исследования вошли 78 пациентов. Преобладали пациенты мужского пола (48 человек, 61,5 %), женщин – 30 человек (38,5 %). Средний возраст пациентов составил $48,6 \pm 5,4$ года. Средняя продолжительность обострения заболевания – $25,3 \pm 3,4$ суток. Стоит отметить, что избыточную массу тела имели 37 (47,4 %) пациентов в группе исследования.

В исследование вошли только пациенты с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

С учетом фармакорезистентности вертеброгенного болевого радикулярного синдрома для купирования боли в случаях отсутствия показаний для хирургического лечения всем пациентам были предложены и выполнены различные блокады. Разделение пациентов на группы происходило с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе STATISTICA 10.

1 группа пациентов (N_1) – 40 человек, получившие в качестве лечения комбинированные блокады на уровне поясничного отдела позвоночника (эпидуральная + перирадикулярная).

2 группа пациентов (N_2) – 38 человек, получившие в качестве лечения паравертебральные блокады поясничного отдела позвоночника на уровне болевых триггерных точек.

В основе оценки эффективности проведенного лечения лежало изучение динамики болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли ВАШ сразу после выполнения блокады, через трое суток, 14 дней и один месяц.

Критерии включения в исследование: неэффективность медикаментозной терапии более 30 дней, отсутствие неврологических нарушений в виде парезов, протрузии и/или диффузные выбухания межпозвонковых дисков (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) как причина радикулярного синдрома, отсутствие признаков нестабильности и смещения тел позвонков (при функциональных спондилограммах поясничного отдела позвоночника).

Критерии исключения: отсутствие проведенного лечения или продолжительность медикаментозного лечения болевого радикулярного синдрома менее 30 дней, неврологические нарушения в виде периферических парезов/параличей, экструзия (грыжи) межпозвонковых дисков размерами более 6 мм (по данным МРТ), лучевые признаки нестабильности позвоночно-двигательного сегмента, смещения позвонков (спондилолистез), наличие показаний для хирургического лечения.

С целью диагностики дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, выявления причины радикулярных болей и компрессии невровазкулярных структур позвоночного канала всем больным в сроки от 14 до 30 дней с момента первичного обращения выполнена МРТ поясничного отдела позвоночника и функциональные

спондилограммы позвоночника по стандартному протоколу диагностики дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.

По данным МРТ причинами вертеброгенного радикулярного синдрома были протрузии и экструзии межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника. В группу исследования вошли пациенты при величине дискордикулярного конфликта не более 1–2 степени, не имевшие показаний для хирургического лечения.

Проверка распределения параметров на нормальность проведена с помощью критерия Шапиро – Уилка, используемого при малом объеме выборки. Данные представлены в виде среднего (M) и среднеквадратичного отклонений (SD) показателей. При сопоставлении средних значений применяли параметрический критерий Стьюдента при критерии значимости различий $p < 0,05$. С целью снижения систематической ошибки отбора использовали методы ограничения.

Пациенты подписывали стандартный бланк согласия на выполнение процедуры/манипуляции, имеющийся в поликлинике и утвержденный приказом главного врача лечебно-профилактического учреждения, где проводили лечение. Также получено разрешающее заключение этического комитета учреждения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью повышения эффективности лечения болевого вертеброгенного радикулярного синдрома пациентам обеих групп были выполнены два вида блокад.

Паравертебральную блокаду у пациентов первой группы выполняли по классической методике. В условиях перевязочного кабинета после предварительной обработки кожных покровов поясничной области асептическим раствором сначала определяли наиболее выраженные болевые триггерные точки. Затем с помощью шприца и

типичной иглы для внутримышечных инъекций в предварительно намеченные точки вводили медикаментозную смесь 2%-го раствора лидокаина и бетаметазона.

У пациентов второй группы выполняли комбинированную блокаду – эпидуральную и перирадикулярную. В условиях перевязочного кабинета после предварительной обработки пояснично-крестцовой области определяли проекцию эпидурального введения иглы и проекцию точки выхода (межпозвонкового отверстия) корешка спинномозгового нерва на кожные покровы. Медикаментозную смесь вводили частично эпидурально с помощью шприца и классической иглы для внутримышечных инъекций, частично – перирадикулярно, но уже с помощью иглы типа Туохи.

После выполнения медикаментозных блокад у пациентов оценивали уровень остаточной вертеброгенной и радикулярной боли по ВАШ сразу после выполнения блокады (первый день), через трое суток, 14 дней и один месяц.

У пациентов первой группы уровень боли по ВАШ после выполнения блокады был $3,5 \pm 0,8$, через трое суток – $5,6 \pm 1,1$, через 14 суток – $4,8 \pm 1,2$, через 30 суток – $4,2 \pm 0,7$.

У пациентов второй группы уровень боли после выполнения комбинированной блокады – 0, через трое суток – $1,8 \pm 0,2$, через 14 суток – $2,1 \pm 0,9$, через 30 суток – $1,8 \pm 0,5$.

Динамика снижения болевого синдрома у пациентов после выполнения медикаментозных блокад представлена на рис. 1.

При сопоставлении полученных результатов в группах сравнения у пациентов основной группы после выполнения комбинированных блокад уровень ВАШ был достоверно ниже ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидуральные блокады на данный момент являются достаточно обсуждаемым вариантом

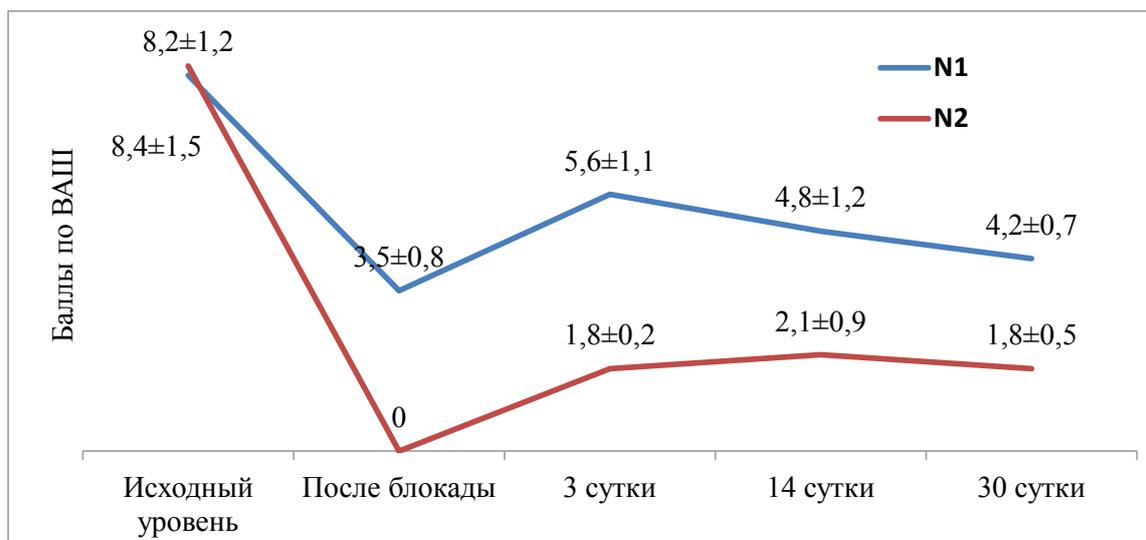


Рис. 1. Динамика снижения болевого синдрома у пациентов после выполнения медикаментозных блокад

лечения боли в поясничном отделе позвоночника, сочетающейся с радикулярным болевым синдромом. Существуют работы, сравнивающие эффективность различных вариантов доступа для проведения эпидуральных блокад. Применение эпидуральной блокады доказало свою эффективность, которая реализуется за счет широкого распространения препарата в эпидуральном пространстве [1].

Manchikanti et al. [9] проанализировали три исследования, посвященных купированию боли в поясничном отделе позвоночника, сопровождающейся радикулярным болевым синдромом, с помощью эпидуральных блокад. Сроки наблюдения составили два года, а количество пациентов – 120 человек в каждом исследовании. Достоверных различий между результатами каудальных, трансфораминальных и интраламнарных вариантов введения лекарственных препаратов обнаружено не было. Однако отмечалось, что по результатам шестимесячного наблюдения интраламнарное введение демонстрирует потенциально более эффективное купирование болевого синдрома. Техническая сложность выполнения трансфораминального и интраламнарного вариантов эпидуральной блокады, а также риски перфорации твердой мозговой оболочки ограничивают широкое применение этих эффективных способов коррекции болевого синдрома.

В то же время Singh et al. [10] пишут о преимуществе каудального доступа при стероидных блокадах относительно трансфораминальных. По результатам однолетнего исследования в группе каудальных блокад интенсивность болевого синдрома удалось снизить на 58,2 %, в группе каудальных блокад – на 46,8 %. Использование каудального доступа является технически более простым, безопасным и эффективным, что совпадает с результатами нашего исследования.

Встречаются публикации, не выделяющие эффективность одного вида эпидуральных блокад над другими [1, 4]. Но также есть и публикации, подчеркивающие более высокую эффективность

трансфораминальных блокад [1, 3]. Делать какие-либо выводы пока рано, так как исследования имеют разный дизайн, что ограничивает возможность их сравнения. Несомненно, именно комбинация различных способов подведения медикаментозной смеси к месту дискордикулярного конфликта повышает эффективность этих инвазивных способов коррекции болевого синдрома.

Паравертебральная блокада является широко и давно известным способом инвазивного лечения вертеброгенной боли, доказано, что ее применение снижает интенсивность болевых ощущений и увеличивает объем движений [11, 12–18], она весьма эффективна в терапии мышечного спазма и мышечно-тонического синдрома. За счет механического воздействия иглы на пораженную мышцу болевого синдрома при паравертебральной блокаде уменьшается на более длительный срок, чем от действия препаратов [3].

Исследований, посвященных применению комбинированных блокад, очень мало. Но имеющиеся работы по отдельным методикам инъекционной терапии позволяют предполагать усиление и увеличение продолжительности анальгетического эффекта при комбинировании отдельных видов блокад.

Результаты проведенного нами исследования показывают, что при одинаковом исходном уровне интенсивности болевого синдрома в обеих группах применение комбинированных блокад позволило достоверно снизить уровень остаточной радикулярной боли у пациентов с люмбоишиалгией ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение в комплексном лечении медикаментозных комбинированных блокад при низкой эффективности стандартной медикаментозной консервативной терапии и отсутствии показаний к хирургическому лечению позволяет эффективно купировать обострение радикулярного болевого синдрома в короткие сроки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кривошапкин А. Л. Лечебно-диагностическая ценность трансфораминальных эпидуральных блокад у пациентов с грыжами межпозвоночного диска и корешковой болью: аналитический обзор литературы / А. Л. Кривошапкин, И. Д. Савицкий, Г. С. Сергеев [и др.] // Хирургия позвоночника. 2020. Т. 17. № 3. С. 53–65.
2. Рой И. В. Каудальные эпидуральные блокады в лечении болевых синдромов пояснично-крестцового отдела позвоночника при дегенеративно-дистрофических заболеваниях / И. В. Рой, Я. В. Фищенко, А. Р. Гармиш // Боль. Суставы. Позвоночник. 2017. № 1. С. 21–26.
3. Юсупов Ф. А. Метод реактивации нервных центров в клинической медицине / Ф. А. Юсупов, К. А. Айтбаев, Н. А. Реджапова, В. В. Фомин [и др.] // The scientific heritage. 2021. № 60. С. 47–54.
4. Гуца А. О. Методы интервенционного лечения болевого синдрома при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника / А. О. Гуца, Е. В. Герасимова, А. В. Вершинин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2020. № 14 (1). С. 78–88.
5. Яриков А. В. Интервенционные методы лечения вертеброгенной боли: обзор литературы и собственный опыт / А. В. Яриков, А. В. Морев, М. К. Хасянов // Сибирский медицинский журнал. 2019. № 3. С. 17–22.
6. Lewis P. J. Long-term prospective study of lumbosacral discectomy / P. J. Lewis, B. K. Weir, R. W. Broad, M. G. Grace // J Neurosurg. 1987. № 67 (1). P. 49–53.
7. Андреев В. В. Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия / В. В. Андреев, Е. Р. Баранцевич, Ю. К. Кодзавев // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2016. № 3. С. 64–69.
8. Хижняк М. В. Сравнительная оценка ближайших, промежуточных и отдаленных результатов пункционных методов лечения дискогенных болевых синдромов поясничного отдела позвоночника у пациентов различных возрастных групп / М. В. Хижняк, Е. В. Приймак // Практикующему неврологу. 2014. № 1 (63). С. 121–126.

9. Manchikanti L. Comparison of the efficacy of caudal, interlaminar, and transforaminal epidural injections in managing lumbar disc herniation: is one method superior to the other? / L. Manchikanti, V. Singh, V. Pampat [et al.] // Korean J Pain. 2015. № 28. P. 11–21.
10. Singh S. Selective nerve root blocks vs. caudal epidural injection for single level prolapsed lumbar intervertebral disc – A prospective randomized study // S. Singh, S. Kumar, G. Chahal [et al.] // J Clin Orthop Trauma. 2017. № 8. P. 142–147.
11. Friction J. Myofascial pain: mechanisms to management // Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2016. № 28. P. 289–311.
12. Иванова М. А. Хирургические и консервативные методы лечения дискогенной поясничной радикулопатии / М. А. Иванова, В. А. Парфенов, А. И. Исайкин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. № 11 (2). С. 40–45.
13. Левин О. С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // Consilium Medicum. 2004. № 6. С. 547–554.
14. Товажнянская Е. Л. Современные подходы к комплексной терапии болевых синдромов в области спины // Международный неврологический журнал. 2012. № 2 (48). С. 173–177.
15. Argoff C. Spinal and radicular pain syndromes / C. Argoff, A. Wheeler, M. Backonja. Philadelphia. WB Saunders: Neurologic Clinics, 1998. 256 p.
16. Jensen M. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain / M. Jensen, M. Brant-Zawadzki, N. Obuchowski [et al.] // N Engl J Med. 1994. № 331 (2). P. 69–73.
17. Гуца А. О. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника / А. О. Гуца, Е. В. Герасимова, Е. Н. Полторако // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. № 12 (4). С. 67–75.
18. Ткаченко В. Д. Применение эпидуральных блокад в лечении боли в нижней части спины с радикулярным компонентом : обзор / В. Д. Ткаченко, Н. В. Михайлова, И. В. Портнягин [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018. № 3. С. 67–70.

Сведения об авторах:

Я. А. Князева – врач-ординатор
М. Ю. Гончаров – кандидат медицинских наук, доцент

Information about authors:

Ya. A. Knjazeva – Resident Doctor
M. Yu. Goncharov – MD, Associate Professor

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee.

Информированное согласие. Пациенты подписывали стандартный бланк согласия на выполнение процедуры/манипуляции, утвержденный приказом главного врача лечебно-профилактического учреждения.

Informed consent. Patients signed a standard consent form for the procedure/manipulation, approved by the order of the chief physician of the treatment and preventive care institution.

Статья поступила в редакцию 30.09.2021; одобрена после рецензирования 12.04.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 30.09.2021; approved after reviewing 12.04.2022; accepted for publication 03.06.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 3. С. 66-74.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 3. P. 66-74

Научная статья
УДК: 616.14-002.2 (470.5)
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-66-74

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН У НАСЕЛЕНИЯ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ. СТАТИСТИКА И ТРЕНДЫ

Елена Павловна Бурлева¹, Александр Сергеевич Шастин²,
Андрей Владимирович Пешков³, Сергей Анатольевич Тюрин⁴,
Святослав Игоревич Солодушкин⁵

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих пром-предприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия

^{3,4} Медицинский центр «Олмед», Екатеринбург, Россия

⁵ ФГАОУ ВО УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

¹ e.p.burleva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1817-9937>

² shastin.64@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8363-5498>

³ a.peshkov@mcmed.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9246-0463>

⁴ tyurin_s.a@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5125-4295>

⁵ <http://orcid.org/0000-0002-1959-5222>

Аннотация

Введение. Публикации об исследовании эпидемиологии хронических заболеваний вен (ХЗВ) у жителей Урала практически отсутствуют, хотя заболеваемость ХЗВ является одним из значимых составляющих в оценке здоровья взрослого населения. **Цель работы** – оценить показатели и определить эпидемиологические тренды первичной заболеваемости хроническими заболеваниями вен нижних конечностей у населения Уральского федерального округа за последние 11 лет. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ официальных статистических данных о заболеваемости взрослого населения Уральского федерального округа (УрФО) варикозным расширением вен нижних конечностей (ВРВНК) с диагнозом, установленным впервые в жизни за период с 2010 по 2020 г. Проведено ранжирование всех субъектов РФ в составе УрФО по уровню первичной заболеваемости. Для сравнительной оценки обращаемости пациентов в государственный и частный секторы системы здравоохранения Свердловской области обобщена статистика крупнейшего частного регионального флебологического центра. Для данной статьи постулировано, что ВРВНК в статистических отчетах и ХЗВ являются равнозначными понятиями. **Результаты.** Исследованы абсолютные и относительные показатели первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) взрослого населения в субъектах УрФО. Выявлена высокая вариабельность показателей заболеваемости в зависимости от региона УрФО. Зафиксировано резкое снижение заболеваемости в 2020 г. по отношению к медианному уровню 2010–2019 гг. в целом по РФ и УФО, а также в большинстве регионов округа. При уменьшении по годам уровня заболеваемости, зарегистрированной в государственных учреждениях, в частном секторе здравоохранения количество обращений за флебологической помощью возрастает. **Обсуждение.** Выявленные существенные региональные различия цифр первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) требуют внедрения единых методических документов по диагностике, лечению и учету пациентов с ХЗВ. Аналогичные эпидемиологические тренды получены рядом других исследователей, только в отношении иных нозологий. **Выводы.** Первичная заболеваемость населения Уральского федерального округа ВРВНК (ХЗВ) в целом статистически значимо выше, чем в среднем по России. Показатели заболеваемости в отдельных субъектах округа имеют существенные различия. Показатели заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) взрослого населения должны учитываться при разработке территориальных программ государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, первичная заболеваемость, Уральский федеральный округ.

Для цитирования: Бурлева, Е. П. Хронические заболевания вен у населения в Уральском федеральном округе. Статистика и тренды / Е. П. Бурлева, А. С. Шастин, А. В. Пешков, С. А. Тюрин, С. И. Солодушкин // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 66-74. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-66-74>

@ Бурлева Е. П., Шастин А. С., Пешков А. В., Тюрин С. А., Солодушкин С. И.
@ Burleva E. P., Shastin A. S., Peshkov A. V., Tyurin S. A., Solodushkin S. I.

CHRONIC VEIN DISEASES IN THE POPULATION IN THE URAL FEDERAL DISTRICT. STATISTICS AND TRENDSE. P. Burleva¹, A. S. Shastin², A. V. Peshkov³, S. A. Tyurin⁴, S. I. Solodushkin⁵¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Medical Research Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia^{3,4} Olmed Medical Center, Ekaterinburg, Russia⁵ Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia¹ e.p.burleva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1817-9937>² shastin.64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8363-5498>³ a.peshkov@mcolmed.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9246-0463>⁴ tyurin_s.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5125-4295>⁵ <http://orcid.org/0000-0002-1959-5222>**Abstract**

Introduction. There are practically no publications on the study of epidemiology of chronic venous diseases (CVD) in residents of the Urals, although the incidence of CVD is one of the significant components in assessing the health of the adult population. **The aim** of the work is to evaluate the indicators and determine the epidemiological trends of the primary incidence of chronic diseases of the veins of the lower extremities in the population of the Ural Federal District over the past 11 years. **Materials and methods.** A retrospective analysis of official statistical data on the morbidity of the adult population of the Ural Federal District (UFD) with varicose veins of the lower extremities (VVLE) was performed with a diagnosis established for the first time in his life for the period from 2010 to 2020. The ranking of all subjects of the Russian Federation as part of the UFD according to the level of primary morbidity was carried out. The statistics of the largest private regional phlebological center are summarized for a comparative assessment of the patients' appeal to the public and private sectors of the health care system of the Sverdlovsk region. For this article, it is postulated that VVLE in statistical reports and CVD are equivalent concepts. **Results.** Absolute and relative indicators of the primary incidence of VVLE (CVD) of the adult population in the subjects of the UFD have been investigated. A high variability of morbidity rates was revealed depending on the region of the UFD. A sharp decrease in morbidity was recorded in 2020 in relation to the median level of 2010–2019 in the whole of the Russian Federation and the UFD region, as well as in most regions of the district. With a decrease in the level of morbidity registered in public institutions over the years, the number of requests for phlebological care increases in the private healthcare sector. **Discussion.** The revealed significant regional differences in the figures of the primary incidence of VVLE (CVD) require the introduction of uniform methodological documents for the diagnosis, treatment and registration of patients with CVD. Similar epidemiological trends have been obtained by a number of other researchers, only in relation to other nosologies. **Conclusions.** The primary morbidity of the population of the Ural Federal District of VVLE (CVD) as a whole is statistically significantly higher than the average in Russia. Morbidity rates in individual subjects of the district have significant differences. The morbidity rates of the adult population should be taken into account when developing territorial programs of state guarantees of providing free medical care to citizens. **Key words:** chronic venous diseases, primary morbidity, Ural Federal District.

For citation:Burleva E. P., Shastin A. S., Peshkov A. V., Tyurin S. A., Solodushkin S. I. Chronic vein diseases in the population in the Ural Federal District. Statistics and trends. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 66-74. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-66-74>**ВВЕДЕНИЕ**

Хронические заболевания вен (ХЗВ) считаются одним из наиболее частых страданий нижних конечностей у взрослого населения развитых стран мира [1]. При этом информация об эпидемиологии ХЗВ до сих пор остается весьма противоречивой. Так, выводы о распространенности ХЗВ, основанные на отчетах официальной статистики, говорят о поражении 0,5–4 % населения, основанные на госпитальной статистике – 10–25 %, а полученные в результате эпидемиологических исследований – 30–40 % населения [2]. E. Rabe et al. (2020) на основании web-опроса ситуации в восьми странах мира

(Бразилия, Испания, Россия, Франция, Чехия, Румыния, Венгрия и Италия) выяснили, что каждый пятый взрослый житель этих стран имеет признаки ХЗВ [3]. Результаты международной исследовательской программы Vein Consult (число респондентов 91 545) показали, что распространенность ХЗВ во всем мире составляет 83,6 % [4, 5].

В России проведено несколько обсервационных исследований. В частности, Золотухин И. А. с соавт. (2017) выявили ХЗВ в 63,9 % случаев у 703 жителей центральной России, а Мазайшвили К. В. и Чен В. И. (2008) – в 48,9 % у 331 респондента Петропавловска-Камчатского [6, 7].

В блоке I80–I89 «Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках» класса IX (I00–I99) «Болезни системы кровообращения» (МКБ-10) ХЗВ занимают 76,9 % в показателях заболеваемости с диагнозом, установленным впервые в жизни (первичная заболеваемость) и 85,8 % в показателях общей заболеваемости [8].

Проблемой является то, что имеющиеся данные подчас невозможно сравнить между собой. Основные результаты исследований во многом зависят от их целей и задач, дизайна и методов, точности применения диагностических критериев, а также состава рабочей группы в каждом конкретном случае. Важно учесть, что практически все полученные эпидемиологические сведения не выделяют варикозную болезнь нижних конечностей (ВБНК) и посттромботическую болезнь (ПТБ) в качестве отдельных нозологических единиц [9, 10].

Необходимо также отметить, что все известные данные по ХЗВ получены в результате специально организованных поперечных эпидемиологических исследований, которые не позволяют проанализировать такой важный показатель, как тенденция заболеваемости. Поэтому ряд авторов подчеркивают, что при изучении ХЗВ необходимы продольные исследования с использованием стандартизированных методов оценки для определения интенсивности возникновения / убывания случаев заболевания в популяции [5].

Такая статистика необходима для рационального планирования медицинских диагностических и лечебных ресурсов (хирургические вмешательства, медикаментозное лечение, выплаты по больничным листам, пособия по инвалидности и др.). Для выяснения необходимых тенденций представляется логичным использование данных официальной статистики, тем более что в научных публикациях они отсутствуют.

Цель работы – оценить показатели и определить эпидемиологические тренды первичной заболеваемости хроническими заболеваниями вен нижних конечностей у населения Уральского федерального округа за последние 11 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ официальных статистических данных о первичной заболеваемости взрослого населения Уральского федерального округа (УрФО) варикозным расширением вен нижних конечностей (ВРВНК) за период с 2010 по 2020 г.

Кроме того, проведен анализ первичной заболеваемости в целом, а также болезнями системы кровообращения за этот же период времени. Дан анализ по всем субъектам, входящим в состав УрФО. Для сравнительной оценки эти же данные проанализированы и для Российской Федерации.

В качестве исходной информации использованы данные статистических сборников, публикуемых Министерством здравоохранения РФ и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России [11–16].

Рассчитаны среднемноголетние уровни (СМУ) и медианные показатели (М) первичной заболеваемости, коэффициент вариации (K_v). Определено изменение показателей 2020 г. относительно медианных показателей за 2010–2019 гг. в целом по Российской Федерации, в целом по Уральскому федеральному округу, по отдельным субъектам РФ в составе УрФО. Удельный вес болезней системы кровообращения определялся как частное от суммарного числа всех зарегистрированных случаев первичной заболеваемости по классу IX (I00–I99) «Болезни системы кровообращения» к суммарному числу зарегистрированных случаев первичной заболеваемости по всем классам МКБ-10 за 2010–2019 гг. Удельный вес ВРВНК определялся как частное от суммарного числа всех зарегистрированных случаев первичной заболеваемости хроническими заболеваниями вен нижних конечностей к суммарному числу зарегистрированных случаев первичной заболеваемости по классу IX (I00–I99) «Болезни системы кровообращения» за 2010–2019 гг.

Численность взрослого населения определена по данным бюллетеней Федеральной службы государственной статистики о численности населения по субъектам Российской Федерации [17].

Для сравнительной оценки обращаемости пациентов в государственный и частный секторы системы здравоохранения обобщена статистика обращаемости (первичной заболеваемости) населения Свердловской области в крупнейший частный медицинский флебологический центр (г. Екатеринбург + 7 филиалов в Свердловской области).

На основании изучения документации нами для данного изложения постулировано, что ВРВНК в статистических отчетах и ХЗВ являются равнозначными категориями.

Статистический и графический анализы данных проводились на базе пакета прикладных программ Microsoft Excel, а также при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 18.0, USA. Для проверки данных на нормальность использовали одновыборочный тест Колмогорова – Смирнова. Для данных с нормальным распределением применили t-тест для ответа на вопрос о равенстве средних в группах. Уровень значимости приняли равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы показатели удельного веса болезней системы кровообращения (БСК) в структуре всех болезней и ВРВНК (ХЗВ) в структуре БСК в РФ, УрФО и субъектах в составе УрФО в 2010–2019 гг. (табл. 1).

Оба показателя, кроме удельного веса ВРВНК (ХЗВ) в структуре БСК в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО-Югре), не превышали 10%. Причем очевидно, что цифры noticeably разнятся среди субъектов в составе УрФО, особенно большой разброс значений удельного веса ВРВНК – от 3,3 % в Курганской области до 11,1 % в ХМАО-Югре.

Проанализированы показатели первичной заболеваемости взрослого населения ВРВНК в целом по РФ, в целом по УрФО и субъектам РФ в составе УрФО (табл. 2).

Таблица 1
Удельный вес БСК в структуре болезней населения и ВРВНК (ХЗВ) в структуре БСК

Субъекты РФ	Удельный вес	
	БСК в структуре болезней (%)	ВРВНК (ХЗВ) в структуре БСК (%)
Российская Федерация	6,4	5,8
Уральский федеральный округ	5,8	7,3
Курганская область	7,8	3,3
Свердловская область	6,2	9,0
Тюменская область	6,7	7,2
ХМАО-Югра	4,5	11,1
ЯНАО	4,4	9,3
Челябинская область	5,2	5,3

Среднегодовалые и медианные уровни заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) в период 2010–2019 гг. в Уральском федеральном округе в целом превышают общероссийские показатели. Самый высокий медианный уровень заболеваемости в исследуемый период выявлен в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) ($M 306,9 \pm 30,00/0000$), самый низкий – в Курганской области ($M 154,7 \pm 27,40/0000$).

В ЯНАО, Свердловской и Тюменской областях, ХМАО-Югре медианные показатели уровня первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) превышают общероссийские.

Проведено попарное сравнение показателей с использованием t-теста (табл. 3).

Как видно из таблиц 2 и 3, уровень первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) в целом в УрФО статистически значимо выше, чем в целом по РФ. Свердловская область значимо отличается от других субъектов, кроме ХМАО-Югры и ЯНАО. Первичная заболеваемость ВРВНК (ХЗВ) в Челябинской области не отличается от заболеваемости в Курганской области, а Тюменская область имела уровень заболеваемости, совпадавший с показателями в целом по РФ и УрФО (рис. 1).

Таблица 2
Показатели первичной заболеваемости взрослого населения ВРВНК

Субъекты РФ	Показатели первичной заболеваемости (на 100 000 взрослого населения)					
	2010	2019	динамика 2019 к 2010 (%)	СМУ	M±6	Kv
Российская Федерация	206,8	199,4	-3,6	202,1	201,5 ± 4,1	2,0
Уральский федеральный округ	249,8	241,0	-3,5	229,8	227,9 ± 9,1	4,0
Курганская область	133,5	193,0	44,6	157,8	154,7 ± 27,4	17,4
Свердловская область	330,9	289,3	-12,6	283,9	284,9 ± 23,0	8,1
Тюменская область	273,9	134,9	-50,7	214,9	223,4 ± 47,5	22,1
ХМАО-Югра	316,9	273,3	-13,8	287,8	279,5 ± 41,4	14,4
ЯНАО	261,5	342,8	31,1	299,7	306,9 ± 30,0	10,0
Челябинская область	156,1	208,5	33,6	160,1	155,8 ± 21,1	13,2

Таблица 3

Данные попарного статистического сравнения первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) в РФ, УФО и субъектов в составе УФО

	УрФО	Курганская обл.	Свердловская обл.	Тюменская обл.	ХМАО-Югра	ЯНАО	Челябинская обл.
РФ (p)	0,001	0,001	< 0,001	0,488	0,002	< 0,001	< 0,001
УрФО (p)		< 0,001	< 0,001	0,47	0,019	< 0,001	< 0,001
Курганская область (p)			< 0,001	0,006	< 0,001	< 0,001	0,497
Свердловская область (p)				0,003	0,896	0,367	< 0,001
Тюменская область (p)					0,017	0,001	0,01
ХМАО-Югра (p)						0,473	< 0,001
ЯНАО (p)							< 0,001

*p – критерий Стьюдента

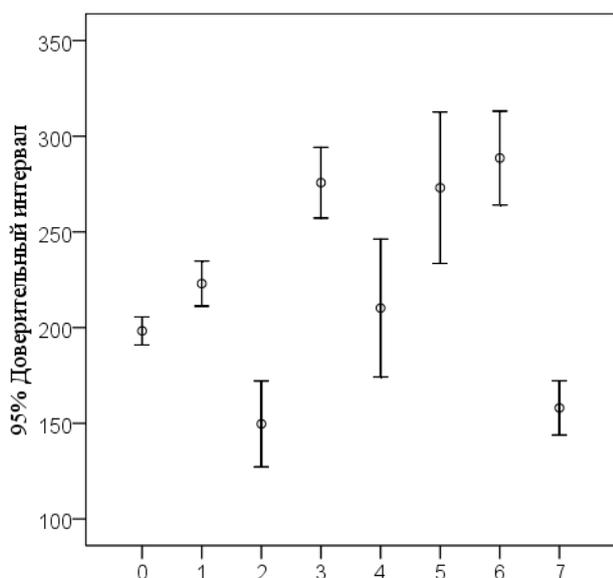


Рис. 1. Среднее многолетнее значение первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) на 100 тыс. населения

Примечание. По оси абсцисс коды регионов: 0 – РФ, 1 – УФО, 2 – Курганская область, 3 – Свердловская область, 4 – Тюменская область, 5 – ХМАО-Югра, 6 – ЯНАО, 7 – Челябинская область. По оси ординат: 95 % доверительный интервал для средней (за 2009–2020 гг.) заболеваемости на 100 тыс. населения

Изменения уровня первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) в 2019 г. по отношению к 2010 г. в целом по РФ и по УрФО фактически совпадают. Изменения уровня первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) в 2019 г. по отношению к 2010 г. в регионах УрФО носят разнонаправленный характер. В Курганской области этот показатель в 2019 г. вырос на 44,6 %, в Тюменской снизился на 50,7 %.

В Тюменской области отмечается выраженная вариабельность (30 % > Kv ≥ 20 %) показателей в период 2010–2019 гг. Показатели заболеваемости в Курганской области формально свидетельствуют о незначительных отклонениях вариант от среднего (Kv 17,4), но близки к оценке «выраженная вариабельность». Самые стабильные показатели выявлены в Свердловской области (Kv 8,1).

Медианные показатели первичной заболеваемости взрослого населения ВРВНК (ХЗВ) в целом по РФ, в целом по УрФО и субъектам РФ в составе УрФО представлены в период 2010–2019 гг. по отношению к 2020 г. (табл. 4).

В целом по РФ и УрФО, а также в большинстве регионов округа уровень первичной заболеваемости взрослого населения ВРВНК (ХЗВ) в 2020 г.

Таблица 4

Первичная заболеваемость ВРВНК (ХЗВ)

Субъекты РФ	Первичная заболеваемость (на 100 000 взрослого населения)		
	М ± 6 (2010–2019)	М (2020)	динамика уровня 2020 г. к М (2010–2019) %
Российская Федерация	201,5 ± 4,1	164,6	-18,3
Уральский федеральный округ	227,9 ± 9,1	179,4	-21,3
Курганская область	154,7 ± 27,4	142,3	-8,0
Свердловская область	284,9 ± 23,0	235,5	-17,3
Тюменская область	223,4 ± 47,5	111,1	-50,3
ХМАО-Югра	279,5 ± 41,4	120,3	-57,0
ЯНАО	306,9 ± 30,0	230,9	-24,8
Челябинская область	155,8 ± 21,1	167,7	7,6

Таблица 5

Первичная заболеваемость флебитами и тромбофлебитами

Субъекты РФ	Первичная заболеваемость (на 100 000 взрослого населения)		
	М ± 6 (2010–2019)	М (2020)	Динамика уровня 2020 г. к М (2010–2019) %
Российская Федерация	64,85 ± 1,7	55,55	-14,4
Уральский федеральный округ	61,5 ± 2,1	54,55	-11,4
Курганская область	85,85 ± 10,5	67,5	-21,4
Свердловская область	70,15 ± 5,3	70,4	0,4
Тюменская область	39,65 ± 3,1	24,8	-37,3
ХМАО-Югра	64,7 ± 10,2	40,9	-36,8
ЯНАО	81,4 ± 9,7	85,9	5,5
Челябинская область	57,75 ± 5,3	45,9	-11,3

снизился по отношению к медианному уровню 2010–2019 гг. Только в Челябинской области отмечается рост на 7,6 %.

Наибольшее падение показателя зарегистрировано в Тюменской области – 50,3 % и в ХМАО-Югре – 57 %; наименьшее в Курганской области – 8 %; среднее снижение демонстрирует Свердловская область – 17,3 % и ЯНАО – 24 %.

Такая же тенденция зарегистрирована при анализе статистики осложненных форм ВРВНК и венозных тромбозов в РФ, УрФО и субъектах в составе УрФО в 2010–2019 и 2020 г. (табл. 5).

В целом первичная заболеваемость по этому профилю снизилась во всех субъектах, кроме

Свердловской области и ЯНАО. Наибольшее снижение показателя выявлено в Тюменской области и ХМАО-Югре.

Для выяснения трендов изменения уровня первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) взрослого населения Свердловской области проведено сравнение официальных статистических данных со статистикой частного медицинского флебологического центра, работающего в городах области (рис. 2 и 3).

По официальным статистическим данным [11–16] в УрФО и Свердловской области отмечается неравномерное, но неуклонное снижение абсолютных показателей первичной забо-



Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) взрослого населения УрФО и Свердловской области

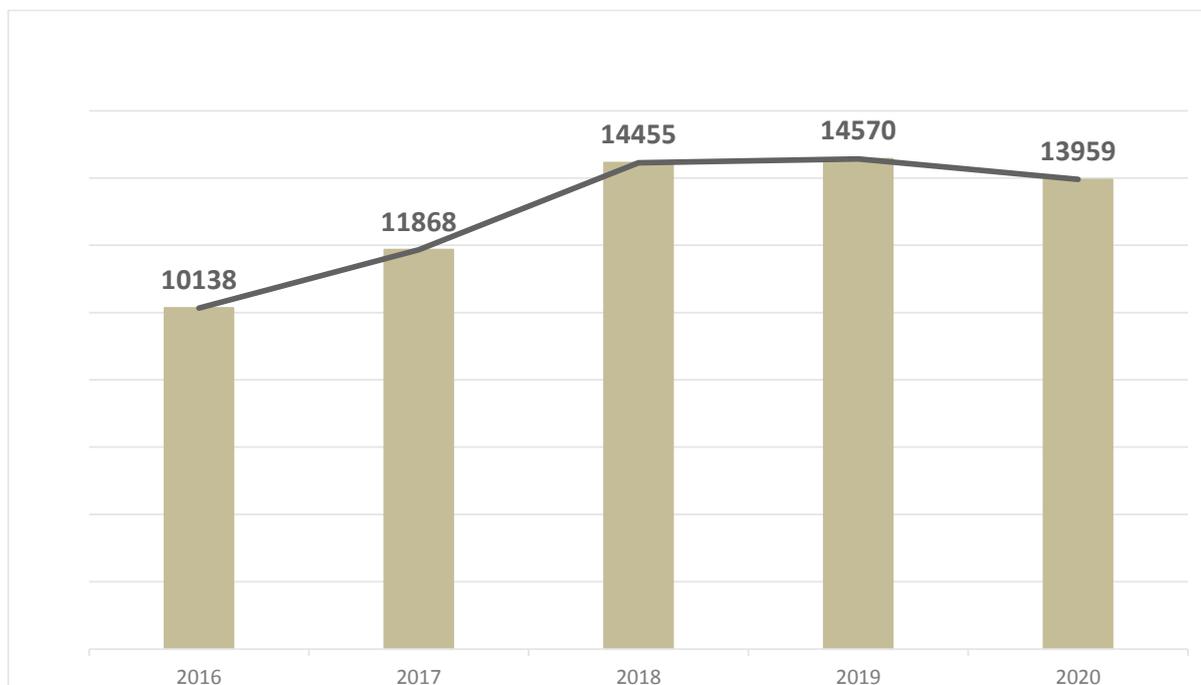


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) населения Свердловской области (данные частного флебологического центра, 2016–2020 гг.)

леваемости с 2010 по 2019 г.: в УрФО – с 24 779 до 21 317 случаев; в Свердловской области – с 11 925 до 9774. Особенно резкий спад отмечается в 2020 г.: в УрФО – до 17 153 случаев, в Свердловской области – до 7940. При этом количество впервые обратившихся в частный медицинский центр увеличивается, возрастая за пять лет практически в 1,5 раза.

В 2016 г. зарегистрировано впервые обратившихся в частный центр 10 138 пациентов с ВРВНК (ХЗВ), а в 2019-м – уже 14 570. В 2020 г. имеется статистически незначимое снижение до 13 959.

При расчете, учитывающем медианные многолетние показатели официальной статистики по первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) и динамику населения Свердловской области, оказалось, что ВРВНК (ХЗВ) регистрируется у 0,28 % населения. После суммации показателей официальной статистики и данных частного флебологического центра поражение населения составило 0,70 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на то, что в период с 2010 по 2019 г. имеется высокая вариабельность показателей первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) у взрослого населения в зависимости от региона УрФО. Причины неоднородности показателей требуют дополнительного изучения, поскольку их разброс слишком широк – от (+)44,6 % в Курганской области до (-)50,7 % в Тюменской области.

Известно, что статистика первичной заболеваемости характеризует как состояние здоровья, так и в какой-то степени доступность и качество медицинской помощи. Чем выше доступность медицинской помощи, квалификация медицинского персонала и уровень оснащения диагностическим оборудованием, тем большее число заболеваний диагностируется у пациентов, обратившихся в лечебно-профилактическое учреждение. Показатели заболеваемости – это один из критериев оценки качества работы медицинских учреждений [18].

Рассогласованная статистика и выявленные региональные различия свидетельствует, с одной стороны, о высокой актуальности внедрения единых методических документов, регламентирующих профилактику, диагностику, лечение, реабилитацию, наблюдение и учет пациентов с ХЗВ. Это является важной задачей российских профессиональных флебологических ассоциаций. С другой стороны, имеют значение вопросы достоверности и контроля предоставляемой отчетной документации. А это уже проблема, которую решают организаторы здравоохранения.

После выполненного авторами статистического исследования выявлены следующие тенденции. Одним из трендов было достаточно резкое снижение уровня первичной заболеваемости взрослого населения ВРВНК (ХЗВ) в 2020 г. по отношению к медианному уровню 2010–2019 гг. в целом по РФ и УрФО, а также в большинстве регионов округа. Данный факт связан, скорее всего, с пандемией COVID-19 и вынужденным сворачиванием приема

плановых амбулаторных хирургических пациентов. Эту тенденцию подчеркивают ряд авторов в отношении пациентов других профилей [19, 20]. Второй тренд, выявленный при анализе статистики заболеваемости Свердловской области, заключается в постепенном уменьшении по годам уровня первичной заболеваемости, зарегистрированной в государственных медицинских учреждениях. При этом по данным частной организации в эти же годы количество первичных обращений за флебологической помощью возрастает. Такие тенденции регистрируют и другие отечественные исследователи, так как для российской системы здравоохранения характерно наличие альтернатив бесплатному получению медицинской помощи.

Развитие платной медицины и рост числа частных медицинских организаций стали ответом на снижение доступности и качества бесплатной медицинской помощи, оказываемой в государственных лечебно-профилактических учреждениях [21]. Определенным позитивным моментом этой тенденции является приближение специализированной помощи населению региона и повышение качества медицинского обслуживания. Однако, как показывают исследования, в условиях уменьшения доходов населения одна треть обратившихся в частные клиники хотели бы получать медицинскую помощь при улучшении ее доступности в государственном секторе по ОМС в рамках программы государственных гарантий [21].

Выявленные нами эпидемиологические данные по первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) у взрослого населения УрФО и его субъектов являются далеко не полными. На это указывает статистика частного специализированного амбулаторного флебологического центра, которая фактически удваивает цифры заболеваемости. Следовательно, для получения истинных данных по заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) необходимо планировать продольное многоцентровое исследование, которое должно включать анкетирование населения и активный его осмотр клиническими ординаторами, врачами общей медицинской практики либо врачами поликлиник.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень первичной заболеваемости ВРВНК (ХЗВ) является одним из значимых составляющих в интегральной оценке здоровья взрослого населения нашей страны. Статистические данные и анализ ситуации в субъектах УрФО свидетельствуют о том, что первичная заболеваемость населения УрФО ВРВНК (ХЗВ) в целом статистически значимо выше, чем в среднем по России; а также о существенных региональных различиях уровня первичной заболеваемости взрослого населения, что требует проведения углубленного изучения причин таких результатов.

Выявленные тенденции в динамике первичной заболеваемости населения ВРВНК (ХЗВ), безусловно, требуют определенного учета при принятии управленческих решений в сфере регионального здравоохранения, в частности при планировании

нормативов объемов хирургической помощи. Признавая важную роль частных учреждений здравоохранения, которые реально приближают специализированную флебологическую помощь к населению, необходимо учесть, что нормативы финансового обеспечения территориальных программ госгарантий бесплатного обслуживания в этом сегменте помощи населению должны быть хотя бы удвоены.

При изучении эпидемиологии ВРВНК (ХЗВ) для получения объективной картины необходимо обратить внимание не только на первичную заболе-

ваемость, но и на другие статистические показатели (в т. ч. общую заболеваемость). Целесообразно учитывать данные и государственных лечебных учреждений, и частных центров, а также планировать специально подготовленные многоцентровые исследования.

Для повышения достоверности данных о популяционной заболеваемости населения России целесообразно включение в систему федерального статистического наблюдения всех субъектов, осуществляющих медицинскую деятельность.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rabe E., Berboth G., Pannier F. Epidemiology of chronic venous diseases. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2016; 166 (9–10) : 260–263. URL : <https://doi.org/10.1007/s10354-016-0465-y>.
2. Robertson L., Evans C., Fowkes F. Epidemiology of chronic venous disease *The Journal of Venous Disease*. 2008; 23 (3) : 103–111. URL : <https://doi.org/10.1258/phleb.2007.007061>.
3. Rabe E., Régnier C., Goron F., Salmat G., Pannier F. The prevalence, disease characteristics and treatment of chronic venous disease: an international web-based survey. *Journal of Comparative Effectiveness Research* . 2020; 9 (17) : 1205–1218. URL : <https://doi.org/10.2217/ceer-2020-0158>.
4. Rabe E., Guex J. J., Puskas A., Scuderi A., Quesada F. F. and VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *International Angiology*. 2012; 31 (2) : 105–115.
5. Salim S., Machin M., Patterson B., Onida S., Davies A. H. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease. A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis. *Annals of Surgery*. 2021; 274 (6) : 971–976. URL : <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004631>.
6. Zolotukhin I. A., Seliverstov E. I., Shevtsov Y. N., Avakiants I. P., Nikishkov A. S., Tatarintsev A. M., Kirienko A. I. Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017; 54 (6) : 752–758. URL : <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.08.033>.
7. Мазайшвили К. В., Чен В. И. Распространенность хронических заболеваний вен нижних конечностей в Петропавловске-Камчатском. *Флебология*. 2008; 4 (2) : 52–59.
8. Савина А. А., Фейгинова С. И. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007–2019 гг. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021; 67 (2) : 1. URL : <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1243/30/lang.ru/>. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-2-1>.
9. Покровский А. В., Сапелькин С. В. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей – современные проблемы диагностики, классификации, лечения. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2003; 9 (1) : 53–60.
10. Beebe-Dimmer J. L., Pfeifer J. R., Engle J. S., Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of Epidemiology*. 2005; 15 (3) : 175–184. URL : <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.05.015>.
11. Александрова Г. А., Поликарпов А. В., Голубев Н. А. [и др.]. Заболеваемость взрослого населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть III. М. : Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2016. 159 с.
12. Александрова Г. А., Поликарпов А. В., Голубев Н. А. [и др.]. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть IV. М. : Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2016. 159 с.
13. Поликарпов А. В., Александрова Г. А., Голубев Н. А. [и др.]. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть III. М. : Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2018. 160 с.
14. Поликарпов А. В., Александрова Г. А., Голубев Н. А. [и др.]. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2018 году. Статистические материалы. Часть IV. М. : Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2019. 160 с.
15. Александрова Г. А., Голубев Н. А., Тюрина Е. М. [и др.]. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть III. М. : Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2020. 160 с.
16. Александрова Г. А., Голубев Н. А., Тюрина Е. М. [и др.]. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2019 году. Статистические материалы. Часть IV. М. : Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2020. 160 с.
17. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2021 года [электронный ресурс]. URL : <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284> (дата обращения: 01.02.2022)

18. Медик В. А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М. : Медицина, 2003, 512 с.
19. Бударин С. С., Ватолин Д. О., Эльюек Ю. В. Кросстрановой анализ моделей финансирования медицинских организаций в период пандемии COVID-19 // Вестник МГИМО университета. 2020; 13 (5) : 252–274. URL : <https://doi.org/10.24833/2071-8160-2020-5-74-252-274>.
20. Мишланов В. Ю., Шубин И. В., Рощин Д. О., Плутницкий А. Н. Вопросы оказания медицинской помощи больным пульмонологического профиля: до и после эпидемии COVID-19 в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2020; (4) : 76–81. URL : <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2020-4-76-81>
21. Грот А. В., Сажина С. В., Шишкин С. В. Обращаемость за медицинской помощью в государственный и частный секторы здравоохранения (по данным социологических исследований) // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. (63); 5. URL : <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-63-5-1>.

Сведения об авторах:

Е. П. Бурлева – доктор медицинских наук, профессор
А. С. Шастин – кандидат медицинских наук
А. В. Пешков – кандидат медицинских наук
С. А. Тюрин – кандидат медицинских наук
С. И. Солодушкин – доцент кафедры вычислительной математики и компьютерных наук

Information about authors:

Elena P. Burleva – Doctor of Medicine, Professor
Aleksandr S. Shastin – MD
Andrej V. Peshkov – MD
Sergej A. Tyurin – MD
Svyatoslav I. Solodushkin – Associate Professor,
Department of Computational Mathematics and
Computer Science

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 02.02.2022; одобрена после рецензирования 21.02.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 02.02.2022; approved after reviewing 21.02.2022; accepted for publication 03.06.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 3. С. 75-81.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 3. P. 75-81

Научная статья
УДК: 616.12-008.331.1-084-08
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-75-81

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПРОГНОЗЫ БОЛЕЗНЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ ПОВЫШЕННЫМ КРОВЯНЫМ ДАВЛЕНИЕМ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Александр Егорович Манойлов

ФГБУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, Россия
a.e.manoylov@mail.ru

Аннотация

Введение. Оценка распространенности болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением (БХПАД), и исследование их осложнений позволяют судить об эффективности антигипертензивной терапии, основных направлений медицинской помощи пациентам с БХПАД, а также наметить пути профилактики данных заболеваний. **Цель работы** – исследование первичной и общей заболеваемости БХПАД, эссенциальной гипертензией (ЭГ) и гипертонической болезнью сердца (ГБС) в Челябинской области и в целом в Российской Федерации, а также прогнозирование развития этих заболеваний на ближайшую перспективу. **Материалы и методы.** Проведен анализ официальных статистических материалов о заболеваемости населения России. **Результаты и обсуждение.** Выявлен подъем первичной заболеваемости БХПАД. Прогнозирование на будущее свидетельствует о сохранении имеющихся тенденций роста заболеваемости БХПАД. При этом первичная заболеваемость БХПАД к 2025 г. достигнет уровня 1822,5 случая на 100 000 взрослого населения, а общая заболеваемость может составить 23 328,3 случая на 100 000 взрослых жителей области. Обнаружена более медленная негативная динамика показателей заболеваемости ЭГ на фоне роста заболеваемости БХПАД в Челябинской области. Вычислены достоверные данные повышения первичной и общей заболеваемости ГБС. Прогнозный расчет заболеваемости ГБС у взрослого населения Челябинской области до 2025 г. также указывает на неблагоприятные тенденции ее роста. **Заключение.** Прогнозируемый в Челябинской области подъем регистрации случаев БХПАД, ЭГ и ГБС отражает взаимосвязь между этими показателями заболеваемости и необходимость учета всех трех показателей.

Ключевые слова: первичная заболеваемость, общая заболеваемость, болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением.

Для цитирования: Манойлов, А. Е. Неблагоприятные прогнозы болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением в современных условиях // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 75-81. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-75-81>

@ Манойлов А. Е.
@ Manoilov A. E.

UNFAVORABLE PROGNOSIS OF DISEASES CHARACTERIZED BY HIGH BLOOD PRESSURE IN MODERN CONDITIONS

Alexander E. Manoilov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
a.e.manoilov@mail.ru**Abstract**

Introduction. Estimation of prevalence of hypertension diseases (BHPA) and investigation of their complications allows to judge the effectiveness of antihypertensive therapy, the main directions of medical care for patients with BHPA, as well as to identify ways to prevent these diseases. **The aim of the work** is the study of primary and general morbidity of BHPA, essential hypertension (EH) and hypertensive heart disease (HHD) in the Chelyabinsk region and in the whole Russian Federation as well as the prognosis of the disease development for the nearest perspective. **Materials and Methods.** The analysis of official statistical data on the morbidity of the Russian population was carried out. **Results and Discussion.** A rise in the primary morbidity of BHPA has been detected. Forecast for the future indicates that the current trends of BHPA morbidity growth are preserved. At the same time the primary incidence of BHPA will reach 1,822.5 cases per 100,000 adults by 2025, and the total incidence could be 23,328.3 cases per 100,000 adults in the region. A slower negative dynamics of EG morbidity rates against the background of BHPA morbidity growth in the Chelyabinsk Oblast has been detected. Reliable data on the increase in the primary and total incidence of GBS were calculated. The prognostic calculation of GBS morbidity in the adult population of the Chelyabinsk Oblast up to 2025 also shows unfavorable growth trends. **Conclusion.** The predicted increase in the incidence of BHPA, EG and GBS in the Chelyabinsk Oblast reflects the relationship between these morbidity indicators and the need to consider all three indicators.

Key words: primary and general morbidity, hypertensive diseases.

For citation:

Manoilov A. E. Unfavorable prognosis of diseases characterized by high blood pressure in modern conditions. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 75-81. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-75-81>

ВВЕДЕНИЕ

Среди причин заболеваемости, инвалидности и смертности населения в России лидируют сердечно-сосудистые заболевания [1]. Ключевое значение имеют БХПАД, ишемические болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ) [2]. Рост показателей заболеваемости БХПАД отмечается не только в России, но и в других странах [3, 4]. Оценка распространенности болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением (БХПАД), и исследование их осложнений позволяют судить об эффективности антигипертензивной терапии (АГТ), основных направлений медицинской помощи пациентам с БХПАД, а также наметить пути профилактики данных заболеваний. Основными нозологическими формами БХПАД согласно МКБ-10 являются ЭГ и ГБС. ЭГ – неосложненная форма гипертонии, то есть заболевание без поражения органов мишеней (ПОМ), вызванных высоким артериальным давлением (АД). Ввиду неудовлетворительной АГТ в РФ высока вероятность появления избыточного числа осложнений, связанных с неконтролируемым АД, в особенности ГБС [5, 6]. В медицинской практике кодификация ГБС производится с выделением двух форм ГБС: ГБС без сердечной недостаточности (I11.9) и ГБС с сердечной недостаточностью (I11.0) [7]. В отчетных статистических формах РФ две разновидности ГБС стали самостоятельно

регистрировать с 2008 г. Комплексный сравнительный анализ первичной и общей заболеваемости БХПАД, ЭГ и осложнения ГБС за последние десятилетия не проводился.

Цель исследования – провести комплексный сравнительный анализ первичной и общей заболеваемости БХПАД, ЭГ и ГБС в Челябинской области и РФ в целом и прогнозирование их уровня на ближайшую перспективу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на генеральной совокупности населения, проживающего в регионе Челябинская область. Необходимая информация получена из официальных статистических материалов о заболеваемости населения России за 2001–2020 гг. Рассчитывались средние и относительные величины и их ошибки репрезентативности. С помощью непараметрического критерия итераций (повторений) выяснялось наличие или отсутствие тенденции оценки уровней динамических рядов. Для выяснения статистически значимых различий в динамике был применен расчет непараметрического критерия Вилкоксона – Уайта. Коэффициент корреляции вычислялся методом квадратов (Пирсона) [8]. Прогнозирование осуществлялось по линии тренда с использованием программы Microsoft Office 10. Размещение в таблицы и обобщение первичной информации,

а также все вычисления проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе изучения первичной заболеваемости БХПАД было выявлено, что данный индикатор в Челябинской области и в целом по РФ за 2001–2020 гг. практически неуклонно рос (табл. 1). В результате исследования показано, что масштаб первичной заболеваемости БХПАД в регионе достоверно возрос ($p < 0,05$) с 212,5 события на 100 тыс. взрослого населения в 2001 г. до 1299,9 случаев в 2020 г., а темп увеличения стал 611,7 %.

Сходный тренд уровня первичной заболеваемости БХПАД отмечен и в стране в целом, где заболеваемость увеличивалась с 601,1 случая на 100 тыс. взрослого населения в 2001 г. до 932,2 в 2020 г., скорость прироста – 155,0 %. Однако статистической достоверности между средним уровнем первичной заболеваемости БХПАД в Челябинской области ($608,3 \pm 76,6$ случая) и в целом по РФ ($826,1 \pm 46,6$ случая) не выявлено.

Аналогичные сдвиги, только на более высоком уровне, наблюдаются и для общей заболеваемости БХПАД. Так, в Челябинской области отмечается ее статистически значимый подъем ($p < 0,05$) от 2765,5 случая на 100 тыс. взрослого населения в 2001 г. до 14 290,2 случая в 2020 г., темп прироста – 516,7 %. В целом по РФ также регистрируется достоверный прирост ($p < 0,05$) суммарной заболеваемости БХПАД от 6723,3 случая на 100 тыс. взрослого населения в 2001 г. до 14 056,7 в 2020 г., но с меньшим темпом прогрессирования, – 209,1 %. При этом средние уровни общей заболеваемости в Челябинской области ($7416,6 \pm 820,6$ случая) и в целом по РФ ($9762,2 \pm 653,5$ случая) значимо не различаются.

До 2017 г. и общая и первичная заболеваемость БХПАД в Челябинской области была достоверно ниже, чем в целом по РФ ($p < 0,05$), но в период с 2017 по 2020 г. показатели общей и первичной заболеваемости в Челябинской области сблизились с показателями по РФ. В целом динамика и первичной, и общей заболеваемости в Челябинской области слабо коррелирует ($r = +0,3 \pm 0,009$ и $r = +0,31 \pm 0,009$ соответственно) с показателями по РФ.

Большой научный и практический интерес представляет научно обоснованное предсказание динамики заболеваемости населения Челябинской области БХПАД на ближайшие пять лет. Прогностическая оценка заболеваемости БХПАД (рис. 1) до 2025 г. указывает на сохранение в будущем выявленных трендов. Так, первичная заболеваемость БХПАД к 2025 г. возрастет до 1822,5 случая на 100 тыс. взрослого населения, а общая заболеваемость

Таблица 1

Характеристика заболеваемости населения РФ и Челябинской области болезнями, характеризующиеся повышенным артериальным давлением за 2001–2020 гг. (на 100 000 взрослого населения)

Годы	Общая заболеваемость		Первичная заболеваемость	
	Область	Россия	Область	Россия
2001	2765,5	6723,3	212,5	601,1
2002	2775,7	6998,8	226,4	607,2
2003	3136,5	6101,3	255,2	609,2
2004	3211,1	6201,2	332,5	612,5
2005	3677,6	6280,6	382,6	663,2
2006	4462,2	7107,5	586,3	860,2
2007	4956,1	7133,1	416,5	696,8
2008	5670,5	8026,6	500,8	689,7
2009	7006,8	9871,3	493,0	778,9
2010	10126,3	7211,1	457,1	735,5
2011	7400,1	10294,7	420,5	714,8
2012	7466,2	10456,0	412,4	710,5
2013	7486,6	10718,8	416,5	750,0
2014	8018,5	11280,8	591,7	846,5
2015	8610,2	11816,4	782,1	1105,7
2016	9711,3	12358,4	965,1	1182,4
2017	10894,0	12949,3	1152,2	1201,3
2018	12644,4	13810,0	1152,2	1047,9
2019	14022,4	14647,1	1111,2	1176,7
2020	14290,2	14056,7	1299,9	932,2
M±m	7416,6 ± 820,6	9762,2 ± 653,5	608,3 ± 76,6	826,1 ± 46,6

может достигнуть уровня 23 328,3 случая на 100 000 взрослых жителей.

Ведущими нозологическими формами БХПАД согласно МКБ-10 являются ЭГ и ГБС. Поскольку государственная статистика, содержащая сведения о заболеваемости населения только с 2008 г., стала учитывать эти две формы БХПАД, анализ показателей общей и первичной заболеваемости ЭГ населения Челябинской области и РФ в целом проведен именно с 2008 г.

В целом за период с 2008 по 2020 г. уровень первичной заболеваемости ЭГ в Челябинской области достоверно ($p < 0,05$) рос. Низкий показатель 2020 г., обусловленный эпидемией COVID-19, привел к искажению общей динамики первичной заболеваемости ЭГ (табл. 2). Если исключить данный нетипичный год, то следует принять за основу подъем первичной заболеваемости ЭГ в Челябинской области. В то же время в целом по РФ первичная заболеваемость ЭГ достоверно упала ($p < 0,05$) с 281,1 случая на 100 000 взрослого населения в 2008 г. до 171,3 случая в 2020-м, темп спада составил 39,1 %. В результате различия динамики средние уровни первичной заболеваемости ЭГ в Челябинской области ($212,5 \pm 8,0$ случая) и в РФ ($239,5 \pm 9,1$ случая) достоверно не отличаются.

Сравнительный анализ общей заболеваемости ЭГ в Челябинской области и РФ в целом выявил тот же ход развития событий, что и у первичной заболеваемости, только на более высоком уровне. Так,

если в целом по РФ отмечается достоверное ($p < 0,05$) уменьшение общей заболеваемости ЭГ с 2555,2 случая на 100 000 взрослого населения в 2008 г. до 2016,1 случая в 2020 г. с темпом падения 21,1 %, то в Челябинской области аналогичный процесс снижения общей заболеваемости ЭГ прекратился в 2017 г. и дальше начался рост данного показателя. В результате за весь период наблюдения общая заболеваемость ЭГ в Челябинской области выросла на 3,4 %. Но даже несмотря на рост уровня общей заболеваемости ЭГ ее средний уровень ($1798,4 \pm 28,5$ случая) значительно меньше, чем в РФ ($2215,8 \pm 44,8$ случая) ($p < 0,05$).

Динамика общей заболеваемости ЭГ в Челябинской области слабо коррелирует ($r = +0,3 \pm 0,009$) с показателями по РФ. В то же время коэффициент корреляции между показателями первичной заболеваемостью БХПАД и ЭГ сильный прямой ($r = +0,99 \pm 0,009$).

Прогноз первичной заболеваемости ЭГ (рис. 2) у взрослого населения Челябинской области показывает некоторое изменение в будущем существующих трендов.

Так, к 2025 г. первичная заболеваемость установится на уровне 238 случаев на 100 000 взрослых жителей региона, а общая заболеваемость – на уровне 1837,3 случая на 100 000 взрослого населения.

На следующем этапе работы подвергнута анализу первичная и общая заболеваемость ГБС (табл. 3). В результате выполненных расчетов продемонстрировано, что уровень первичной заболеваемости ГБС по региону имеет выраженный достоверный ($p < 0,05$) тренд к последовательному росту от 250,2 случая на 100 тыс. взрослого населения в 2008 г. до 1085,1 в 2020 г., темп прироста составил 433,7 %. Максимальный уровень первич-

Таблица 2
Характеристика заболеваемости населения РФ и Челябинской области эссенциальной гипертензией за 2008–2020 гг. (на 100 000 взрослых жителей)

Годы	Общая заболеваемость		Первичная заболеваемость	
	Область	Россия	Область	Россия
2008	1890,1	2555,2	217,4	281,1
2009	1897,6	2544,4	219,4	273,3
2010	1774,2	2288,8	191,2	242,9
2011	1798,4	2185,3	183,3	223,4
2012	1758,9	2120,8	183,4	218,8
2013	1715,9	2094,8	166,9	220,5
2014	1655,4	2113,7	216,5	228,6
2015	1708,6	2165,1	277,6	267,4
2016	1691,7	2148,6	213,5	276,3
2017	1723,3	2186,2	236,0	273,7
2018	1848,4	2194,2	226,2	216,1
2019	1962,3	2191,9	233,8	220,2
2020	1955,0	2016,1	197,8	171,3
M±m	1798,4 ± 28,5	2215,8 ± 44,8	212,5 ± 8,0	239,5 ± 9,1

ной заболеваемости ГБС зафиксирован в 2020 г.: 1085,1 случая на 100 тыс. взрослого населения. Темп подъема первичной заболеваемости ГБС в РФ в целом был меньше, чем в Челябинской области, – 163,3 %, но этого оказалось достаточно для статистически ($p < 0,05$) значимого увеличения первичной заболеваемости в РФ за 2008–2020 гг.

Несмотря на разные темпы роста, средние уровни первичной заболеваемости ГБС в Челябинской области ($503,7 \pm 86,1$ случая) и в целом по РФ ($638,1 \pm 52,6$ случая) достоверно не различаются.

Сравнительный анализ общей заболеваемости ГБС в Челябинской области и РФ в целом также

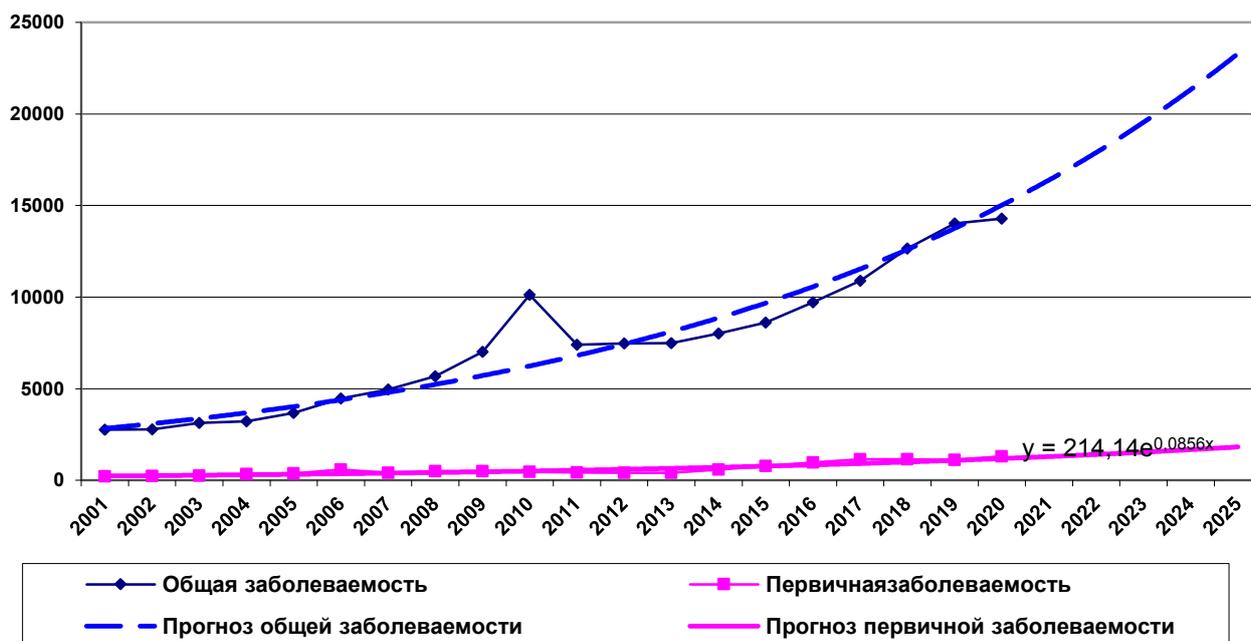


Рис. 1. Прогноз заболеваемости населения Челябинской области БХПАД до 2025 г. (на 100 тыс. взрослого населения)

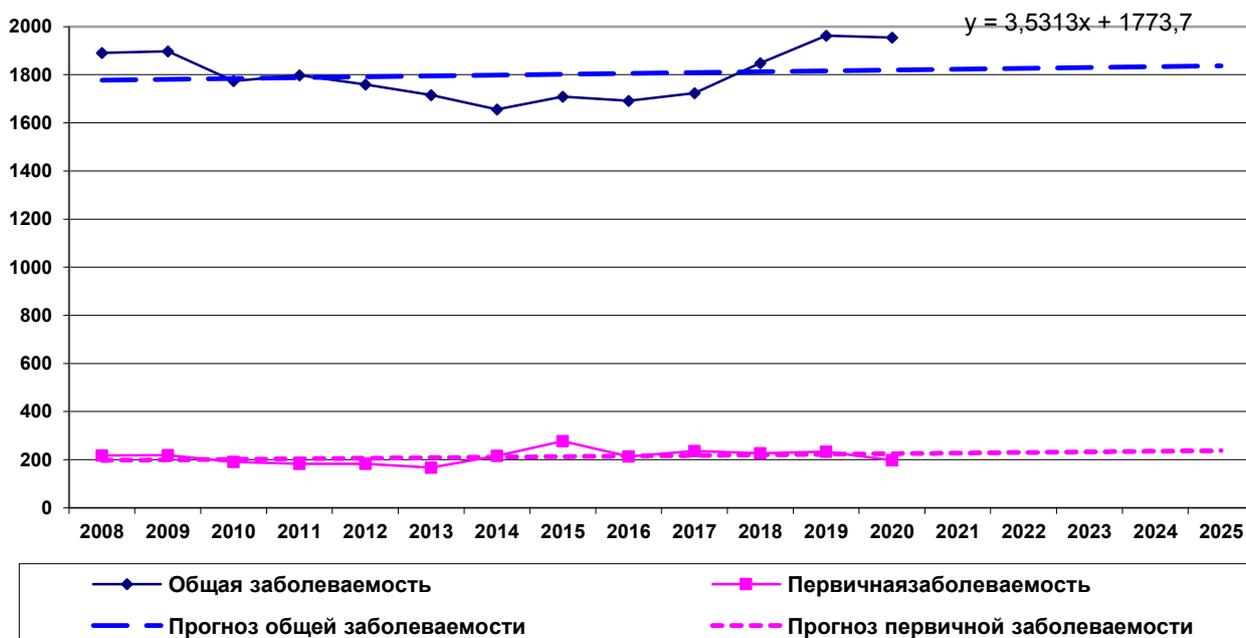


Рис. 2. Прогноз заболеваемости населения Челябинской области эссенциальной гипертензией до 2025 г. (на 100 000 взрослого населения)

Таблица 3

Характеристика заболеваемости населения РФ и Челябинской области гипертонической болезнью сердца за 2008–2020 гг. (на 100 000 взрослого населения)

Годы	Общая заболеваемость		Первичная заболеваемость	
	Область	Россия	Область	Россия
2008	4733,3	6544,2	250,2	450,5
2009	4848,3	6832,8	256,6	459,9
2010	5207,8	7361,8	248,5	454,9
2011	5369,3	7676,5	224,9	454,2
2012	5502,3	7907,5	216,3	455,3
2013	5591,3	8200,6	233,8	487,9
2014	6167,6	8716,5	347,3	572,3
2015	6680,1	9195,6	488,8	786,6
2016	7657,1	9705,6	679,9	842,1
2017	8817,3	10297,6	850,7	877,3
2018	10447,5	11129,0	805,3	790,7
2019	11711,9	12023,9	860,4	926,6
2020	12015,9	11639,5	1085,1	737,2
M ±m	7288,4 ± 727,5	9017,8 ± 506,0	503,7 ± 86,1	638,1 ± 52,6

отразил ее негативную динамику за период с 2008 по 2020 г. Отмечен достоверный ($p < 0,05$) подъем общей заболеваемости ГБС как в Челябинской области – от 4733,3 случая на 100 000 взрослых лиц в 2008 г. до 12 015,9 случая ГБС в 2020 г., так и в РФ – от 6544,2 случая на 100 000 взрослых жителей в 2008 г. до 11 639,5 случая в 2020 г. Но скорость увеличения общей заболеваемости ГБС в Челябинской области была выше (253,9 %), чем в РФ (177,9 %). Несмотря на разные темпы роста, средние уровни общей заболеваемости ГБС в Челябинской области (7288,4 ± 727,5 случая) и в целом по РФ (9017,8 ± 506,0 случая) значимо не различаются.

Уровень общей и первичной заболеваемости ГБС в целом по Челябинской области слабо коррелирует ($r = +0,3 \pm 0,009$ и $r = +0,29 \pm 0,009$ соответственно) с динамикой заболеваемости ГБС в целом по стране.

Прогнозирование заболеваемости (рис. 3) ГБС у взрослого населения Челябинской области до 2025 г. указывает на сохранение в ближайшей перспективе обнаруженных трендов. Так, для первичной заболеваемости ГБС в будущем предвидится взлет, который в 2025 г. может достигнуть показателя 254,4 случая на 100 000 взрослых лиц, а для общей заболеваемости также вероятно существенное увеличение распространенности этой нозологической формы в 2025 г. до 17 212,1 случая на 100 000 населения.



Рис. 3. Прогноз заболеваемости населения Челябинской области гипертонической болезнью сердца до 2025 г. (на 100 000 взрослых лиц)

ОБСУЖДЕНИЕ

Подъем первичной заболеваемости БХПАД в РФ в целом, и в Челябинской области в частности, является неизбежным вследствие возрастающей диагностики БХПАД на начальных этапах реализации национальных и региональных программ. Положительную роль сыграла и диспансеризация взрослого населения региона, главной целью которой, в особенности с 2013 г., явилась ранняя диагностика хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска. Прогностическая оценка заболеваемости БХПАД демонстрирует сохранение в будущем имеющихся тенденций. Так, первичная заболеваемость БХПАД к 2025 г. возрастет до 1 822,5 случая на 100 тыс. взрослого населения, а общая заболеваемость может достигнуть уровня 23 328,3 случая на 100 000 взрослых жителей региона. Медленную негативную динамику показателей заболеваемости ЭГ на фоне роста заболеваемости БХПАД в Челябинской области можно объяснить тем, что у лиц с ЭГ чаще всего относительно невысокие цифры кровяного давления. Данные больные – относительно молодого возраста, их самочувствие в этом не страдает, и они значительно реже обращаются за медицинской помощью, реже попадают на медицинский прием, с неохотой идут на профилактические осмотры, склонны игнорировать диспансеризацию. Все вместе взятое, скорее всего, будет тормозить регистрацию новых случаев ЭГ в амбулаторно-поликлинической сети Челябинской области. Более неблагоприятная ситуация с диагностикой ЭГ возможна в целом для РФ, где отмечается значимое падение темпов регистрации первичной и общей заболеваемости этой нозологии. Все в общей сложности отражает необходимость приложения новых усилий здравоохранения, направленных на выявление ЭГ, например, обязательное измерение АД во время любого визита в медицинское учреждение, в аптеку. Полученные данные

роста первичной и общей заболеваемости ГБС могут отражать несколько важных происходящих событий в отечественной медицинской практике. Во-первых, благодаря доступности эхокардиографии наблюдается увеличение шансов диагностики ГБС; во-вторых, растет продолжительность жизни пациентов, что повышает вероятность развития и диагностики ГБС как осложнения ЭГ; в третьих, частое формирование ГБС, в том числе ГБС с сердечной недостаточностью, может свидетельствовать о неудовлетворительном уровне терапии ЭГ в клинической практике [9, 10, 11, 12]. Аналогичные проблемы неудовлетворительной терапии АГ отмечены в зарубежной медицинской практике [13, 14]. Прогнозирование заболеваемости ГБС у взрослого населения Челябинской области (рис. 3) до 2025 г. указывает на сохранение в будущем выявления неблагоприятных тенденций роста кардиальных осложнений ЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозируемый в Челябинской области в будущем рост регистрации БХПАД, ЭГ и ее осложнения ГБС отражает связь между этими показателями заболеваемости. Неизбежно закономерное увеличение диагностики новых случаев ЭГ, в результате чего возникнут сложности с охватом лечением и без того огромной армии пациентов-гипертоников. Старение населения с пролонгацией, утяжелением ЭГ повысит вероятность формирования ее осложнения ГБС.

Поступательный рост абсолютного числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом гипертонии связан с совершенствованием диагностики, учета, а также подлинным ростом заболеваемости БХПАД и связанных с ними осложнений. Все вместе взятое диктует необходимость эпидемиологического мониторинга ситуации, изучения закономерностей развития заболеваемости ЭГ и ее осложнения ГБС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бойцов С. А., Деев А. Д., Шальнова С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический архив*. 2017; (1) : 5–13. [Bojcov S. A., Deev A. D., Shal'nova S. A. Smertnost' i faktory riska neinfekcionnyh zabolevanij v Rossii: osobennosti, dinamika, prognoz. *Terapevticheskij arhiv*. 2017; (1) : 5–13 (in Russian)].
2. Савина А. А., Фейгинова С. И. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007–2019 гг. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]* 2021; 67 (2) : 1. URL : <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1243/30/lang/ru/> DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1 [Savina A. A., Fejginova S. I. Dinamika zabolevaemosti boleznyami sistemy krovoobrashcheniya vzroslogo naseleniya Rossijskoj Federacii v 2007–2019 gg. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [setevoe izdanie]* 2021; 67 (2) : 1 (in Russian)].
3. Marczak L., Williams J., Loeffler M. Global Deaths Attributable to High Systolic Blood Pressure, 1990–2016. *JAMA*. 2018; 319 (21) : 2163. DOI: 10.1001/jama.2018.5119.
4. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; (1) : 5–10. [Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Demograficheskie tendencii v Rossijskoj Federacii: vklad boleznej sistemy krovoobrashcheniya. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012; (1) : 5–10 (in Russian)].
5. Robbins basic pathology / [edited by] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. – 10th ed. 2018.
6. Harrison's principles of internal medicine, McGraw-Hill Education / Medical; 20 edition (August 17, 2018).
7. ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting. Baltimore, MD: Centers for Medicare & Medicaid Services and National Center for Health Statistics; 2014. http://www.cdc.gov/nchs/data/icd/icd10cm_guidelines_2014.pdf. Accessed Jan. 30, 2014.
8. Мерков А. М. Методические проблемы выборочного исследования общей заболеваемости. М., 1962, 55 с. [Merkov A. M. Metodicheskie problemy vyborochnogo issledovaniya obshchej zabolevaemosti. М., 1962, 55 s. (in Russian)].
9. Шальнова С. А., Конради А. О., Баланова Ю. [и др.]. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; (4) : 53–60 [Shal'nova S. A., Konradi A. O., Balanova Yu. [i dr.]. Kakie faktory vliyayut na kontrol' arterial'noj gipertonii v Rossii. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2018; (4) : 53–60 (in Russian)].
10. Малюткина С. К., Маздорова Е. В., Шапкина М. Ю. [и др.]. Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции. *Кардиология*. 2020; (3) : 21–29. [Malyutina S. K., Mazdorova E. V., Shapkina M. Yu. [i dr.]. Profil' medikamentoznoj terapii u lic s arterial'noj gipertenziej starshe 50 let v gorodskoj rossijskoj populyacii. *Kardiologiya*. 2020; (3) : 21–29 (in Russian)].
11. Бадин Ю. В., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. [и др.]. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019; (1S) : 34–42. [Badin Yu. V., Fomin I. V., Belenkov Yu. N. [i dr.]. ЕРОНА-АГ 1998–2017 гг.: dinamika rasprostranennosti, informirovannosti ob arterial'noj gipertonii, ohvate terapije i effektivnogo kontrolya arterial'nogo davleniya v Evropejskoj chasti RF. *Kardiologiya*. 2019; (1S) : 34–42 (in Russian)].
12. Калинина А. М., Бойцов С. А., Кушунина Д. В. [и др.]. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (1) : 6–16 [Kalinina A. M., Bojcov S. A., Kushunina D. V. [i dr.]. Arterial'naya gipertenziya v real'noj praktike zdavoohraneniya: chto pokazyvayut rezul'taty dispanserizacii. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017; 23 (1) : 6–16 (in Russian)].
13. Kim S., Park J. J., Shin M. S. [et al.]. Apparent treatment-resistant hypertension among ambulatory hypertensive patients: a cross-sectional study from 13 general hospitals. *J. Korean J Intern Med*. 2021; 36 (4) : 888–897.
14. Nishigaki N., Shimasaki Y., Yoshida T. [et al.]. Physician and patient perspectives on hypertension management and factors associated with lifestyle modifications in Japan: results from an online survey. *Hypertens Res*. 2020 ; 43 (5) : 450–462.

Сведения об авторах:

А. Е. Манойлов – кандидат медицинских наук

Information about authors:

A. E. Manoilov – MD

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflicts of interests.** The author declares no conflicts of interests.**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.**Этическая экспертиза** не требуется.**Ethics approval** is not required.**Информированное согласие** не требуется.**Informed consent** is not required.

Статья поступила в редакцию 29.03.2022; одобрена после рецензирования 21.04.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 29.03.2022; approved after reviewing 21.04.2022; accepted for publication 03.06.2022.

ОЦЕНКА СТУДЕНТАМИ АУДИТОРНЫХ ЗАНЯТИЙ ПО ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БЕЗ КОНТАКТА С ПАЦИЕНТАМИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Артем Анатольевич Попов¹, Вячеслав Львович Думан²,
Владимир Александрович Миронов³, Анна Валерьевна Акимова⁴,
Диляра Феатовна Хусаинова⁵

¹⁻⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹ art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

² dumanvl@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5150-7480>

³ vamironov2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4579-3430>

⁴ anna_v_akimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9171-9277>

⁵ huseinova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4768-9952>

Аннотация

Введение. Работа посвящена оценке мнения студентов об использовании в условиях текущей образовательной практики методики деловой игры, модифицированной для проведения практического занятия по госпитальной терапии в очной форме в помещениях вуза вне клинической базы, что исключало возможность работы с реальными пациентами. **Материалы и методы.** В пилотном проекте на условиях добровольного согласия приняли участие 28 студентов шестого курса лечебно-профилактического факультета. Мнение студентов о предложенной форме занятий было оценено в анонимной анкете с использованием интернет-платформы Google Forms. В процессе занятия каждый студент последовательно выступал в роли пациента, врача, эксперта страховой компании при разборе клинической ситуации, сформированной на основании фонда оценочных средств и универсальной инструкции для стандартного пациента. Формы обратной связи позволили объективизировать оценки овладения необходимыми компетенциями и выявить основные проблемы в освоении навыков коммуникации, обследования, медицинской сортировки и принятия научно обоснованных клинических решений, обусловленные вынужденным переходом на дистанционный формат обучения, а также определить объем и перечень коррекционных мер, направленных на повышение качества подготовки выпускников медицинского университета. **Результаты и обсуждение.** Респонденты позитивно оценили предложенную форму проведения практического занятия в условиях недоступности контакта с пациентами. Однако отметили существенные трудности исполнения как роли стандартизированного пациента, так и врача или эксперта страховой компании. **Заключение.** Экстренная пилотная апробация модели проведения очных практических занятий, основанная на технологии «стандартизированного пациента» и деловой игре «пациент – врач – эксперт страховой компании» позволила обучающимся осознать основные проблемы в освоении навыков коммуникации, обследования, медицинской сортировки и принятия научно обоснованных клинических решений, обусловленные вынужденным переходом на дистанционный формат обучения. Полученные результаты позволят определить объем и перечень коррекционных мер, направленных на повышение качества подготовки выпускников медицинского университета.

Ключевые слова: аудиторные занятия, деловая игра, стандартизированный пациент, студенты-медики, коммуникация, компетенции, обратная связь.

Для цитирования: Попов, А. А. Оценка студентами аудиторных занятий по госпитальной терапии без контакта с пациентами в условиях пандемии COVID-19 / А. А. Попов, В. Л. Думан, В. А. Миронов, А. В. Акимова, Д. Ф. Хусаинова // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 82-87. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-82-87>

@ Попов А. А., Думан В. Л., Миронов В. А., Акимова А. В., Хусаинова Д. Ф.
@ Popov A. A., Duman V. L., Mironov V. A., Akimova A. V., Khusainova D. F.

STUDENT ASSESSMENT OF CLASSROOM-BASED NON-CONTACT HOSPITAL THERAPY IN A COVID-19 PANDEMIC

A. A. Popov¹, V. L. Duman², V. A. Mironov³, A. V. Akimova⁴, D. F. Khusainova⁵

¹⁻⁵ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

² dumanvl@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5150-7480>

³ vamironov2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4579-3430>

⁴ anna_v_akimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9171-9277>

⁵ husainovad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4768-9952>

Abstract

Introduction. The work is devoted to the estimation of students' opinion on the use in the conditions of the current educational practice of the business game technique modified for the practical training on hospital therapy in full-time form in the premises of the university outside the clinical base that excluded the opportunity to work with real patients. **Materials and Methods.** Twenty-eight 6-year students of the Faculty of Medicine and Prophylaxis participated in the pilot project on the terms of voluntary consent. The students' opinion about the proposed form of the class was evaluated in an anonymous questionnaire using the Internet platform Google Forms. In the course of the class, each student consistently acted in the role of a patient, a doctor, and an insurance company expert in parsing a clinical situation formed on the basis of the assessment fund and universal instructions for a standard patient. The feedback forms allowed to objectivize the estimations of the necessary competences mastering and to reveal the main problems in mastering of communication skills, examination, medical triage and making of evidence-based clinical decisions, conditioned by the forced transition to the distance learning format, as well as to define the volume and the list of the corrective measures aimed to increase the quality of medical university graduates training. **Results and Discussion.** Respondents positively evaluated the proposed form of practical training in the inaccessibility of patient contact. However, they noted significant difficulties in performing both the role of a standardized patient and that of a physician or insurance company expert. **Conclusion.** The urgent pilot testing of the model of full-time practical training based on the "standardized patient" technology and the business game "patient-doctor-expert of an insurance company" allowed the trainees to realize the main problems in mastering the skills of communication, examination, medical triage and making evidence-based clinical decisions caused by the forced transition to a distance learning format. The results obtained will allow us to determine the scope and list of corrective measures aimed at improving the quality of medical university graduates' training.

Key words: classroom training, business game, standardized patient, medical students, communication, competencies, feedback.

For citation:

Popov A. A., Duman V. L., Mironov V. A., Akimova A. V., Khusainova D. F. Student assessment of classroom-based non-contact hospital therapy in a COVID-19 pandemic. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 82-87. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-82-87>

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 оказала огромное влияние на все сферы жизнедеятельности общества и предъявила чрезвычайные требования к системе здравоохранения, повсеместно усугубив имевшиеся проблемы системы оказания медицинской помощи [1]. Среди прочих особо остро встали вопросы нехватки медицинских кадров и ресурсов [2]. В особом положении в связи с пандемией COVID-19 оказались медицинские университеты, которые, с одной стороны, лишились большинства клинических баз, экстренно перепрофилированных в инфекционные госпитали, а с другой, были вынуждены рекрутировать значительное число преподавателей и студентов для работы в практическом здравоохранении [1]. При реализации образовательных программ по укрупненной группе специальностей 31.00.00 «Клиниче-

ская медицина» весь образовательный процесс был переведен в дистанционный формат [1, 3, 4].

Вынужденный переход к дистанционному формату оказал существенное и неоднозначное влияние на психоэмоциональное состояние студентов и преподавателей, их мотивацию к участию в образовательном процессе и результаты обучения [3, 4]. Произшедшие изменения способствовали осознанию студентами потребности в общении с пациентами и преподавателями и усилению познавательного интереса. Многие студенты нашли удобным пассивное восприятие информации, но стали чаще испытывать тревогу и страх в отношении будущих контактов с пациентами вследствие отсутствия необходимых навыков коммуникации и физикального осмотра [4, 5].

Одним из основных образовательных инструментов, доступных для проведения практического занятия по госпитальной терапии, служит

неигровая имитационная активная методика CBL (case-based-learning) – обучение на основе разбора клинических случаев [6]. Имея целый ряд преимуществ, разбор клинических случаев в условиях дистанционного обучения сопровождается целым рядом ограничений: студенты часто воспринимают описанную в задании ситуацию как некий абстрактный случай, не имеющие отношения к их будущей деятельности; не имеют возможности, а часто и мотивации для занятий [3, 4, 7].

В условиях пандемии, когда непосредственный контакт студентов и реальных пациентов невозможен, освоение обсуждаемых компетенций возможно с помощью технологии «стандартизированного пациента» при проведении очных занятий вне ставших временно недоступными клинических баз [5, 8]. Однако известный дефицит квалифицированных специалистов, способных выступать в роли стандартных пациентов, а также экстренный характер перехода к смешанной форме проведения практических занятий послужили триггером для разработки и апробации в условиях текущей образовательной практики модифицированной методики деловой игры, ранее применявшейся нами для промежуточной оценки овладения профессиональными компетенциями по модулю «ревматология» в процессе моделирования взаимодействий врача, пациента и эксперта страховой организации [9].

Цель работы – анализ мнения студентов о модифицированной для условий аудиторного обучения технологии «стандартизированного пациента» для проведения практического занятия по госпитальной терапии в помещениях вуза вне клинической базы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При реализации обсуждаемой модели каждый студент группы последовательно выступал в роли пациента, врача, эксперта страховой компании. В начале занятия (или, при необходимости, накануне) каждый студент получил задание с описанием клинической ситуации, сформированное на основании кейсов, разработанных коллективом кафедры и входящих в утвержденный фонд оценочных средств, и универсальную инструкцию для стандартного пациента [5, 8]. Предложенные клинические ситуации включали: боли в спине, в суставах, мышцах, анемии и лихорадки.

На основании полученной информации студент формировал собственное представление о предполагаемом заболевании, которое, как и у реального пациента, может быть полностью или частично верным или ошибочным. «Пациент» в меру своих представлений отвечал на поставленные «врачом» вопросы. Выступающий в роли врача должен был на основании ответов на вопросы сформулировать и обосновать собственную диагностическую концепцию, и в условиях дефицита времени разработать план обследования и лечения, а также дать разъяснения «пациенту» [10, 11]. В это же время «эксперт страховой компании» оценивал качество проведения визита, высказывал свое обоснован-

ное мнение о правильности действий как «врача», так и «пациента». В свою очередь, «пациент» также оценивал собственную удовлетворенность действиями «врача» и «эксперта», давал свои отзывы о качестве полученной консультации и восприятии роли страховой компании в защите своих интересов. Преподаватель выступал лишь в роли координатора и третейского судьи, повышая таким образом активность студентов в ходе занятия. Не задействованные в ролях конкретной ситуации студенты по желанию или просьбе студента или преподавателя могли выступить в роли внешних консультантов для любого из участников («звонок другу») – представителей смежных специальностей, родственников, юристов или иных представителей пациента [12]. Наконец, по окончании занятия студенты проходили выходящее тестирование, предусмотренное рабочей программой дисциплины, а также давали обратную связь об удовлетворенности образовательным процессом [13].

В пилотном проекте на условиях добровольного согласия приняли участие 28 студентов шестого курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ. Отказавшихся участвовать в деловой игре не было. Мнение студентов о предложенной форме занятий было оценено в анонимной анкете с использованием интернет-платформы Google Forms.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В интерактивных занятиях приняли участие 28 студентов из двух академических групп шестого курса лечебно-профилактического факультета. Для всех участников русский язык являлся родным. На вопросы анкеты ответили 26 человек. Все респонденты позитивно оценили предложенную форму проведения практического занятия в условиях недоступности контакта с пациентами.

В роли стандартизированного пациента студенты отметили такие чувства, как страх раскрытия личных (пусть и заданных условиями) переживаний перед группой (10 чел.), 9 – чувство смущения перед группой из 14 собеседников (13 студентов и преподаватель), 5 человек боялись показаться смешными, 7 человек испытывали трудности в описании «своих» ощущений. Будучи в роли пациента, только 8 человек правильно предположили заболевание «своего» пациента.

В роли врача трудности с установлением контакта с «пациентом» отметили 5 человек, самопрезентация не вызывала трудностей более чем у половины студентов (17 человек), затруднения с выбором вопросов по детализации жалоб, трудности при сборе анамнеза заболевания отметили 16 опрошенных, не могли выбрать наиболее важные вопросы для анамнеза жизни 14 человек. Отведенного на расспрос времени (10 минут) было недостаточно для 10 участников, а 6 респондентов отметили, что не знали, о чем еще расспросить «пациента» и прибегли к помощи одногруппников. Правильно сформулировал предварительный диагноз самостоятельно только каждый четвертый «врач» (7 человек), с помощью группы к пра-

вильному решению пришли еще 19 человек, а в двух ситуациях (железодефицитная анемия при целиакии, анемия при раке восходящей кишки) понадобилась помощь преподавателя. Трудности с составлением плана обследования испытали 25 человек, правильно решить вопросы медицинской сортировки, показаний к госпитализации, ее очередности и профильности смогли 9 человек.

Еще большие трудности студенты отметили при исполнении роли эксперта, так как, несмотря на ранее прочитанные лекции, не знали, каким образом оценить качество оказываемой медицинской помощи.

ОБСУЖДЕНИЕ

В одномоментном анонимном опросе 382 студента V и VI курсов лечебно-профилактического факультета с использованием интернет-платформы Google Forms отношение студентов к моделированию клинической ситуации собственными силами было наиболее негативным среди предложенных разновидностей учебного процесса – 3 (1–4) балла [4]. В то же время все 100 % участников другого аналогичного опроса отметили, что в идеальных условиях непосредственная контактная работа с пациентами должна занимать не менее 60 % учебного времени в курсе госпитальной терапии [8].

Одной из ключевых задач взаимодействия студента и пациента являются наработка и закрепление навыков установления и поддержания продуктивного контакта, сбора жалоб и анамнеза [10]. Полученные в результате общения данные при традиционном очном клиническом разборе сопоставляются с результатами физикального осмотра для анализа клинической картины, формулировки предварительного диагноза и обоснования плана диагностики и лечения [11].

Преподаватель выступает лишь в роли координатора и третейского судьи, повышая таким образом активность самих студентов в ходе занятия [12]. Не задействованные в ролях конкретной ситуации студенты по желанию или просьбе студента или преподавателя могут выступить в роли внешних консультантов для любого из участников («звонок другу») – представителей смежных специальностей, родственников, юристов или иных представителей пациента. Наконец, по окончании занятия, помимо выходящего тестирования, предусмотренного рабочей программой дисциплины, каждый участник мероприятия может дать обратную связь об удовлетворенности «пациента» общением с «врачом» и «экспертом страховой компании», а активная само- и взаимооценка обучающихся является важным технологическим компонентом проектирования практических занятий в высшей школе [13].

Предлагаемая модель проведения очного занятия соответствует основным принципам современной образовательной парадигмы, в частности, включает осмысление гуманистических аспектов оказания медицинской помощи, осознание влияния болезни на качество жизни и возникающие

в связи с ней ограничения для свободного развития личности, необходимость уважения к правам и свободам человека [10, 13]. Обсуждаемая технология позволяет адаптировать образовательный процесс к уровням и особенностям развития и подготовки обучающихся, а также применять личностно-деятельностный подход к организации образовательного процесса с учетом уровня подготовки, психологического типа, интересов студента, его способностей и возможностей, а также существующих требований законодательства [14, 15].

Кроме того, очные занятия позволяют скорректировать мотивацию обучающихся, перенося в процессе учебной деятельности акценты с зарабатывания персонального рейтинга на получение (закрепление) знаний, становящихся более актуальными по мере осознания неизбежного пребывания как минимум в одной из обсуждаемых ролей в последующей жизни [13]. При этом индивидуальные оценки студентов за занятие становятся более объективными, складываясь из результатов входящего и выходящего тестирования, оценок товарищей по группе и мнения преподавателя, что не только повышает их валидность, но и позволяет самому обучающемуся оценить адекватность своих знаний, умений, навыков требованиям текущей клинической практики.

Кроме того, появляется возможность более объективной характеристики всей группы, ее стимулирующего или подавляющего влияния на развитие отдельного студента, что может помочь деканату при формировании индивидуальных образовательных траекторий для отдельных обучающихся.

Приход в медицинские вузы представителей поколения Z, для которых виртуальная жизнь в электронной среде является привычным и давно свершившимся фактом, вопреки ожиданиям не привел к снижению значимости личного взаимодействия студентов, преподавателей и пациентов [16–19]. Более того, вызванный пандемией вынужденный перенос образовательного процесса в дистанционный формат, несмотря на поистине революционные возможности электронной образовательной среды, позволил обучающимся более глубоко осознать ценность и необходимость активного межличностного взаимодействия как с преподавателями, наставниками и носителями практического опыта, так и с пациентами – первичными источниками клинического опыта любого врача [3, 4, 8, 19].

Предлагаемая модель может быть использована при дистанционной форме проведения занятий с рядом ограничений, обусловленных действующим законодательством [14, 15]. В этом случае со студентами обсуждается необходимость минимизации посещения лечебно-профилактических учреждений пациентами с хроническими заболеваниями в период пандемии и моделируются ситуации предварительного консультирования перед очным осмотром врача или обсуждения результатов ранее назначенного обследования [4, 14, 18, 19].

Существенным ограничением виртуальных занятий является снижение чувства ответственности обучающегося за свое решение, так как никто не погибнет. Очное взаимодействие в ролевой игре,

как показали отзывы студентов, позволяет в значительной мере компенсировать этот недостаток, вносит разнообразие в учебный процесс, способствует повышению интереса к изучаемому предмету, активизирует внимание, познавательную деятельность и творческий потенциал, способствуя достижению основной цели высшего образования – становлению самостоятельной, ответственной, профессионально подготовленной личности, способной к адекватным шагам в профессиональной деятельности [21].

Вследствие обусловленных текущей эпидемиологической ситуацией изменений учебного плана и необходимости привлечения студентов к практической работе в поликлинических учреждениях в настоящем исследовании приняли участие только две академические группы, что может обусловить недостаточную репрезентативность полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстренная пилотная апробация модели проведения очных практических занятий по клинической дисциплине, основанная на ранее внедренной образовательной технологии «стандартизированного пациента» и деловой игре «пациент – врач – эксперт страховой компании» позволила обучающимся осознать основные проблемы в освоении навыков коммуникации, обследования, медицинской сортировки и принятии научно обоснованных клинических решений, обусловленные вынужденным переходом на дистанционный формат обучения. В то же время полученные данные позволят определить объем и перечень коррекционных мер, направленных на повышение качества подготовки выпускников медицинского университета. Более широкая апробация предложенной модели позволит определить ее место и значимость в образовательном процессе при возникновении такой необходимости.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Амлаев К. Р., Кошель В. И., Ходжаян А. Б. [и др.]. Медицинский вуз в условиях пандемии COVID-19: новые вызовы и выученные уроки // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2020. Т. 11, № 3. С. 176–185.
2. Казанцева А. В., Набойченко Е. С., Муратова А. А., Таскина Е. К. Оценка тенденций изменения кадровой ситуации в первичном звене здравоохранения Свердловской области // Уральский медицинский журнал. 2021; 20 (6) : 4–13. DOI : 10.52420/2071-5943-2021-20-6-4-13.
3. Сетко Н. П., Булычева Е. В. Особенности психоэмоционального состояния у студентов медицинского университета в условиях дистанционного обучения // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2021. Т. 12, № 1. С. 109–115. DOI : 10.33029/222Q-84.53-2021-12-1-109-115.
4. Теплякова О. В., Изможерова Н. В., Попов А. А., Кадников Л. И. Удовлетворенность студентов V и VI курсов лечебно-профилактического факультета дистанционным обучением в период новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Современные проблемы науки и образования. 2021. № 3. С. 77–87.
5. Давыдова Н. С., Попов А. А., Макарович А. Г., Дьяченко Е. В., Самойленко Н. В., Новикова О. В. «Стандартизированный пациент» как симуляционная технология обучения и оценки эффективной коммуникации будущих врачей. Виртуальные технологии в медицине. 2017. № 1 (17). С. 58–59.
6. Лисовский О. В., Гостимский А. В., Лисица И. А., Новак К. Е., Карпатский И. В., Завьялова А. Н. Клинические сценарии в подготовке врача-педиатра // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2020. Т. 11, № 3. С. 41–54. DOI : 10.24411/2220-8453-2020-13004.
7. Сиденков М. К., Литвиненко В. В., Сиденкова А. П. Гетерогенность мотивационных профилей лиц, занимающихся профессиональной деятельностью, и лиц, получающих профессиональное медицинское образование. Вестник Уральского государственного медицинского университета. 2021. № 3. С. 33–36.
8. Попов А. А., Теплякова О. В., Дьяченко Е. В., Давыдова Н. С. Стандартизированный пациент как ключевое звено оценки профессиональной пригодности выпускника медицинского вуза: введение в проблему // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2019. Т. 10, № 1. С. 20–27. DOI: 10.24411/2220-8453-2019-1 1002.
9. Попов А. А., Думан В. Л., Архипов К. В., Борисов Ю. Н., Палабугина П. А. Оценка готовности врачей и выпускников медицинского университета к применению дистанционных технологий в электронной образовательной среде. В сб.: Актуальные проблемы современной эндокринологии. Материалы XI Научно-практической конференции эндокринологов Уральского федерального округа России / под редакцией Т. П. Киселевой. Екатеринбург, 2021. С. 51–56.
10. Fligelman M. Y. History-taking revisited: Simple techniques to foster patient collaboration, improve data attainment, and establish trust with the patient. *GMS J Med Educ.* 2021; 38 (6) : Doc109. DOI:10.3205/zma001505.
11. Bowen JL. Educational strategies to promote clinical diagnostic reasoning. *N Engl J Med.* 2006 Nov 23; 355 (21) : 2217–25. DOI: 10.1056/NEJMra054782. PMID: 17124019.
12. Попов А. А. Оценка овладения профессиональными компетенциями по модулю ревматологии в процессе моделирования взаимодействий врача, пациента и эксперта страховой организации. Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2016. № 3 (33). С. 81–82.
13. Татур Ю. Г. Образовательный процесс в вузе: методология и опыт проектирования : учеб. пособие / Ю. Г. Татур; [авт. гл. б В. И. Солнцев]. М. : Изд-во МГТУ имени Н. Э. Баумана, 2009. 263 с.
14. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 22.12.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Электронный ресурс]. URL : <http://base.garant.ru/12191967/> (дата обращения: 12.12.2021).
15. Федеральный закон от 29.07.2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». [Электронный ресурс]. URL : <http://base.garant.ru/71732844/> (дата обращения: 12.12.2021).
16. Vogelsang M., Rockenbauch K., Wrigge H., Heinke W., Hempel G. Medical Education for «Generation Z»: Everything online?! – An analysis of Internet-based media use by teachers in medicine. *GMS J Med Educ.* 2018 May 15; 35 (2) : Doc 21. DOI: 10.3205/zma001168. PMID: 29963611; PMCID: PMC6022581.

17. Лазаренко В. А., Калуцкий П. В., Дремова Н. Б., Овод А. И. Адаптация высшего медицинского образования к условиям цифровизации здравоохранения = Adaptation of Higher Medical Education to the Conditions of Digitalization of Healthcare / В. А. Лазаренко // Высшее образование в России: научно-педагогический журнал. 2020. № 1. С. 105–115.
18. Абдуллаева У. К. Значение интерактивных методов обучения в совершенствовании уровня клинических знаний студентов // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2019. Т. 10, № 1. С. 29–33.
19. Обоскалова Т. А., Кудрявцева Е. В., Коваль М. В. Исследование влияния дистанционного обучения в период пандемии инфекции COVID-19 на образ жизни и качество образования студентов медицинского вуза. Опыт кафедры акушерства и гинекологии. Уральский медицинский журнал. 2021; 20 (1) : 103–108. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-103-108>.
20. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 13.1 (17.11.21). URL : <https://edu.rosminzdrav.ru/covid-190-for-all/> (дата обращения 12.12.2021).
21. Малыгина О. Г., Лейхтер С. Н., Лепешкин С. Ю., Бажукова Т. А. Опыт использования деловой учебной игры у студентов медицинского вуза // Медицинское образование и профессиональное развитие. 2021. Т. 12, № 3. С. 35–42. DOI: <https://doi.org/10.33029/2220-8453-2021-12-3-35-42>.

Сведения об авторах:

А. А. Попов – доктор медицинских наук, доцент
В. Л. Думан – доктор медицинских наук, доцент
В. А. Миронов – доктор медицинских наук, профессор
А. В. Акимова – доцент кафедры
Д. Ф. Хусаинова – кандидат медицинских наук, доцент

Information about authors:

Artem A. Popov – Doctor of Medicine, Associate Professor
Vjacheslav L. Duman – Doctor of Medicine, Associate Professor
Vladimir A. Mironov – Doctor of Medicine, Professor
Anna V. Akimova – Assistant professor
Diljara F. Khusainova – MD, Associate Professor

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не требуется.
Ethics approval is not required.

Информированное согласие не требуется.
Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 11.04.2022; одобрена после рецензирования 20.04.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 11.04.2022; approved after reviewing 20.04.2022; accepted for publication 03.06.2022.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ РЕДКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ КОШАЧЬИХ ЦАРАПИН

Александр Вячеславович Колесников¹, Ирина Владимировна Кирсанова²,
Евгения Михайловна Кулина³, Татьяна Дмитриевна Гришина⁴

^{1,2,4} ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Минздрава России, Рязань, Россия

³ ГБУ РО «ОКБ имени Н. А. Семашко», Рязань, Россия

¹ kolldoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9025-5258>

² kirsanova-iv@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2851-0972>

³ eva20076@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9778-1952>

⁴ grishn98@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1733-9671>

Аннотация

Введение. Болезнь кошачьих царапин – инфекционное заболевание, вызываемое *Bartonella henselae*, широко распространенное среди диких и домашних животных микроорганизма. **Цель работы** – продемонстрировать редкий клинический случай хориоретинита и птоза на фоне бартонеллеза у ребенка 10 лет. **Материалы и методы.** Ребенок 10 лет поступил с жалобами на снижение зрения, боль при движении глаза и опущение верхнего века левого глаза. Заболевание началось с повышения температуры до 37,5 °С и боли в животе. Через три дня появились указанные офтальмологические жалобы. При поступлении в стационар острота зрения левого глаза – 0,02 н/к, верхнее веко опущено. На глазном дне – отек диска зрительного нерва (ДЗН) с проминенцией, от ДЗН до макулярной зоны – обширный высокий отек сетчатки. **Результаты и обсуждение.** На фоне местной и общей антибактериальной и противовоспалительной терапии наблюдалась положительная динамика: верхнее веко приняло правильное положение, боли при движении глаза не беспокоили, уменьшился отек ДЗН, очаг на сетчатке, острота зрения повысилась до 0,04 н/к. Пациент был переведен в ФГБУ НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца, где был обследован на бартонеллез. Выявлен IgG к *Bartonella henselae* 1:160. Окончательный клинический диагноз: нейроретинит левого глаза, ассоциированный с бартонеллезом. В данном клиническом случае описано редкое проявление болезни кошачьих царапин. В связи с поздним обращением к офтальмологу и поздним началом медикаментозного лечения не удалось полностью восстановить зрение левого глаза. **Заключение.** В большинстве случаев специфическое лечение бартонеллеза начинается поздно, поэтому при любом атипичном проявлении болезни необходимо исключать риккетсиозы, в том числе бартонеллез.

Ключевые слова: болезнь кошачьих царапин, нейроретинит, *Bartonella*, лимфаденит.

Для цитирования: Колесников, А. В. Клинический случай развития редкого проявления болезни кошачьих царапин / А. В. Колесников, И. В. Кирсанова, Е. М. Кулина, Т. Д. Гришина // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 88-93. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-88-93>

@ Колесников А. В., Кирсанова И. В., Кулина Е. М., Гришина Т. Д.

@ Kolesnikov A. V., Kirsanova I. V., Kulina E. M., Grishina T. D.

A CLINICAL CASE OF THE DEVELOPMENT OF A RARE MANIFESTATION OF CAT SCRATCH DISEASE

Alexander Vyacheslavovich Kolesnikov¹, Irina Vladimirovna Kirsanova²,
Evgenia Mikhailovna Kulina³, Tatyana Dmitrievna Grishina⁴

^{1,2,4} Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

³ Regional Clinical Hospitals names N. A. Semashko, Ryazan, Russia

¹ kolldoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9025-5258>

² kirsanova-iv@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2851-0972>

³ eva20076@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9778-1952>

⁴ grishn98@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1733-9671>

Abstract

Introduction. Cat scratch disease is a common infectious disease caused by intracellular microorganisms *Bartonella henselae*, which are widespread among wild and domestic animals. **The aim of study** was to demonstrate a rare clinical case of chorioretinitis against the background of a 10-year-old child's bartonellosis. **Materials and methods.** A 10-year-old child received with complaints about a significant decrease of vision and lowering of the upper eyelid of the left eye. The disease began with increase in temperature to 37.5°C, abdominal pain. Three days later, these ophthalmic complaints appeared. After examining a paediatric ophthalmologist, neurologist and conducting an additional instrumental survey, the patient was hospitalised in an ophthalmological hospital. When acuity of vision of the left eye was 0.02 n/a, the upper eyelid was lowered. On the fundus there was a pronounced extensive edema of the optic nerve disc (OND) with prominence, from OND to the macular zone there was an extensive high retinal swelling. The department conducted a standard clinical examination, blood test for chronic infections, examination of visual evoked potentials and other instrumental examinations. From the first day, local and general antibacterial and anti-inflammatory treatment was carried out. **Results and Discussion.** Positive dynamics has been observed since the fourth day of treatment, but the visual acuity of the left eye has not improved. On the eighth day, the patient was discharged for subsequent hospitalisation at the Federal State Budgetary Institution NMRC of Eye Diseases named after Helmholtz, in which he was examined for bartonellosis and identified IgG to *Bartonella henselae* 1:160. Final clinical diagnosed: Left eye neuroretinitis associated with bartonellosis. On the fourteenth day after treatment, the patient was discharged - the left eye was almost calm, visual acuity was 0.06. In this clinical case, a rare manifestation of cat scratches disease is described. Due to the late visit to an ophthalmologist and the late start of medical treatment, it was not possible to fully restore the vision of the left eye. **Conclusion.** In most cases, it takes a lot of time to make a diagnosis, and specific treatment begins late, in connection with which it is necessary to draw attention to this problem of doctors of different directions. It should also be remembered that any atypical manifestation of the disease serves as a reason to exclude rickettsiosis, including bartonellosis.

Key words: cat scratch disease, neuroretinitis, *Bartonella*, lymphadenitis.

For citation:

Kolesnikov A. V., Kirsanova I. V., Kulina E. M., Grishina T. D. A clinical case of the development of a rare manifestation of cat scratch disease. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 88-93. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-88-93>

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь кошачьих царапин (доброкачественный лимфоретикулез) – это распространенное инфекционное заболевание, вызываемое грамотрицательными внутриклеточными микроорганизмами *Bartonella henselae*, которые представляют собой короткие плеоморфные, грамотрицательные, неподвижные аэробные палочки размером 0,3–0,5 мкм в ширину, 1,0–1,7 мкм в длину [1]. Они широко распространены среди диких и домашних животных в мире, в том числе в России. Зараженность животных разнообразна: грызунов – от 15 до 80 %; домашних кошек – от 3 до 30 % (бездомных – до 100 %), домашних собак – более 5 % (бездомных – 20 %), енотов – до 50 % [2]. Пути передачи инфекции: контактный (контакт, укус, царапина кошки, реже белки, собаки, козы и др.) и трансмиссивный (блохи, вши). Инкубационный период составляет 3–20 дней [3].

Естественным резервуаром *Bartonella henselae* являются кошки, которые заражаются бактерией через укус кошачьей блохи (*Ctenocephalides felis*), и чаще всего не проявляют симптомов инфекции. Однако в некоторых случаях *Bartonella henselae* выявляется у кошек с различными клиническими симптомами, такими как эндокардит, судорожные расстройства, глазные заболевания и гиперглобулинемия [4]. Заражение людей может произойти через царапины, укусы или зараженную слюну через поврежденную кожу. Диагноз ставится на основании данных анамнеза (наличие контакта с кошкой), клинических данных (присутствие первичного очага и регионального лимфаденита) и данных лабораторных исследований – микробиологическое исследование крови с высевом на кровяной агар, иммунохимическое исследование биоптата с использованием акридина оранжевого, анализ крови методом реакции непрямой иммуно-

флюоресценции (РНИФ) на антитела к *Bartonella henselae* (диагностический титр 1:40) [2].

В клинической картине можно выделить типичные формы (первичный аффект с регионарным лимфаденитом) и атипичные формы (глазные формы, поражение ЦНС, поражение прочих органов (эндокардит, миокардит, хроническая бактериемия, артрит, бациллярный ангиоматоз, гепатит, гломерулонефрит, остеомиелит), болезнь кошачьих царапин у ВИЧ-инфицированных). Болезнь может протекать как в острой, так и в хронической форме [2].

К офтальмологическим осложнениям относятся нейроретинит (отек диска зрительного нерва, сопровождающийся звездчатым рисунком экссудативной макулопатии), папиллит, неврит зрительного нерва и, чаще всего, односторонний окулогландулярный синдром Парино, включающий в себя преаурикулярную лимфаденопатию и фолликулярный конъюнктивит [5]. *Bartonella henselae* также может вызвать очаговый или мультифокальный хориоретинит, нейроретинит, панувеит [6], окклюзию ветвей центральных артерии и вены сетчатки, отслойку сетчатки [7].

Этиотропная терапия бартоanelлезной инфекции проводится антибиотиками группы макролидов, тетрациклином, доксициклином, рифампицином, фторхинолонами (ципрофлоксацин). Курс лечения составляет 2–4 недели. Также имеются сведения о положительном влиянии системных антибиотиков в комбинации с кортикостероидами на конечную остроту зрения. Zohar Nabet-Wilner с соавт. в своем исследовании доказали, что при комбинированном лечении происходит повышение остроты зрения в значительно большей степени, чем при лечении только антибиотиками [8].

К профилактическим мероприятиям относят личную гигиену, исключение контакта с грызунами и представителями семейства кошачьих, изолированное содержание домашних животных, защиту от нападения кровососущих членистоногих на человека и домашних животных [2].

Цель работы – продемонстрировать редкий клинический случай хориоретинита на фоне бартоanelлеза у ребенка 10 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При описании клинического наблюдения использовали первичную медицинскую документацию: амбулаторная карта пациента Б. (запись об обращении в кабинет неотложной офтальмологической помощи ГБУ РО ОКБ имени Н. А. Семашко от 31.08.2021 и 01.09.2021), история болезни пациента Б., находившегося на стационарном лечении во 2-м офтальмологическом отделении ГБУ РО ОКБ Семашко № С2021-7330, заключения осмотров специалистов и результаты проведенных исследований, заключение хирурга по месту жительства (ГБУ РО Спасской ЦРБ от 28.08.2021), консультация невролога от 02.09.2021, данные МРТ головного мозга с контрастированием от 03.09.2021, заключение фтизиоофтальмолога от 06.09.2021, а также протокол телемедицинской консультации ФГБУ «НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца» № 0023 от 06.09.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент поступил с жалобами на значительное снижение и «затуманивание» зрения, опущение верхнего века левого глаза. Со слов матери ребенка, зрение левого глаза резко снизилось за неделю до обращения, за четыре дня отмечалось однократное повышение температуры до 37,5 °С, боли в животе, в связи с чем ребенок был осмотрен хирургом районной больницы. Осмотр хирурга: общее состояние удовлетворительное, температура тела 37,5 °С, пульс – 75 в минуту, АД – 110/70 мм рт. ст., ЧДД – 16 в минуту, сознание ясное, менингеальные симптомы нет, кожа и видимые слизистые чисты, подмышечные, подчелюстные и паховые лимфатические узлы не увеличены, не спаяны с окружающими тканями, другие периферические лимфатические узлы не пальпируются. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем изменений не выявлено. Живот при пальпации: мягкий, болезненный, печень и селезенка не увеличены. Хирургом был поставлен диагноз «острая кишечная инфекция» и назначен полиметилсилоксанаполигидрат (энтеросгель) и дротаверин (но-шпа). Больше боли в животе не беспокоили, температура тела не повышалась. За два дня до обращения появились боли в левом глазу, а за день – птоз верхнего века левого глаза. В этот же день осмотрен офтальмологом по месту жительства. С диагнозом «неврит зрительного нерва левого глаза» направлен в ОКБ имени Н. А. Семашко. Контакт с домашними кошками мать ребенка отрицает. Перед госпитализацией выполнено МРТ головного мозга: на МРТ – картина умеренных атрофических изменений зрительного нерва слева, незначительная асимметрия желудочков головного мозга, справа больше, чем слева, расширение ретроцереbellарного пространства, МР-данных об очаговых и диффузных изменениях вещества головного мозга не получено. На КТ-исследовании патологии со стороны орбит не выявлено. Заключение невролога: синдром глазодвигательных нарушений, мозжечковых нарушений под вопросом, не исключается заболевание воспалительного и инфекционного характера, демиелинизирующее заболевание, вестибулопатия. На следующий день после повторного обращения в ОКБ имени Н. А. Семашко осмотрен детским офтальмологом и направлен на УЗИ, оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной зоны и диска зрительного нерва левого глаза с диагнозом «хориоретинит левого глаза» под вопросом. Выполнение ОКТ оказалось невозможным из-за отсутствия фиксации взгляда, на УЗИ левого глаза (В-скан) – оболочки прилежат, в стекловидном теле – пристеночное среднерефлективное фиксированное образование, которое занимает всю центральную зону, плюс-ткань не определяется. В этот же день пациент госпитализирован в ОКБ имени Н. А. Семашко с диагнозом «хориоретинит неясной этиологии левого глаза» для проведения курса консервативной терапии.

Офтальмологический статус при поступлении: острота зрения правого глаза 1,0, левого глаза – 0,02 н/к (эксцентрично с височной стороны).

Левый глаз: внутриглазное давление T_n (пальпаторно), цилиарной болезненности нет, положение глазного яблока правильное, движение в полном объеме, взгляд вниз сопровождается болью, ослаблена конвергенция, верхнее веко опущено, прикрывает роговицу на 1,5 мм. При биомикроскопии глаз спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага чистая, радужная оболочка не изменена, зрачок круглый, диаметр 3 мм, на свет реагирует, хрусталик прозрачный. Рефлекс с глазного дна – розовый с желтоватым оттенком, на глазном дне: выраженный обширный отек диска зрительного нерва (ДЗН) с проминенцией, контуры ДЗН не прослеживаются, ступенчаты, на диске – точечные микрогеморрагии, от ДЗН до макулярной зоны с ее захватом отмечается обширный высокий отек сетчатки размером около пяти ДЗН. Сетчатка в области отека – резко бледная, множественные микрогеморрагии в макулярной зоне, артерии сужены, вены полнокровны, извиты, расширены, в остальных отделах сетчатка прилежит. Правый глаз: патологических изменений не выявлено.

В стационаре проведено стандартное клиническое обследование и для исключения соответствующей этиологии процесса исследовали кровь на хронические инфекции: IgM и G к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмозу – результаты оказались отрицательными. Для исключения ЛОР-патологии была выполнена рентгенография орбиты и придаточных пазух носа – патологии не выявлено. Ребенок был осмотрен ЛОР-врачом, ЛОР-патологии не выявлено. Для исключения неврологической патологии была проведена МРТ головного мозга с контрастированием: изменений диффузного и очагового характера в веществе головного мозга не выявлено, ретроцеребеллярная арахноидальная киста, и консультация невролога: синдром глазодвигательных нарушений на фоне острого хориоретинита левого глаза. Рекомендовано плановое наблюдение у невролога. Было проведено исследование зрительных вызванных потенциалов, выявлены признаки замедления проведения афферентации по зрительным проводящим путям в кору слева. Также у пациента подозревался хориоретинит туберкулезной этиологии, в связи с чем он был направлен на консультацию фтизиоофтальмолога. Данных о туберкулезной этиологии хориоретинита не выявлено.

В стационаре было проведено лечение: антибактериальные, стероидные и нестероидные противовоспалительные средства местно, а также парабульбарные инъекции кортикостероидов, антибактериальные препараты и кортикостероиды внутримышечно, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), диуретики и антигистаминные препараты внутрь.

С четвертого дня стационарного лечения наблюдали положительную динамику – боль в левом глазу при взгляде вниз уменьшилась, уменьшился птоз верхнего века, отек ДЗН и сетчатки, начали рассасываться геморрагии на ДЗН и в макулярной зоне. Однако острота зрения левого глаза не улучшалась.

На шестой день была проведена телемедицинская консультация с ФГБУ НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца, по результатам которой было рекомендовано провести серологическое обследование на коронавирусную инфекцию, бартонеллез, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) сосудов глаза и орбиты, а также добавить к лечению ацетазоламид внутрь, продолжить локальную и системную глюкокортикоидную терапию. Пациент был записан на консультацию в Детское консультационно-поликлиническое отделение и на госпитализацию в детское хирургическое отделение.

На восьмой день пациент был выписан с улучшением в удовлетворительном состоянии на консультацию и последующую госпитализацию в ФГБУ НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца. Объективный статус левого глаза при выписке: острота зрения 0,04 н/к эксцентрично с височной стороны, верхнее веко в правильном положении, птоза нет, болезненности при движении глазных яблок нет, глаз спокоен, роговица – прозрачная, передняя камера – средней глубины, влага – чистая, рельеф радужки не изменен, зрачок – круглый, диаметр 3 мм, на свет реагирует, хрусталик – прозрачный, рефлекс с глазного дна – розовый, на глазном дне сохраняется отек ДЗН с проминенцией, контуры ДЗН не прослеживаются, ступенчаты, на диске – точечные микрогеморрагии, в макулярной зоне – уменьшившийся отек, в диаметре два ДЗН.

В ФГБУ НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца пациент был обследован на бартонеллез и выявлен IgG к *Bartonella henselae* 1:160, на основании чего был поставлен окончательный клинический диагноз «нейроретинит левого глаза, ассоциированный с бартонеллезом». После установления этиологии заболевания ребенок вспомнил о том, что около двух недель назад его поцарапала кошка, живущая во дворе их дома. В стационаре было проведено медикаментозное противовоспалительное лечение в комбинации с парабульбарными инъекциями глюкокортикостероидов. На четырнадцатый день на фоне положительной динамики пациент был выписан. При выписке левый глаз практически спокоен, на глазном дне уменьшилась проминенция ДЗН, острота зрения составила 0,06 н/к.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье продемонстрирован случай болезни кошачьих царапин, инфекционного заболевания, вызываемого грамотрицательной внутриклеточной палочкой *Bartonella henselae*, которая попадает в организм человека через царапины, укусы или зараженную слюну кошек. Основные места внедрения микроорганизма – слизистые оболочки, например, конъюнктивы, складки кожи и кожа головы [5]. Предположительными входными воротами в описанном клиническом случае является кошачья царапина на кисти левой руки: после лабораторного подтверждения диагноза ребенок вспомнил, что его за две недели до начала болезни оцарапала кошка, живущая во дворе.

В классической клинической картине заболевания преобладают лимфаденопатия, кожные проявления и поражение висцеральных органов. У 85–90 % зараженных людей развивается болезненная лимфаденопатия с одиночными или множественными узлами до 1–5 см в диаметре и выраженной общей реакцией организма в виде субфебрильной или фебрильной лихорадки. В 10 % случаев увеличенные лимфатические узлы могут воспаляться. Лимфаденопатия длится в среднем 1–4 месяца. Кожные проявления в виде эритематозных папул, пузырьков или узелков могут сохраняться до трех недель. Из внутренних органов чаще всего поражаются печень и селезенка, что сопровождается лихорадкой, потерей веса и болью в животе. В данном случае заболевание манифестировало с повышения температуры и боли в животе.

К неврологическим осложнениям болезни кошачьей царапины относят атаксию, паралич черепных нервов, у пожилых пациентов может развиваться состояние, похожее на деменцию [5]. В приведенном клиническом случае к неврологическим проявлениям можно отнести опущение верхнего века левого глаза.

Глазные проявления встречаются редко, как правило, присоединяются через 2–3 недели от начала системного заболевания, включают нейроретинит, оптическую нейропатию и другие формы внутриглазного воспаления [9]. Нейроретинит – воспаление зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки, характеризуется отеком диска зрительного нерва (ДЗН) и образованием «макулярной звезды», которая обычно появляется через 1–2 недели после отека ДЗН, может сопровождаться папиллярными и перипапиллярными телеангиоэктазиями сосудов, внутриретикулярными кровоизлияниями [10–12]. В описанном нами клиническом случае на глазном дне наблюдался выраженный обширный отек ДЗН с проминенцией, контуры ДЗН не прослеживались, на диске обнаружены точечные микрогеморрагии, от ДЗН до макулярной зоны с ее захватом отмечался обширный высокий отек сетчатки (D=5ДЗН). Сетчатка в области отека была резко бледная. В макулярной зоне наблюдались множественные микрогеморрагии.

Редкость глазных проявлений заболевания продемонстрирована в работе Zohar Nabot-Wilner с соавт., которые в период с 1996 по 2015 г. из 3222 пациентов с болезнью кошачьей царапины выявили глазные проявления, за исключением синдрома Парино у 141 пациента (4,4 % случаев), причем у 61 % – при первом визите к врачу. Лихорадка наблюдалась в 58 % случаев, недомогание и слабость – в 77 %, которые начались в среднем за две недели до постановки диагноза болезни кошачьей царапины и часто исчезали или улучшались до появления офтальмологических проявлений. Глазные симптомы начались в среднем за неделю до первого обращения к врачу. Снижение или помутнение зрения наблюдалось в 88 % случаев. Самой частой офтальмологической находкой был отек ДЗН (88 %) и сопутствующий нейроретинит. У оставшихся 12 % пациентов были диагностиро-

ваны ретинит (6,5 %), передний увеит (2 %), нейроретинит на поздней стадии, ретробульбарный неврит, окклюзия верхней ветви центральной вены сетчатки и панувеит (4 %). В 33 % наблюдалась оптическая нейропатия [8]. В описанном нами случае клинические проявления болезни кошачьей царапины начинались с общих явлений в виде повышения температуры тела, недомогания, слабости и боли в животе. Офтальмологические жалобы появились значительно позже. Поэтому родители ребенка прежде всего обратились к хирургу с жалобами на лихорадку и боль в животе и только через неделю, в связи со значительным снижением зрения и опущением верхнего века, – к офтальмологу.

В приведенном нами клиническом случае этиология заболевания была установлена после тестирования на бартонеллез. Нужно помнить, что при раннем тестировании возможны ложноотрицательные результаты. При наличии патогномичных клинических проявлений может потребоваться повторное тестирование. Siew Mei Yар и соавт. приводят клинический случай пациента с болезнью кошачьих царапин, сопровождающейся менингитом и нейроретинитом. На глазном дне наблюдался отек диска зрительного нерва и отек макулярной зоны в виде «макулярной звезды». При поступлении пациент был обследован на бартонеллез, тест оказался отрицательным. Однако при повторном проведении анализа был выявлен диагностический титр антител к *Bartonella henselae* [13].

A. Donnio с соавт. сообщают о случае бартонеллеза у ребенка 11 лет с резким снижением зрения левого глаза в течение двух недель (счет пальцев у лица), которое сопровождалось гриппоподобной симптоматикой. При биомикроскопии был выявлен отек диска зрительного нерва с папиллярными и перипапиллярными кровоизлияниями и серозной отслойкой сетчатки, воспалительный экссудат в стекловидном теле. В дополнение к этому на левом плече пациента имелась кошачья царапина, которая появилась около двух месяцев назад. В течение четырех недель проводилась антибактериальная терапия, включающая рифампицин и доксициклин перорально. В процессе терапии у пациента и домашней кошки была выявлена Ig G и M к *Bartonella henselae*. При выписке острота зрения составила 0,5 [15]. В данном клиническом случае так же, как и в нашем у ребенка не удалось добиться полного восстановления остроты зрения, что может быть связано с поздним обращением к офтальмологу, поздним началом терапии и локализацией процесса на сетчатке.

Дифференциальная диагностика болезни кошачьей царапины проводится с кожно-бубонной формой туляремии, туберкулезом лимфатических узлов, лимфогранулематозом, бактериальными лимфаденитами. Глазные формы необходимо дифференцировать с туберкулезным хориоретинитом, хориоретинитом на фоне токсоплазмоза, саркоидозом, токсической и медикаментозной нейропатией, цитомегаловирусным поражением, нейросифилисом и синдромом Гийена – Барре [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом случае описано редкое проявление болезни кошачьих царапин – нейроретинит, ассоциированный с Bartonella henselae. В связи с поздним обращением к офтальмологу, трудностями верификации диагноза, связанными со стертой клинической симптоматикой и поздним

началом специфической терапии полностью восстановить ребенку зрение не удалось. Необходимо информировать об этой проблеме врачей различных специальностей: инфекционистов, педиатров, врачей общей практики. Врачам-офтальмологам следует помнить, что любое атипичное проявление болезни служит поводом для исключения риккетсиозов, в том числе Bartonella.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Mahjoub A, Bellazreg F, Ben Abdesslem N. [et al.]. Cat scratch disease neuroretinitis: A case report. Ann Med Surg (Lond). 2021 Aug 15; 69 : 102722. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102722. PMID: 34457255; PMCID: PMC8377531.
2. Мазанкова Л. Н. Bartonella (болезнь кошачьих царапин) у детей / Л. Н. Мазанкова, Ф. С. Харламова, И. М. Османов, Л. Н. Шпак, Л. А. Павлова, Э. Р. Самитова, М. А. Анцупова, С. Д. Соловьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 3. С. 112–117.
3. Orellana-Rios J, Verdaguier-Diaz J.I., Opazo G. [et al.]. Not cat-scratch disease: Bartonella henselae neuroretinitis associated with non-feline pet mammals. IDCases. 2020 Oct 1; 22 : e00978. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00978. PMID: 33083230; PMCID: PMC7554364.
4. Okaro U., George S., Anderson B. What Is in a Cat Scratch? Growth of Bartonella henselae in a Biofilm. Microorganisms. 2021 Apr 14; 9 (4) : 835. DOI: 10.3390/microorganisms9040835. PMID: 33919891; PMCID: PMC8070961.
5. Baranowski K., Huang B. Cat Scratch Disease. 2021 Jun 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29489252.
6. Abdelhakim A., Rasool N. Neuroretinitis: a review. Curr Opin Ophthalmol. 2018 Nov; 29 (6) : 514–519. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000527. PMID: 30148725.
7. Eiger-Moscovich M., Amer R., Oray M., Tabbara K.F., Tugal-Tutkun I., Kramer M. Retinal artery occlusion due to Bartonella henselae infection: a case series. Acta Ophthalmol. 2016 Aug; 94 (5) : e367–70. DOI: 10.1111/aos.12932. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26748767.
8. Habot-Wilner Z., Trivizki O., Goldstein M. [et al.]. Cat-scratch disease: ocular manifestations and treatment outcome. Acta Ophthalmol. 2018 Jun; 96 (4) : e524–e532. DOI: 10.1111/aos.13684. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29504674.
9. Amer R., Tugal-Tutkun I. Ophthalmic manifestations of Bartonella infection. Curr Opin Ophthalmol. 2017 Nov; 28 (6) : 607–612. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000419. PMID: 28984726.
10. Oray M., Önal S., Koç Akbay A., Tuğal Tutkun İ. Diverse Clinical Signs of Ocular Involvement in Cat Scratch Disease. Turk J Ophthalmol. 2017 Jan; 47 (1) : 9–17. DOI: 10.4274/tjo.28009. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28182175; PMCID: PMC5282546.
11. Ksiaz I., Abroug N., Mahmoud A. [et al.]. Update on Bartonella neuroretinitis. J Curr Ophthalmol. 2019 May 6; 31 (3) : 254–261. DOI: 10.1016/j.joco.2019.03.005. PMID: 31528758; PMCID: PMC6742623.
12. Sahin O. Cat-scratch disease: unusual perivascular chorioretinal lesions. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2014 Winter; 3 (4) : 127–30. PMID: 25756063; PMCID: PMC4352207.
13. Yap S. M., Saeed M., Logan P., Healy D. G. Bartonella neuroretinitis (cat-scratch disease). Pract Neurol. 2020 Dec; 20 (6) : 505–506. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002586. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32546517.
14. Abazari A., Kaplowitz K., Sibony P. A 31-year-old man with bilateral blurry vision and floaters. Digit J Ophthalmol. 2015 May 7; 21 (2) : 1–11. DOI: 10.5693/djo.03.2014.08.003. PMID: 27330461; PMCID: PMC4902642.
15. Donnio A., Buestel C., Ventura E., Merle H. Neurorétinite à Bartonellahenselae: maladie des griffes du chat [Cat-scratch disease neuroretinitis]. J FrOphtalmol. 2004 Mar; 27 (3) : 285–90. French. DOI: 10.1016/s0181-5512(04)96132-3. PMID: 15039632.

Сведения об авторах:

А. В. Колесников – кандидат медицинских наук, доцент
И. В. Кирсанова – ассистент кафедры
Е. М. Кулина – врач-офтальмолог
Т. Д. Гришина – студентка

Information about authors:

A. V. Kolesnikov – MD, Associate Professor
I. V. Kirsanova – department assistant
E. M. Kulina – ophthalmologist
T. D. Grishina – student

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие было подписано законным представителем пациента.

Informed consent was signed by the patient's legal representative.

Статья поступила в редакцию 22.12.2021; одобрена после рецензирования 28.02.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 22.12.2021; approved after reviewing 28.02.2022; accepted for publication 03.06.2022.

ДВУСТОРОННЯЯ ПЕРЕДНЯЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ ОПТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ НА ФОНЕ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ

Татьяна Ивановна Полтанова¹, Наталья Юрьевна Белоусова²,
Светлана Александровна Волкова³

¹⁻³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
Нижний Новгород, Россия

¹ tpoltanova@gmail.com

² Susan29@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6370-6017>

³ vsvetl@gmail.com

Аннотация

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) – одна из ведущих причин неартериитной передней ишемической оптиконейропатии (ИОН) у молодых пациентов. Глазная патология, нередко являясь самым ранним и единственным проявлением АФС, объясняет возможные трудности в диагностике данного тромбофилического состояния. **Цель работы** – представить клинический случай двусторонней передней ишемической оптиконейропатии на фоне впервые выявленного антифосфолипидного синдрома у молодой пациентки. **Материалы и методы.** У пациентки 1988 года рождения при поступлении была диагностирована двусторонняя острая ишемическая неартериитная ИОН на основании снижения остроты зрения до 0,7, сужения периферических границ полей зрения концентрически на 10–15°, отека диска зрительного нерва (ДЗН) обоих глаз и макулярного отека правого глаза по данным офтальмоскопии и оптической когерентной томографии (ОКТ). Лабораторное исследование выявило тромбоцитопению, антитела к ДНК и кардиолипину в повышенном титре, что позволило диагностировать первичный антифосфолипидный синдром. Проведена местная противоотечная и антикоагулянтная терапия, системное введение антиоксидантов, антиагрегантов, витаминов, а также препаратов, улучшающих микроциркуляцию. **Результаты и обсуждение.** На фоне проведенного лечения зрительные функции восстановились до 1,0 на правом глазу и 0,9 на левом, диагностирован остаточный отек ДЗН обоих глаз в верхне-носовом секторе. При наблюдении через 2,5 месяца морфологические параметры сетчатки и зрительного нерва были восстановлены. **Заключение.** Тромбоокклюзионные поражения сосудов сетчатки и зрительного нерва являются ранним, а иногда и единственным проявлением антифосфолипидного синдрома. Их наличие у пациентов молодого возраста требует проведения клинко-лабораторного дообследования для своевременной диагностики сопутствующего тромбофилического состояния. Высокий риск повторных тромбозов различной локализации делает необходимым длительный прием антиагрегантов.

Ключевые слова: передняя оптическая оптиконейропатия, антифосфолипидный синдром, тромбофилия.

Для цитирования: Полтанова, Т. И. Двусторонняя передняя ишемическая оптическая нейропатия на фоне впервые выявленного антифосфолипидного синдрома у молодой пациентки / Т. И. Полтанова, Н. Ю. Белоусова, С. А. Волкова // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 94-99. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-94-99>

@ Полтанова Т. И., Белоусова Н. Ю., Волкова С. А.

@ Poltanova T. I., Belousova N. Ju., Volkova S. A.

BILATERAL ANTERIOR ISCHEMIC OPTICAL NEUROPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF NEWLY DIAGNOSED ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN A YOUNG PATIENTTat'jana I. Poltanova¹, Natal'ja Ju. Belousova², Svetlana A. Volkova³¹⁻³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia¹ tpoltanova@gmail.com² Susan29@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6370-6017>³ vsvetl@gmail.com**Abstract**

Introduction. Antiphospholipid syndrome (APS) is one of the leading causes of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (AION) in young patients. Ocular pathology, often being the earliest and the only manifestation of APS, explains possible difficulties in diagnosis of this thrombophilic condition. **Objective** – to present a clinical case of bilateral anterior ischemic optic neuropathy against the background of newly diagnosed antiphospholipid syndrome in a young patient. **Materials and Methods.** At admission, the patient, born in 1988, was diagnosed with bilateral acute ischemic nonarteritic ION on the basis of visual acuity decrease to 0,7, narrowing of peripheral borders of visual fields concentrically by 10–15°, optic disc edema (ODE) of both eyes and macular edema of the right eye according to ophthalmoscopy and optical coherence tomography (OCT). Laboratory examination revealed thrombocytopenia, antibodies to DNA and cardiolipin in elevated titer, which allowed the diagnosis of primary antiphospholipid syndrome. Local anticoagulant and anticoagulant therapy, systemic administration of antioxidants, antiaggregants, vitamins, as well as preparations, improving microcirculation, were carried out. **Results and Discussion.** Against the background of treatment visual function restored to 1.0 in the right eye and 0.9 in the left eye, residual ODE edema was diagnosed in both eyes in the upper nasal sector. At follow-up in 2.5 months the morphological parameters of the retina and optic nerve were restored. **Conclusion.** Thromboocclusive lesions of retinal and optic nerve vessels are an early and sometimes the only manifestation of antiphospholipid syndrome. Their presence in young patients requires clinical and laboratory follow-up examination for timely diagnosis of concomitant thrombophilic condition. High risk of recurrent thrombosis of different localization makes it necessary to take antiplatelet agents for a long time.

Key words: anterior ischemic optic neuropathy, antiphospholipid syndrome, thrombophilia.

For citation:

Poltanova T.I., Belousova N.Ju., Volkova S.A. Bilateral anterior ischemic optical neuropathy against the background of newly diagnosed antiphospholipid syndrome in a young patient. Ural medical journal. 2022; 21(3): 94-99. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-94-99>

ВВЕДЕНИЕ

По данным современной литературы острое нарушение кровообращения в зрительном нерве (ишемическая оптическая нейропатия (ИОН)) является одной из ведущих причин слабости зрения и слепоты во всем мире, достигая 35 % [1, 2, 3]. К основным звеньям патогенеза гипоперфузии сосудов зрительного нерва относят тромбоз, атеросклеротическую окклюзию и системную гипотензию [4, 5]. Нарушение микроциркуляции в нервной ткани (преимущественно в аксонах ганглиозных клеток) приводит к ее дегенерации с высоким риском последующей атрофии [6]. Артериальная форма ИОН возникает на фоне васкулита (чаще всего гигантоклеточного височного артериита), сопровождающаяся эмболией артерий, питающих зрительный нерв [7, 8, 9]. Неартериальная форма ИОН по локализации ишемического поражения чаще является передней, в основе которой лежит инфаркт головки зрительного нерва вследствие спазма, атеросклероза, повышения вязкости крови [10, 11].

В последнее время большая роль в развитии неартериальной ИОН у молодых пациентов отво-

дится тромбофилическим состоянием, к которым принадлежит антифосфолипидный синдром (АФС) [12]. Антифосфолипидный синдром – это аутоиммунное нарушение, проявляющее себя артериальным, венозным тромбозом или синдромом потери плода и рядом серологических нарушений с наличием волчаночного антикоагулянта и/или антител к кардиолипину и/или антител к бета-2 гликопротеину [13]. Наличие вышеуказанных изменений при отсутствии системного аутоиммунного заболевания позволяет установить «первичный» АФС, в отличие от «вторичного», наблюдаемого при системной красной волчанке и других аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани [14, 15]. В основе АФС лежит гиперпродукция антифосфолипидных антител, обладающих мощным прокоагулянтным потенциалом за счет создания гемостатического дисбаланса в сторону снижения естественных антиагрегантных и антикоагуляционных показателей организма [12].

Выраженность клинических и серологических маркеров первичного АФС может быть весьма разнообразной – от угрожающих жизни состояний до минимальных расстройств. Глазные проявления

первичного и вторичного вариантов антифосфолипидного синдрома, обнаруживаясь примерно в 37 % случаев, разнообразны и включают в себя вазоокклюзивную нейроретинопатию, некротизирующий склерит, кератит и увеит [16–20].

Диагностика АФС может представлять трудности, так как глазная патология нередко является самым ранним и единственным его проявлением, что, однако, ассоциируется с высокой смертностью [21, 22].

Лечение ишемической нейроретинальной патологии, вызванной АФС, как правило, также является нелегкой задачей для офтальмологов. Классическая консервативная терапия, направленная на улучшение кровотока, реологии крови, коррекции метаболизма в зоне ишемии и включающая в себя вазодилататоры, антикоагулянты, ноотропы, ангиопротекторы, может оказаться неэффективной для улучшения кровотока в сосудах глаза, а иногда и утяжеляет гипоксию за счет «синдрома обкрадывания» [6, 23]. Кроме того, высокий риск рецидивов тромбозов любой локализации при АФС требует проведения системной терапии антикоагулянтами, глюкокортикостероидами, цитостатиками, что возможно только при совместном ведении пациента гематологом, ревматологом и офтальмологом [24, 25].

Цель работы – представить клинический случай двусторонней передней оптической оптико-нейропатии на фоне впервые выявленного антифосфолипидного синдрома у молодой пациентки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования проанализированы амбулаторная карта и история болезни па-

циентки Т. При проведении обследования и лечения пациентки были соблюдены как местные, так и международные этические принципы.

Пациентка Т., 1988 г. р., поступила в офтальмологический стационар ГБУЗ НО «НОКБ имени Н. А. Семашко» с жалобами на низкое зрение обоих глаз. Из анамнеза заболевания известно, что острота зрения левого глаза снизилась месяц назад, при обращении к офтальмологу по месту жительства была диагностирована острая передняя ишемическая оптико-нейропатия левого глаза. Получала осмотическую, сосудистую терапию, при этом острота зрения левого глаза несколько улучшилась. Через несколько недель заметила снижение зрения правого глаза, обратилась в консультативную поликлинику ОКБ имени Семашко г. Нижнего Новгорода, осмотрена офтальмологом, где была диагностирована острая передняя ишемическая оптико-нейропатия правого глаза, после чего пациентка была госпитализирована в офтальмологическое отделение ГБУЗ НО «НОКБ имени Н. А. Семашко» г. Нижнего Новгорода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении: общее состояние пациентки удовлетворительное, жалоб по общему состоянию не было. Объективное исследование по органам и системам выявило увеличение подкожно-жирового слоя на животе и нижних конечностях, масса тела 100 кг, АД = 118/70 мм рт. ст., ЧД = 17 в мин, ЧСС = 78 уд./мин.

Status localis: острота зрения обоих глаз (VISUS) = 0,7, не корригирует.

Периметрия правого глаза (OD): концентрическое сужение периферических границ поля зрения

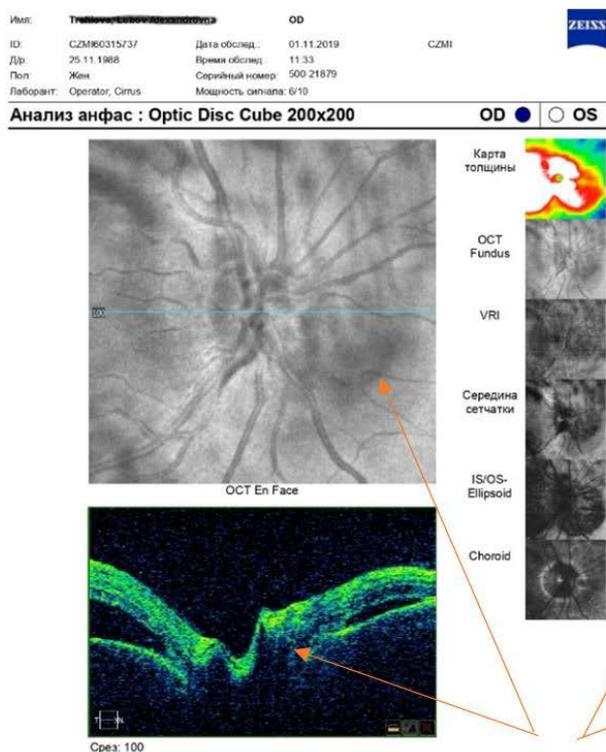


Рис. 1. ОКТ-карта ДЗН правого глаза до начала терапии (отек)

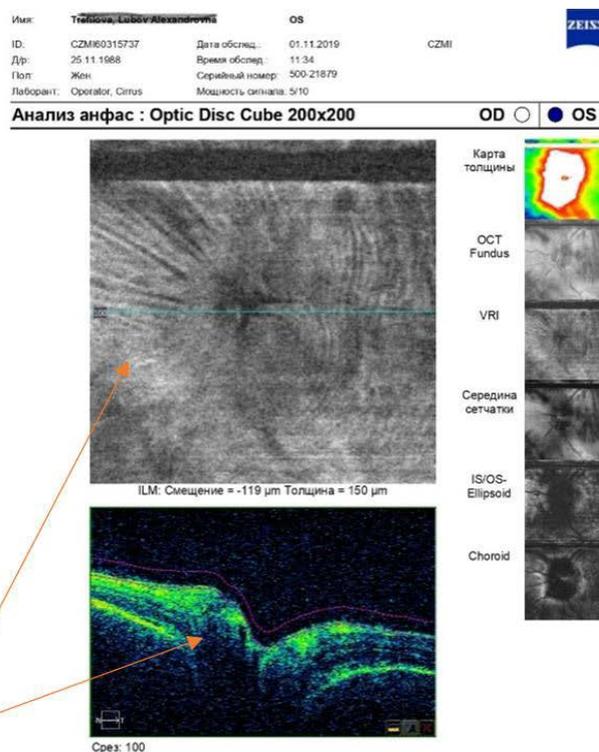


Рис. 2. ОКТ-карта ДЗН левого глаза до начала терапии (отек)

на 10°–15°; периметрия левого глаза (OS): концентрическое сужение периферических границ поля зрения на 5°–10°.

Глазное дно OD: диск зрительного нерва (ДЗН) розовый, границы ступеваны, а:в = 1/2, артерии сужены, в центральных отделах аномальные световые рефлексы (отек).

Глазное дно OS: ДЗН розовый, границы ступеваны, а:в = 1/2, артерии сужены, в центральных отделах физиологически световые рефлексы ослаблены.

Оптическая когерентная томография (ОКТ): явления двустороннего отека головки зрительного нерва, больше выражены справа (рис. 1, 2).

Толщина центрального подполя справа 764 мкм, слева – 569 мкм (рис. 3).

Лабораторное исследование было включено в стандарт обследования пациента с данной патологией органа зрения.

Общий анализ крови: Hb – 142 г/л, Eг – 5,44 x 10¹²/л, Le – 11,77 x 10⁹/л, Тг – 140 x 10⁹/л; сахар крови: 4,5 ммоль/л.

Коагулограмма: протромбиновое время 11,4 с, МНО 1,04, ПТИ 93,0 %, АЧТВ 32,1 с, фибриноген 3,0 г/л.

Биохимия крови: холестерин 5,7 ммоль/л, ТГ 2,09 ммоль/л, L-хол 3,5 ммоль/л, ЛОНП 0,96 ммоль/л, HDL-хол 1,30 ммоль/л, атерогенный индекс 3,38.

Исследование на антифосфолипидные антитела было назначено гематологом: антитела к дуспиральной ДНК 32,7 ед./мл, суммарные антитела к кардиолипину 31 ед./мл.

Консультация невролога: убедительных данных за наличие демиелинизирующего заболевания нет.

Консультация гематолога: установлено наличие 2-х эпизодов потери плода до 10 недель. Коагулогические исследования не выявили наличия волчаночного антикоагулянта. Иммунохемилюминесцентный анализ обнаружил трехкратно повышенный титр суммарных антител (IgG и IgM) к дуспиральной ДНК – 32,7 ед./мл (норма до 10 ед./мл) и к кардиолипину – 31 ед./мл (норма до 10 ед./мл). Отсутствие клинической и лабораторной симптоматики системного аутоиммунного заболевания дало основание остановиться на диагнозе «первичный антифосфолипидный синдром».

Учитывая умеренное снижение зрительных функций, отсутствие побледнения головки зрительного нерва, явления отека в макулярной области установлен окончательный диагноз.

Основное заболевание: острая передняя ишемическая оптическая нейропатия, неартериитная форма, обоих глаз.

Сопутствующее заболевание: первичный антифосфолипидный синдром. Ожирение смешанного генеза.

Проведенное лечение: гепарин 750 ЕД с дексаметазоном 0,4 % 0,5 мл парабульбарно № 10 (с антитромботической и противоотечной целью), этамзилат натрия 12,5 % 4 мл № 5 (для укрепления сосудистой стенки), фуросемид 20 мг внутривенно № 3 (с противоотечной целью), витамины В1, В6 внутримышечно (для улучшения трофики нервной ткани), мексифин 5 % 2 мл внутримышечно № 10 (как антиоксидант), пентоксифиллин 2 % 5 мл на 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия № 5 (для улучшения микроциркуляции в сосудах сетчатки и зрительного нерва), ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки постоянно как антиагрегант.

При выписке: диагностировано повышение зрительных функций до 1,0 на правом глазу и до 0,9 на левом.

Офтальмоскопически: ОУТ – остаточная ступеванность границ ДЗН в верхне-назальном секторе, что свидетельствует о частичной резорбции отека. На ОКТ – в макулярной области правого глаза локальная отслойка нейроэпителия, слои сетчатки дифференцированы, что также указывает на уменьшение отека макулярной зоны на фоне лечения (рис. 4).

Наблюдение в динамике через 2,5 месяца выявило стабильность зрительных функций, офтальмоскопически – небольшое побледнение височных половин дисков зрительных нервов, четкость границ, макулярные световые рефлексы нормальные. ОКТ сетчатки и зрительных нервов не выявила патологических изменений (рис. 5). Пациентке был рекомендован постоянный прием низких доз ацетилсалициловой кислоты, контроль массы тела.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай подтверждает данные литературы о том, что у молодых пациентов основным механизмом острых окклюзий сосудов сетчатки и зрительного нерва является тромбоз, вызванный наследственными и приобретенными тромбофилиями [26, 27].

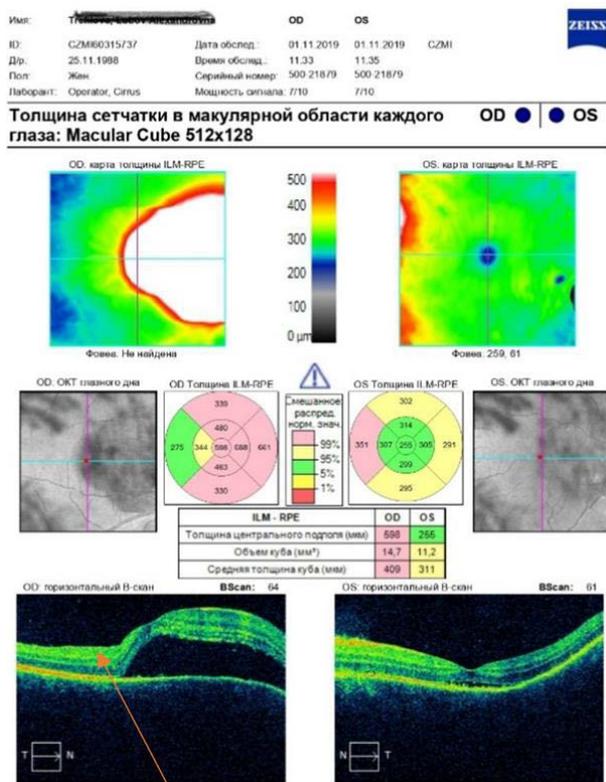


Рис. 3. ОКТ-карта макулярной зоны до начала терапии (отек справа)

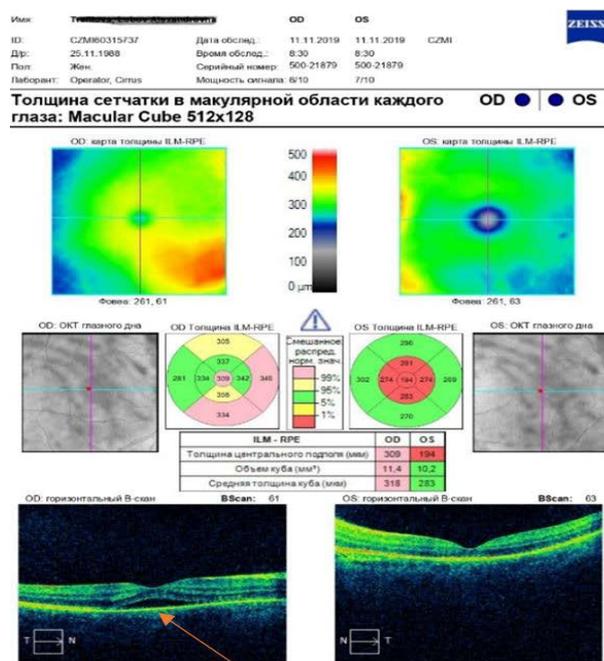


Рис. 4. ОКТ-карта макулярной зоны при выписке (остаточный отек)

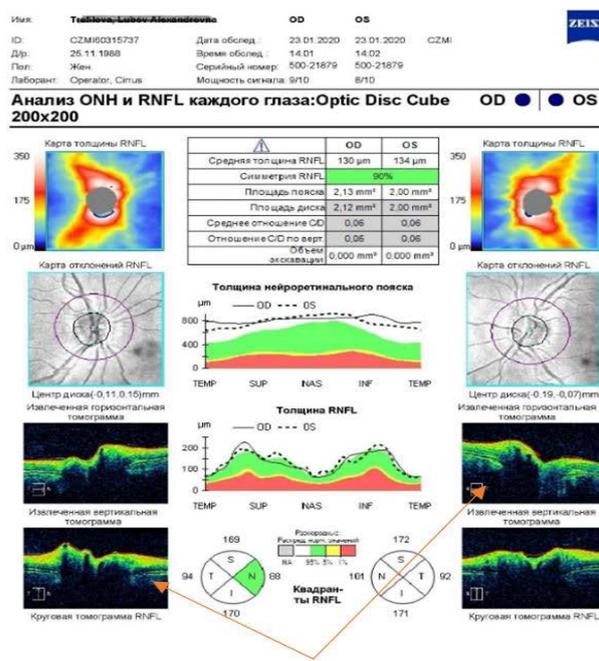


Рис. 5. ОКТ-карта ДЗН через 2,5 месяца

Причем чаще всего нарушения кровообращения в зрительном нерве проявляются в форме неартериитной передней ишемической оптиконейропатии [28, 29]. Двустороннее поражение зрительных нервов при АФС по литературным данным является редкой патологией [30]. Основанием для установления диагноза первичного антифосфолипидного синдрома как приобретенной тромбофилии у данной пациентки стали факт случившегося тромбоза сосудов зрительного нерва, серологические маркеры АФС и два эпизода потери плода. Коагуляционные тесты не позволяют ни подтвердить, ни опровергнуть диагноз тромбофилии.

В результате проведенной консервативной терапии произошло восстановление зрительных функций с нормализацией морфологических параметров сетчатки и зрительного нерва.

Высокий риск повторных тромбозов различной локализации является характерной особенностью

антифосфолипидного синдрома, что делает необходимым длительный и даже постоянный прием антиагрегантных лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антифосфолипидный синдром имеет широкий спектр тромботических и нетромботических клинических проявлений, включая тромбоокклюзионные поражения сосудов сетчатки и зрительного нерва. Их наличие у пациентов молодого возраста, не имеющих видимой сопутствующей патологии, должно вызывать особую настороженность офтальмологов в отношении тромбофилических состояний. Тщательный сбор анамнеза, клинико-лабораторное дообследование таких пациентов необходимы для своевременной диагностики и адекватной терапии антифосфолипидного синдрома.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шеремет Н. Л., Смирнова Т. В., Ронзина И. А. [и др.]. Анализ структуры, причин и факторов риска развития ишемической оптической нейропатии // Вестник офтальмологии. 2017. № 6. С. 50–58.
2. Borda M., Tabacaru B., Stanca T. H. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy – Case report // Rom J Ophthalmol. 2018. Vol 62 (3). P. 231–245.
3. Morrow M. J. Ischemic Optic Neuropathy // Continuum (Minneapolis). 2019. Vol. 25 (5). P. 1215–1235.
4. Храменко Н. И., Коновалова Н. В., Гузун О. В. Состояние региональной и центральной гемодинамики при ишемической нейропатии зрительного нерва // Офтальмологический журнал. 2018. № 3 (482). С. 3–9.
5. Михайлова М. А., Плюхова А. А., Балацкая Н. В., Будзинская М. В. Особенности развития окклюзионных поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва на фоне сердечно-сосудистых заболеваний // Практическая медицина. 2012. № 4 (59). С. 71–74.
6. Кутимова В. Г., Сухорукова А. В. Клинический анализ пациентов с передней ишемической нейропатией // Вестник ТГУ. 2012. Т. 17., № 1. С. 253–255.
7. Киреева А. А., Акчанова К. И., Шематонина К. А., Загидуллина А. Ш. Болезнь Хортона в практике офтальмолога // Оренбургский медицинский вестник. 2020. Том VIII, № 2 (30). С. 67–72.
8. Чернуха В. А., Атарщиков Д. С., Хамнагдаева Н. В., Пожаров И. В. Гигантоклеточный артериит в практике офтальмолога. Клинический случай // Офтальмология. 2019. № 16 (1). С. 109–114.
9. Cho H. J., Bloomberg J., Nichols J. Giant cell arteritis // Dis Mon. 2017. Vol. 63 (3). P. 88–91.

10. Patel H. R., Margo C. E. Pathology of Ischemic Optic Neuropathy // Arch Pathol Lab Med. 2017. Vol. 141 (1). P. 162–166.
11. Tournaire-Marques E. [Ischemic optic neuropathies] // J Fr Ophtalmol. 2020. Vol. 43 (6). P. 552–558.
12. Смирнова Т. В., Шелудченко В. М., Козловская Н. Л., Будзинская М. В., Велиева И. А. Электрофизиологическое исследование сетчатки при антифосфолипидном синдроме // Вестник офтальмологии. 2017. № 3. С. 22–29.
13. Tektonidou M. G., Andreoli L., Limper M. [et al.]. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults // Ann Rheum Dis. 2019. Vol. 78. P. 1296–1304.
14. Ермакова М. М., Нефедова Е. В., Иванова В. В. Антифосфолипидный синдром: клинический случай варианта Снеддона // Здравоохранение Чувашии. 2018. № 2. С. 61–66.
15. Uludag G., Onghanseng N., Tran A. N. T. [et al.]. Current concepts in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome and ocular manifestations // J Ophthalmic Inflamm Infect. 2021. Vol. 11 (1). P. 11.
16. Franco A. M., Medina F. M., Balbi G. G., Levy R. A., Signorelli F. Ophthalmologic manifestations in primary antiphospholipid syndrome patients: A cross-sectional analysis of a primary antiphospholipid syndrome cohort (APS-Rio) and systematic review of the literature // Lupus. 2020. Vol. 29 (12). P. 1528–1543.
17. Takkar B., Khokhar S., Kumar U., Venkatesh P. Necrotising scleritis, keratitis and uveitis in primary antiphospholipid syndrome // BMJ Case Rep. 2018. bcr2017220647.
18. Shapira Y., Ben-Arie-Weintrob Y., Gilburd B., Reuter S., Sánchez-Castañón M., López-Hoyos M., Agmon-Levin N. Antiphospholipid antibodies may be associated with uveitis // Eur J Ophthalmol. 2020. Vol. 4. 1120672120968729.
19. Tugcu B., Acar N., Coskun C.T., Celik S., Yigit F.U. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy as the presenting manifestation of primary antiphospholipid syndrome // Indian J Ophthalmol. 2014. Vol. 62 (5). P. 642–644.
20. Sebrow D. B., Jung J. J., Horowitz J., Odel J. G., Freund K. B. Macular perivenous retinal whitening and presumed retino-ciliary sparing in a recurrent central retinal vein occlusion associated with the antiphospholipid syndrome and cryoglobulinemia // Retin Cases Brief Rep. 2018. Vol. 12 (3). P. 159–165.
21. Pérez-Crespo A., Gutiérrez-Ortiz C. Retinal arterial and venous obstruction as the first manifestation of an antiphospholipid antibody syndrome // Arch Soc Esp Oftalmol. 2021. Vol. 96 (7). P. 380–383.
22. Yang P., Kruh J. K., Foster C. S. Antiphospholipid antibody syndrome // Curr Opin Ophthalmol. 2012. Vol. 23(6). P. 528–532.
23. Kalábová S., Marešová K., Karhanová M. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: treatment and risk factors // Cesk Slov Oftalmol. 2020. Vol. 76 (2). P. 78–87.
24. Sanchez J. M., Mauricio D. M., Amer R. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Skin, Eye and Brain Involvement // Ocul Immunol Inflamm. 2020. Vol. 13. P. 1–3.
25. Storey P., Ter-Zakarian A., Rao N., Rodger D. Severe bilateral retinal vascular occlusion as first presentation of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome // Retin Cases Brief Rep. 2017. Vol. 11 (1). P. 44–48.
26. Yun Y. I., Kim J. H., Lim S. H. [et al.]. Case of catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as neuroretinitis and vaso-occlusive retinopathy // BMC Ophthalmol. 2020. Vol. 20 (1). P. 482.
27. Kucukkomurcu E., Unal A. U., Esen F., Ozen G., Direskeneli H., Kazokoglu H. Ocular Posterior Segment Involvement in Patients with Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus // Ocul Immunol Inflamm. 2020. Vol. 28 (1). P. 86–91.
28. Rizzo J. F. Unraveling the Enigma of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy // J Neuroophthalmol. 2019. Vol. 39 (4). P. 529–544.
29. Oterendorp C., Lagrèze W. A., Nicolas Feltgen N. [Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Pathogenesis and Therapeutic Approaches] // Klin Monbl Augenheilkd. 2019. Vol. 236 (11). P. 1283–1291.
30. Cho J., Kim B. S., Yoo W., Seo S. W., Chung I. Y. Antiphospholipid syndrome of Bilateral Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Patient Deteriorating Over Time // Korean J Ophthalmol. 2021. Vol. 35 (2). P. 169–170.

Сведения об авторах:

Т. И. Полтанова – кандидат медицинских наук, доцент
 Н. Ю. Белоусова – кандидат медицинских наук
 С. А. Волкова – кандидат медицинских наук, доцент

Information about authors:

T. I. Poltanova – MD, Associate Professor
 N. Ju. Belousova – MD
 S. A. Volkova – MD, Associate Professor

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 25.02.2022; одобрена после рецензирования 11.05.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 25.02.2022; approved after reviewing 11.05.2022; accepted for publication 03.06.2022.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА НА ФОНЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

Олеся Андреевна Филиппова¹, Ирина Вениаминовна Вахлова²,
Николай Николаевич Кузнецов³, Ольга Танюхановна Кабдрахманова⁴

^{1,2,3} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

^{1,2,4} ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

¹ glesenok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6592-3784>

² vachlova-61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

³ kuznetsovnik@yandex.ru

⁴ kab-olya@yandex.ru

Аннотация

Введение. Проблема неонатальных тромбозов в клинической практике приобретает все большую актуальность в связи с ее значением в развитии осложненного течения периода новорожденности у детей с наследственными и приобретенными факторами тромбогенного риска. **Цель работы** – представить клинический случай развития множественных тромбозов у доношенного новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца на фоне мультигенной тромбофилии, осложнившегося неонатальным сепсисом. **Материалы и методы.** Материалами для исследования послужила первичная медицинская документация: история новорожденного, история болезни пациента – новорожденного ребенка с установленным диагнозом тромбоза крупных сосудов, с врожденным пороком сердца и наличием генетической тромбофилии, находившимся под наблюдением в течение двух месяцев. Оценивали результаты проведенных объективных, лабораторных (клинические анализы крови, исследование показателей гемостаза, концентрации гомоцистеина, молекулярно-генетическое исследование генов ферментов гемостаза, генов ферментов фолатного цикла) и инструментальных (КТ-ангиография органов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ЭХО-кардиография, ультразвуковая доплерография) методов исследования. **Результаты и обсуждение.** В рассматриваемом клиническом наблюдении отягощенный молекулярно-генетический фон, заключающийся в виде носительства полиморфизмов гена ингибитора активатора плазминогена и генов ферментов фолатного цикла: MTHFR 677 – С/Т, MTHFR 2756 – А/Г, MTRR 66 – G/G, гипергомоцистеинемия явились факторами, обусловившими формирование множественных тромбозов у пациента, родившегося с критическим врожденным пороком сердца (ВПС), способствовали генерализации инфекционного процесса с развитием полиорганной недостаточности, усугубили течение послеоперационного периода после коррекции порока сердца. **Заключение.** Клинический случай демонстрирует развитие множественных тромбозов и септического процесса у ребенка, родившегося с ВПС. Результаты молекулярно-генетического исследования доказали наличие у ребенка наследственной тромбофилии, явившейся предиктором развития тромбозов и, возможно, фактором риска, усугубившим тяжесть генерализованного инфекционного процесса, осложнившего пре- и послеоперационный периоды лечения основного заболевания – ВПС.

Ключевые слова: новорожденный, тромбоз, тромбофилия, гомоцистеин.

Для цитирования: Филиппова, О. А. Клинический случай реализации тромбозов у новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца на фоне наследственной тромбофилии / О. А. Филиппова, И. В. Вахлова, Н. Н. Кузнецов, О. Т. Кабдрахманова // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3). С. 100-106. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-100-106>

@ Филиппова О. А., Вахлова И. В., Кузнецов Н. Н., Кабдрахманова О. Т.
@ Filippova O. A., Vakhlova I. V., Kuznetsov N. N., Kabdrakhmanova O. T.

CLINICAL CASE OF THROMBOSIS IN A NEWBORN CHILD WITH CONGENITAL HEART DISEASE AGAINST THE BACKGROUND OF HEREDITARY THROMBOPHILIAOlesia A. Filippova¹, Irina V. Vakhlova², Nikolay N. Kuznetsov³, Olga T. Kabdrakhmanova⁴^{1,2,3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{1,2,4} Regional children's clinical hospital, Ekaterinburg, Russia¹ glesenok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6592-3784>² vachlova-61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>³ kuznetsovniknik@yandex.ru⁴ kab-olya@yandex.ru**Abstract**

Introduction. The problem of neonatal thrombosis is becoming increasingly urgent in clinical practice due to its importance in the development of a complicated course of the neonatal period in children with hereditary and acquired thrombogenic risk factors. **The aim of the investigation** is to present a clinical case of multiple thromboses in a premature newborn infant with congenital heart disease on the background of multigenic thrombophilia, complicated by neonatal sepsis. **Materials and methods.** Materials for the investigation were the primary medical records: history of the newborn, medical history of the patient-newborn child with the established diagnosis of great-vessel thrombosis, with the congenital heart disease and the presence of genetic thrombophilia, who was under observation for 2 months. The findings of objective, laboratory (clinical blood tests, investigation of hemostasis parameters, homocysteine concentration, molecular-genetic study of hemostasis enzymes genes, folate cycle enzymes genes) and instrumental (CT angiography, ultrasonic examination of abdominal cavity and retroperitoneal organs, ECHO cardiography, ultrasonic Dopplerography) research methods were evaluated. **Results and Discussion.** In the clinical observation under consideration, there was a burdened molecular genetic background consisting of carriage of plasminogen activator inhibitor gene polymorphisms and folate cycle enzyme genes: MTHFR 677 – C/T, MTHFR 2756 – A/G, MTRR 66 – G/G, and hyperhomocysteinemia were the factors responsible for multiple thrombosis in a patient born with critical congenital heart disease (CHD), contributed to generalization of the infection process with the development of multiple organ failure, and exacerbated the postoperative period after correction of heart disease. **Conclusion.** The clinical case demonstrates the development of multiple thrombosis and septic process in a child born with CHD. The results of molecular genetic study proved the presence of hereditary thrombophilia in the child, which was a predictor of thrombosis development and probably a risk factor aggravating the severity of generalized infectious process, which complicated pre- and postoperative periods of the main disease, CHD.

Key words: newborn, thrombosis, thrombophilia, homocysteine.

For citation:

Filippova O. A., Vakhlova I. V., Kuznetsov N. N., Kabdrakhmanova O. T. Clinical case of thrombosis in a newborn child with congenital heart disease against the background of hereditary thrombophilia. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 100-106. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-100-106>

ВВЕДЕНИЕ

Подвергается сомнению значение генетических полиморфизмов в развитии тромбозов различной локализации у новорожденных детей [1–4]. В 1995 и 1997 гг. два регистра новорожденных из Канады и Германии собрали проспективные данные о случаях тромботических состояний из нескольких центров [5]. В исследовании Rukhmi Bhat, Riten Kumar с соавт. частота неонатального тромбоза определяется как 15,0 на 1000 госпитализаций [6]. Неонатальный ишемический инсульт имеет распространенность 1:4000 новорожденных детей [7, 8]. По нашему мнению, распространенность тромбозов других локализаций у новорожденных мало исследована, представлена отдельными клиническими случаями и требует более широкого освещения и профессионального обсуждения в доступной медицинской литературе.

Цель работы – представить клинический случай развития множественных тромбозов у доношенного новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца на фоне мультигенной тромбофилии, осложнившегося неонатальным сепсисом.

МАТЕРИАЛЫ МЕТОДЫ

Представлен клинический случай острого нарушения мозгового кровообращения и тромбоза подкожной вены левой конечности у новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца (ВПС). Материалами для исследования послужила первичная медицинская документация: история новорожденного, история болезни пациента – новорожденного ребенка с установленным диагнозом тромбоза крупных сосудов с врожденным пороком сердца и наличием генетической тромбофилии, находившимся под наблюдением в течение двух

месяцев. Оценивали результаты проведенных объективных лабораторных методов исследования: клинические анализы крови, исследование крови на гемостаз, концентрацию гомоцистеина, генетическое исследование генов ферментов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемостаза, полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла; инструментальных методов исследования: инструментальная визуализация ВПС и локализации тромба – КТ-ангиография органов грудной клетки и головного мозга, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства (УЗИ), ЭХО-кардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ребенок Я. от 2-й беременности, протекавшей на фоне ранней пренатальной диагностики (в 13 недель ВПС): атриовентрикулярный канал, общий артериальный ствол. В 14 недель беременности был проведен кордоцентез для диагностики хромосомных патологий, получен полный хромосомный набор клеток человека 46XY. Второй триместр беременности протекал на фоне бессимптомной бактериурии, анемии легкой степени и гестационного сахарного диабета, не требовавшего назначения инсулинотерапии. У матери вторые роды протекали быстро, в 39–40 недель, продолжительность родов составляла 2 часа 5 минут, безводный период был коротким (5 минут), потуги продолжались в течение 5 минут.

Родился ребенок, мальчик, с массой тела 3620 граммов, длиной тела 52 см, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, соответственно, 6 и 7 баллов. Состояние новорожденного оценивалось как тяжелое за счет нарушения кровообращения 2Б стадии. На момент первого осмотра в родильном зале кожа и видимые слизистые, имели цианотичный оттенок, тургор тканей был достаточным, подкожно-жировая клетчатка была развита хорошо. Дыхание пуэрильное, проводилось по всем легочным полям, хрипов не наблюдалось. Частота дыхательных движений – 70 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, выслушивался грубый интенсивный систолический шум в точке верхушечного толчка и точке Боткина – Эрба. Частота сердечных сокращений варьировала от 170 до 190 ударов в минуту. Живот – правильной формы, мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации, печень выступала из-под края реберной дуги на 0,5 см, край ровный, безболезненный. Селезенка не пальпировалась. Отмечалось отхождение мочи.

Учитывая наличие внутриутробно диагностированного ВПС, уточненного после рождения в родовом зале при проведении ЭХО-КГ, был поставлен диагноз: врожденный порок сердца: критический стеноз клапана легочной артерии (градиент систолического давления на клапане 62 мм рт. ст.), деструкто-транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки. В связи с пороком сердца ребенок был переведен с первых минут жизни в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Учитывая наличие сложного комбинированного ВПС с дуктус-зависимым кровообращением, для поддержа-

ния проходимости артериального протока была начата инфузия простагландина (Е1-алпростадил, Ай Ди Ти Биологика ГмбХ, Германия) в дозе 0,05 мкг/кг/мин. через периферический внутривенный катетер с дополнительным портом В. Braun Melsungen AG (размер 24G × 3/4), установленный в медиальную подкожную вену правой руки. Состояние ребенка в течение первых суток стабилизировалось.

На вторые сутки жизни ребенок был переведен в стабильном состоянии в отделение патологии новорожденных для подготовки к оперативному вмешательству для коррекции ВПС. Нарушение кровообращения не нарастало.

На восьмые сутки жизни появились маркеры воспаления: лейкоцитоз $22,24 \times 10^9$ /л, СРБ 66 мг/л, ПКТ 7,95 мг/л (табл. 1, 2) и прогрессирование нарушения кровообращения, включая высокие показатели креатинина и мочевины (табл. 2), что потребовало перевода в ОРИТН. При оценке неврологического статуса ребенок находился в сознании, на осмотр реагировал гримасой плача. С учетом нарастания кислородной зависимости, неэффективности самостоятельного дыхания, снижения показателей сатурации до 60 % ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких с параметрами вентиляции (РЕЕР 5 см H₂O, PIP 22 см H₂O, частота вдохов 60 в минуту, FiO₂ – 30 %). При объективном осмотре отмечались бледно-цианотичная окраска кожи, выраженная пастозность тканей, нарастание тахикардии до 180 в минуту и тахипноэ до 70 в минуту. Пульсация на лучевых артериях и артериях тыла стопы была удовлетворительная. Показатели артериального давления находились в пределах нормы. При проведении ЭХО-КГ наблюдалось отсутствие прямого тока крови по легочной артерии, уменьшение размеров открытого артериального протока, что потребовало увеличения дозы простагландина Е1 до максимальной – 0,1 мкг/кг/мин. Был установлен венозный доступ в большую подкожную вену бедра по методу Сельдингера катетером для центральных вен В. Braun Certofix Mono Paed S110, начата комбинированная антибактериальная (меропенем 20 мг/кг и линезолид 10 мг/кг) и противогрибковая (флуконазол 25 мг/кг с переходом на 12 мг/кг) терапия. С учетом клиники и маркеров воспаления был выставлен дополнительный конкурирующий с основным заболеванием диагноз: поздний неонатальный сепсис. Во время всего наблюдения при проведении инфузионной терапии с целью профилактики тромбозов катетеров в инфузионный раствор добавлялся гепарин натрия из расчета 1 ЕД/мл готового раствора согласно клиническим рекомендациям [9].

К 13 суткам жизни маркеры воспаления снизились (табл. 1, 2), состояние ребенка стабилизировалось, он был переведен в детское кардиохирургическое отделение. При поступлении в место стояния венесекции – большая подкожная вена бедра слева – отмечались признаки тромбоза (изменение цвета кожного покрова в виде синюшного оттенка, болезненность в месте стояния венозного катетера, отсутствие проходимости инфузионного раствора). Продолжалась терапия простагландином Е1 в дозировке 0,01 мкг/кг/мин., антибактериаль-

ная терапия, в составе инфузионной терапии вводился гепарин натрия. В результате проведения УЗИ сосудов вен в просвете большой подкожной вены бедра слева был обнаружен тромб. Центральный венозный катетер в месте стояния большой подкожной вены бедра слева был удален. Установлен подключичный катетер в правую подключичную артерию, выполнено зондирование полостей сердца. Был назначен низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия в дозе 1,5 мг/кг).

На 14 сутки жизни с учетом анатомии порока сердца, течения инфекционного процесса было принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме системно-легочного шунта без искусственного кровообращения. Состояние ребенка на момент окончания операции оставалось стабильным. Проводились инотропная поддержка адреномиметиками (допамин 0,05 мкг/кг/мин.), введение низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия 1,5 мг/кг). Через шесть часов после операции появился высокий уровень азотистых шлаков в крови. Проведение УЗИ сосудов почек выявило сохранность кровотока в почках. Учитывая сохраняющийся высокий уровень креатинина (171 ммоль/л), были выставлены показания для проведения процедуры перитонеального диализа, что потребовало установки перитонеального катетера.

На 15 сутки, с учетом уровня гемоглобина (70 г/л), проводилась гемотрансфузия эритроцитарной взвеси по индивидуальному подбору. По данным УЗИ сосудов конечности отмечалась положительная динамика в виде регрессирования тромбоза подкожной вены бедра и полного восстановления кровотока. Терапия низкомолекулярным гепарином была закончена на 15 сутки жизни, по данным коагулограммы – выраженная тромбоцитопения (77*10⁹/л), умеренная гипофибриногенемия (1,5 г/л), умеренное увеличение концентрации Д-димеров (1,81 г/мл) (табл. 3).

На 16 сутки жизни перитонеальный катетер был удален. В это же время у ребенка появились неврологические симптомы в виде гипотонии, гипорефлексии, что явилось основанием для подозрения на наличие синус-тромбоза головного мозга.

На 18 сутки ребенок поступил в ОРИТН ОДКБ, состояние расценивалось как тяжелое за счет течения послеоперационного периода, дыхательной недостаточности 3-й степени, нарушения кровообращения 1–2-й степени. Объективно отмечалось наличие массивных отеков конечностей, сохранялась неврологическая симптоматика, продолжа-

Общий анализ крови пациента Я.

Сутки жизни	WBC 10*9/л	RBC 10*12/л	HGB г/л	PLT 10*9/л	NEY %	Lym %	Mon %	EO %
1	19,54	4,77	141	156	79,5	13,1	6,0	0,9
2	17,74	4,58	136	157	60,4	20,2	7,9	11,2
8	22,24	3,65	134	151	65,8	21,2	15,1	10,8
10	9,06	3,64	134	142	32,3	40,1	22,0	4,6
12-13	7,74	2,33	70	143	35,6	41,3	18,0	3,9
15	10,4	4,7	138	77	44,0	31,4	22,7	1,4
18	9,99	4,63	134	127	42,0	34,1	17,6	5,6
28	7,46	4,34	134	358	42,6	33,8	8,3	1,0

Таблица 1

Биохимические анализы крови пациента Я.

Сутки жизни	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Общий белок, г/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, мкмоль/л	СРБ, мг/л	ПКТ, мг/л
1	4,35	136	51			0,23	
2	4,22	136	50			0,51	
8	4,0	135	56	161	15,8	66,0	7,95
10	2,93	141	50	145	17,5	45,0	3,18
12-13	3,1	144	50	171	17,0	33,0	2,17
15	6,03	140	51	130	18,1	22,0	0,39
18	4,31	139	50	110	12,3	2,75	0
28	4,33	134	50	50	12,1	0,1	
35	4,35	135	50	30	12,1	0,2	

Таблица 2

Коагулограмма крови пациента Я.

Сутки жизни	PLT, 10*9/л	Фибриноген, г/л	АЧТВ, сек	Д-димер, нг/мл	ПТВ, сек	Антитромбин, %	Протеин С, %
2	157	3,3	55	1,1	13	63	35
15	77	1,5	70	1,81	14,4	52,1	35
18	127	3,3	47,2	4,04	13,4		
28	358	3,4	45,3	1,4	12,4		

Таблица 3

ло сохраняться умеренное повышение азотистых шлаков при нормальном уровне электролитов крови (табл. 2). По данным нейросонографии выявлены признаки паренхиматозного кровоизлияния в теменные области головного мозга. По результатам КТ-ангиографии головного мозга диагностирован подострый синус-тромбоз верхнего саггитального и левого поперечного синусов; выявлены венозные геморрагические инфаркты в теменных областях с двух сторон, умеренно выраженные признаки отека вещества головного мозга. Возобновлена терапия низкомолекулярным гепарином (эноксапарин натрия 3 мг/кг/сут) в два внутривенных введения; по данным коагулограммы отмечена положительная динамика – увеличение тромбоцитов (127 × 10⁹/л), нормализация концентрации фибриногена (3,3 г/л), увеличение концентрации Д-димеров (4,04 г/мл), что косвенно свидетельствует о лизисе тромбов (табл. 3). Ребенку продолжена антибактериальная терапия, сохранялась потребность в ИВЛ. Учитывая наличие у пациента тромбозов различной локализации, провели молекулярно-генетическое исследование генов плазменного, фибринолитического, тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также генов ферментов фолатного цикла.

Маркеры генетической тромбофилии у пациента Я. (18 сутки жизни)

Гены	Гены	Выявленный генотип	Нормальный генотип
Фибриноген	FGB -455 G>A	G/G	G/G
Ингибитор активатора плазминогена	PAI-1 -675 5G>4G	4G/4G	5G/5G
Протромбин	F2 20210 G>A	G/G	G/G
Фактор 5	F5 1691 G>A	G/G	G/G
Фактор 7	F7 10976 G>A	G/G	G/G
Фактор 13	F13 34 G>T	G/G	G/G
Интегрин альфа 2	ITGA2 807 C>T	G/G	G/G
Тромбоцитарный гликопротеин IIIb	ITGB3 1565 T>C	T/T	T/T
Метилентетрагидрофолат-редуктаза 677	MTHFR 677 C>T	C/T	C/C
Метилентетрагидрофолат-редуктаза 1298	MTHFR 1298 A>C	A/A	A/A
Метионин-синтаза	MTR 2756 A>G	A/G	A/A
Метионин-синтаза-редуктаза	MTRR 66A>G	G/G	A/A

Таблица 5

Уровень гомоцистеина крови пациента Я.

На 20 сутки у ребенка был отмечен эпизод тонико-клонических судорог. Был назначен фенобарбитал (50 мг в сутки). Таким образом, к 20 суткам жизни ребенок наблюдался с диагнозом:

Основной: 1. Оперированный врожденный порок сердца: критический стеноз клапана легочной артерии (операция: системно-легочный шунт, клипирование открытого артериального протока),

D-транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки. 2. Подострый синус-тромбоз в области верхнего сагитального и левого поперечного синусов. Венозные геморрагические инфаркты в теменных областях с двух сторон. Тромбоз большой подкожной вены левой нижней конечности.

Сложнения основного заболевания: поздний неонатальный сепсис.

В лечении продолжалась инфузионная, антибактериальная, антикоагулянтная терапия.

Молекулярно-генетическое исследование выявило носительство следующих патологических полиморфизмов (табл. 4):

1) патологическая гомозигота 4G/4G гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1-675;

2) гетерозиготное носительство генов ферментов фолатного цикла – MTHFR 677 C/T, MTR 2756 A/G, MTRR 66 A/G.

Результаты молекулярно-генетического исследования явились основанием для дополнительного исследования концентрации уровня гомоцистеина в крови. У пациента Я. уровень гомоцистеина составлял 34,4 мкмоль/л, что значительно превышало референсные значения (табл. 5). В связи с этим дополнительно в терапию назначен комплекс витаминов группы В.

В течение последующих 10 дней на фоне проводимого лечения в состоянии ребенка отмечалась медленная положительная динамика: ребенок находился в сознании, судорожный синдром купировался, уменьшались признаки недостаточности кровообращения, стабилизировались показатели

Время исследования	Гомоцистеин, мкмоль/л	Референсные значения Наумов А. В., 2013 [10], Березовская Т. С., 2018 [11]
18 сутки жизни	34,4	До 5 мкмоль/л
38 сутки жизни – после применения препаратов комплекса группы В в течение 10 дней	5,69	

гемодинамики. Продолжалась ИВЛ в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания. В неврологическом статусе сохранялись гипотония, гипорефлексия, сосательный рефлекс был угнетен.

К 28 дню жизни состояние ребенка стабилизировалось. Параметры ИВЛ минимальные, мальчик был экстубирован и переведен на неинвазивную респираторную поддержку СРАР. Появилась положительная динамика в неврологическом статусе: ребенок стал более активно реагировать на осмотр, открывать глаза, появился кашлевой рефлекс. Энтеральное питание усваивал в объеме 2/3 физиологической потребности. Массивные отеки полностью регрессировали, диурез в пределах физиологической нормы. Далее ребенка перевели на самостоятельное дыхание с умеренной кислородной зависимостью. Уровень лабораторных показателей практически нормализовался, отчетливая положительная динамика в лейкоцитарной формуле, уровень биохимических маркеров соответствовал физиологической возрастной норме.

На 35 сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии недоношенных и новорожденных детей в состоянии средней степени тяжести. Тяжесть за счет умеренной неврологической симптоматики, дыхательной недостаточности 1 степени с умеренной кислородной зависимостью, характерной для оперированного порока сердца. В течение двух недель купирована дыхательная недостаточность, полностью купирована кислородная зависимость, неврологическая симптоматика регрессировала, физиологические рефлексы демонстрировал в полном объеме, симптомы системной вос-

палительной реакции регрессировали полностью (табл. 2). Отменена антибактериальная терапия, терапия низкомолекулярным гепарином была закончена. Уровни креатинина и мочевины нормализовались. Уровень гомоцистеина снизился до верхней границы нормы (табл. 5). Энтеральное кормление усваивал в объеме физиологической потребности, появился выраженный сосательный рефлекс. Сохранялась мышечная гипотония конечностей. В возрасте 2,5 месяца ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с окончательным диагнозом.

Клинический диагноз

Комбинированный основной:

1. Оперированный врожденный порок сердца: критический стеноз клапана легочной артерии (операция: системно-легочный шунт, клипирование открытого артериального протока), D-транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки.

2. Подострый синус-тромбоз в области верхнего саггитального и левого поперечного синусов. Период реконвалесценции.

Осложнения основного заболевания:

Поздний неонатальный сепсис.

Фон:

Мультигенная тромбофилия, ассоциированная с нарушением фолатного цикла. Гипергомоцистемия.

После выписки домой ребенок наблюдается в медико-организационном кабинете по наблюдению детей на базе Областной детской клинической больницы. Развивается соответственно возрасту. Неврологическое развитие ребенка не отстает от сверстников.

Прогноз для жизни пациента Я. благоприятный при мониторинговании показателей гемостаза и своевременной коррекции гемостазиологических нарушений и концентрации гомоцистеина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбозы у новорожденных имеют многочисленные как генетические, так и приобретенные факторы тромбогенного риска [5, 18, 19]. Семейная тромбофилия рассматривается как сложное генетическое заболевание, вызванное сегрегацией двух или более генных дефектов (известных и неизвестных) в семье. Описаны десятки генетических полиморфизмов, носительство которых связано с развитием протромботических состояний в системе гемостаза и риском развития артериальных и венозных тромбозов [14, 20]. Самыми изученными из наследственных тромбофилий считаются мутация фактора V (Лейден) и мутация протромбина (фактор II), многие исследователи ассоциируют их с акушерскими осложнениями [15, 16].

Известны генетические дефекты: дефицит белка C, белка S и антитромбина, а также активированная резистентность белка C, связанная с фактором V Лейдена [12, 13]. У пациента Я. не отмечалось наличия дефицита протеина C и S, и антитромбин был в пределах референсных значений. Отягощенный молекулярно-генетический фон проявлялся в виде полиморфизмов гена ингибитора активатора плазминогена и генов ферментов фолатного цикла: MTHFR 677 – C/T, MTHFR 2756 – A/G, MTRR 66 – G/G и их сочетания. Биохимическая реализация этих полиморфизмов выражалась в повышении концентрации гомоцистеина, превышавшей норму в семь раз. Известно, что эндотелий – это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз различными функциями, одной из которых является модуляция сосудистого тонуса [21]. Эндотелиальная дисфункция является одним из главных патогенетических звеньев многих заболеваний [22–24]. Значимый маркер дисфункции эндотелия – изменение уровня гомоцистеина в крови [11]. Доказана роль гомоцистеина в возникновении патологии плаценты и плода, а также роль в развитии нейроинфекций у детей [10, 25]. Уровень гомоцистеина повышен при развитии сепсиса у взрослых [26] и, возможно, является патогенетически значимым в развитии сепсиса у новорожденных детей. У пациента Я. при рождении отмечалась тяжелая патологическая патология, ВПС, требовавшая оперативного вмешательства, и раннее развитие генерализованного инфекционного процесса. Антикоагулянтная терапия в сочетании с комплексом витаминов группы B при тромбозах крупных сосудов у новорожденных, обусловленных полиморфизмами в генах ферментов фолатного цикла и гипергомоцистемией, показывает клиническую эффективность [17]. У пациента Я. на фоне указанной назначенной терапии отмечалось снижение концентрации гомоцистеина до нормы, полная реканализация венозных сосудов, восстановление утраченных функций органов и систем, включая нормализацию неврологического статуса и функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай демонстрирует развитие множественных тромбозов и септического процесса у ребенка, родившегося с ВПС. Результаты молекулярно-генетического исследования доказали наличие у ребенка наследственной тромбофилии, явившейся предиктором развития тромбозов и, возможно, фактором риска, усугубившим тяжесть генерализованного инфекционного процесса, осложнившего пред- и послеоперационный периоды лечения основного заболевания – ВПС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sarecka-Hujar B., Kopyta I., Skrzypek M. Lack of Associations Between PAI-1 and FXIII Polymorphisms and Arterial Ischemic Stroke in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan – Dec; 25: 1076029619869500. DOI: 10.1177/1076029619869500. PMID: 31530188; PMCID: PMC6829646.
2. Curry C. J., Bhullar S., Holmes J., Delozier C. D., Roeder E. R., Hutchison H. T. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *Pediatr Neurol.* 2007; 37 (2): 99–107.
3. Simchen M. J., Goldstein G., Lubetsky A., Strauss T., Schiff E., Kenet G. Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2009; 40 (1): 65–70.

4. Juan Arnaez, Gemma Arca, Ana Marti'n-Ancel, Thais Agut, Alfredo Garcia-Alix. Neonatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Related to Family History, Maternal Diseases, and Genetic Thrombophilia Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis 1–6, The Author(s) 2017.
5. Tavladaki T., Blevrakis E., Spanaki A.-M. [et al.]. Arterial thrombosis in children. University of Crete; University Hospital of Crete, Heraklion, Greece. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302724.0759.
6. Van Ommen C. H., Heijboer H., Buller H. R., Hirasing R. A., Heijmans H. S., Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr (2001), 139 (5) : 676–681.
7. Chalmers E. A. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. Thromb Res (2006), 118 (1) : 3–12.
8. Furie B., Furie V. C. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med 2008; 359 : 938–949.
9. Парентеральное питание недоношенных. Клинические рекомендации / под редакцией Н. Н. Володина. Подготовлены Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины совместно с Ассоциацией неонатологов 2015. URL : <http://nauka.x-pdf.ru/17meditsina/207263-1-klinicheskie-rekomendacii-parenteralnoe-pitanie-novorozhdennihklinicheskie-rekomendacii-pod-redakciey-akademika-ran.php>.
10. Наумов А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы: монография / А. В. Наумов. Минск : Профессиональные издания, 2013. 311 с.
11. Березовская Т. С., Мироманова Н. А. Диагностическое значение определения гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейротрофических // Журнал инфектологии. 2018; 10 (1) : 42–46. URL : <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-42-46>.
12. Kim S. J., Sabharwal S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systemic review and pooled analysis. J Pediatr Orthop B (2014), 23 (4) : 389–393.
13. Goudie A., Dynan L., Brady P. W., Fieldston E., Brilli R. J., Walsh K. E. Costs of venous thromboembolism, catheter-associated urinary tract infection, and pressure ulcer. Pediatrics (2015), 136 (3) : 432–439.
14. Weitz J. I., Bates S. M. New anticoagulants. J Thromb Haemost, 2005; 3 : 1843–1853.
15. Bates S. M., Weitz J. I. Coagulation assays. Circulation, 2005; 112 : 53–60.
16. Kannemeier C., Shibamiya A., Nakazawa F. [et al.]. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104 : 6388–6393.
17. Faeh D., Chiolerio A., Pascaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? Swiss Med Wkly. 2006; 136 : 745–756.
18. Филиппова О. А., Вахлова И. В., Кузнецов Н. Н., Аболина Т. Б., Цаур Г. А. Ассоциация вариантов генов плазменного (FGB -455 G>A (RS1800790), F2 20210 G>A (RS1799963), F5 1691 G>A (RS6025), F7 10976 G>A (RS6046), F13 G>T (RS5985)), тромбоцитарного (ITGA2 807 C>T (RS1126643), ITGB3 1565 T>C (RS5918)), фибринолитического (PAI-1 -675 5G>4G (RS1799889)) звеньев гемостаза с артериальными или венозными тромбозами у новорожденных: исследование «случай-контроль» // Педиатрическая фармакология. 2020. № 5. 437–445.
19. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике : руководство для врачей / под редакцией Д. Макацария. М., 2011. 1056 с.
20. de Veber G., Kirkham F., Shannon K. [et al.]. Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. Haematologica. 2019 Aug; 104 (8) : 1676–1681. DOI: 10.3324/haematol.2018.211433.
21. Markov Kh. M. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction // Cardiology. 2005. Т. 45, № 12. P. 62–72.
22. Maleev V. V. The system of hemostasis and the state of the endothelium in infectious pathology / V.V. Maleev [and others] // Infectious diseases. 2009. Т. 7, No. 1. P. 11–15.
23. Azarenok A. A. The role of the influenza virus and its surface proteins in the development of endothelial dysfunction: author's abstract. dis. Cand. Biol. Sciences / St. Petersburg, 2014. 29 p.
24. Miromanova N. A. Markers of endothelial dysfunction in complicated and uncomplicated forms of influenza in children / N. A. Miromanova, A. M. Mironov // Journal of Infectology. 2016. Т. 8, № 4. P. 66–71.
25. Беспалова О. Н. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности: биохимические и генетические аспекты // Журнал акушерства и женских болезней. 2015, № 5. С. 22–31.
26. Предко В. А., Наумов А. В., Дорошенко Е. М., Якубцевич Р. Э., Спас В. В., Шпель И. А. Коррекция гипергомоцистеинемии при сепсисе // Новости хирургии. 2009. № 3. С. 80–87.

Сведения об авторах:

О. А. Филиппова – ассистент кафедры
И. В. Вахлова – доктор медицинских наук, профессор
Н. Н. Кузнецов – кандидат медицинских наук, доцент
О. Т. Кабдрахманова – врач-неонатолог

Information about authors:

O. A. Filippova – department assistant
I. V. Vakhlova – Doctor of Medicine, Professor
N. N. Kuznetsov – MD, Associate Professor
O. T. Kabdrakhmanova – neonatologist

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.
Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие было подписано законным представителем пациента.
Informed consent was signed by the patient's legal representative.

Статья поступила в редакцию 04.05.2022; одобрена после рецензирования 11.05.2022; принята к публикации 03.06.2022.
The article was submitted 04.05.2022; approved after reviewing 11.05.2022; accepted for publication 03.06.2022.

СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *INF2*

Наталья Сергеевна Журавлева¹, Татьяна Александровна Фрайфельд²,
Ольга Алексеевна Воробьева³, Анастасия Сергеевна Телина⁴,
Наталья Юрьевна Минеева⁵

^{1,2} ФГБОУ ВО «Уральский медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

^{1,4,5} ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

³ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Россия

¹ jurnas178@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4080-5343>

² tania.frayfeld@mail.ru

³ olvorob70@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6946-6816>

⁴ p-asja@mail.ru

⁵ mineevany@mis66.ru

Аннотация

Введение. Нефротический синдром (НС) – заболевание почечных клубочков, которое в детском возрасте встречается с частотой 12–16 на 100 000. Более 85 % детей с НС отвечают на терапию кортикостероидами, примерно 10–15 % остаются невосприимчивыми или позже становятся устойчивыми к ним. У 10–30 % пациентов, имеющих стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС), обнаружены мутации в структурных генах подоцитов, генах-модификаторах, также имеются данные об образовании циркулирующих антител к структуре подоцитов, влиянии факторов окружающей среды. Трудности диагностики и лечения СРНС определяются его гетерогенной этиологией, частым отсутствием ремиссии с развитием множественной лекарственной резистентности и прогрессированием заболевания с формированием терминальной стадии хронической почечной недостаточности и возврата НС после трансплантации почки. **Цель работы** – представить клинический случай стероидрезистентного нефротического синдрома с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, ассоциированного с мутацией с.1280_1285delCACCCC в гене *INF2*, локализованном в 14 хромосоме у ребенка 15 лет. **Материалы и методы.** Проведен анализ клинико-anamnestических данных: первичной медицинской документации (истории болезни), результатов объективного обследования с осмотром, анализом лабораторных, инструментально-диагностических и молекулярно-генетического методов исследования ребенка со стероидрезистентным нефротическим синдромом. **Результаты и обсуждение.** Представленный клинический случай демонстрирует развитие у ребенка СРНС с ФСГС, ассоциированного с мутацией в структурном гене подоцитов *INF2*, которая также выявлена у близкого родственника. Течение заболевания характеризовалось множественной лекарственной резистентностью. **Заключение.** При развитии ФСГС у ребенка со СРНС необходимы морфологическая верификация заболевания, проведение молекулярно-генетического исследования не только самого пациента, но и его родителей – для прогнозирования рисков трансплантации почки, возврата НС у реципиента и донора. **Ключевые слова:** стероидрезистентный нефротический синдром, фокально-сегментарный гломерулосклероз, *INF2*.

Для цитирования: Фрайфельд, Т. А. Стероидрезистентный нефротический синдром у ребенка, ассоциированный с мутацией в гене *INF2* / Т. А. Фрайфельд, Н. С. Журавлева, О. А. Воробьева, А. С. Телина, Н. Ю. Минеева // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 107-113. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-107-113>

@ Журавлева Н. С., Фрайфельд Т. А., Воробьева О. А., Телина А. С., Минеева Н. Ю.
@ Zhuravleva N. S., Frayfeld T. A., Vorobieva O. A., Telina A. S., Mineeva N. Yu.

STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN A CHILD ASSOCIATED WITH A MUTATION IN THE INF2 GENEN. S. Zhuravleva¹, T. A. Frayfeld², O. A. Vorobieva³, A. S. Telina⁴, N. Yu Mineeva⁵^{1,2} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{1,4,5} Regional children's clinical hospital, Ekaterinburg, Russia³ National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russia¹ jurnas178@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4080-5343>² tania.frayfeld@mail.ru³ olvorob70@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6946-6816>⁴ p-asja@mail.ru⁵ mineevany@mis66.ru**Abstract**

Introduction. Nephrotic syndrome (NS) is a disease of the glomeruli that occurs in childhood with a frequency of 12–16 per 100,000. More than 85 % children with NS respond to corticosteroid therapy, approximately 10–15 % remain refractory or later become resistant to them. In 10–30 % of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), mutations in the structural genes of podocytes, modifier genes were found, there is also evidence of the formation of circulating antibodies to the structure of podocytes, the influence of environmental factors. Difficulties in the diagnosis and treatment of SRNS are determined by its heterogeneous etiology, the frequent absence of remission with the development of multidrug resistance and the progression of the disease with the formation of end-stage chronic renal failure and the return of NS after kidney transplantation. **The aim of the study** is to present a clinical case of steroid-resistant nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis associated with the c.1280_1285delCACCCC mutation in the INF2 gene, localized on chromosome 14 in a 15-year-old child. **Materials and methods.** An analysis of clinical and anamnestic data was used - primary medical documentation (medical history), the results of an objective examination with examination, analysis of laboratory, instrumental diagnostic and molecular genetic methods for studying a child with steroid-resistant nephrotic syndrome. **Results and Discussion.** The presented clinical case demonstrates the development in a child of SRNS with FSGS associated with a mutation in the structural podocyte gene INF2, which was also detected in a close relative. The course of the disease was characterized by multiple drug resistance. **Conclusion.** The presented clinical case of the development of FSGS in a child with SRNS demonstrates the importance of morphological verification of the disease in a child, conducting a molecular genetic study not only of the patient himself, but also of his parents to predict the risks of kidney transplantation, the return of NS in the recipient and donor.

Key words: steroid-resistant nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, INF2.

For citation:

Frayfeld T. A., Zhuravleva N. S., Vorobieva O. A., Telina A. S., Mineeva N. Yu. Steroid-resistant nephrotic syndrome in a child associated with a mutation in the INF2 gene. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 107-113. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-107-113>

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром является одним из наиболее часто встречающихся гломерулярных заболеваний, чаще наблюдающийся у детей в возрасте от двух до шести лет. Он проявляется массивной или нефротической протеинурией (> 3,5 г/24 часа или > 40 мг/м²/час) или отношением белка к креатинину в разовой моче > 2 наряду с триадой: гипоальбуминемией (сывороточный альбумин < 2,5 г/дл), отеками и гиперлипидемией (общий холестерин сыворотки > 200 мг/дл) [1, 2, 3]. Также у пациентов могут выявляться признаки нефротического синдрома, такие как гипертония, гематурия [3, 4]. Распространенность нефротического синдрома составляет 12–16 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. Ежегодная заболеваемость детей колеблется от 1,2 до 3,5 новых случая на 100 000 в год в Западной Европе, 4,7:100 000 в год во всем мире и до 6,5:100 000 в год в Японии [5].

Приблизительно в 85 % случаев наблюдается стероид-чувствительный нефротический синдром (СЧНС), для которого характерна полная ремиссия заболевания после ежедневного перорального приема преднизолона в стандартных дозах [6, 7, 8]. Пациенты, которые не достигли ремиссии после 4–6 недель лечения, с большой вероятностью имеют стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС). Курс терапии стероидами является предметом обсуждения, имеются данные о более длительных периодах лечения (6–8 недель), а также о назначении дополнительной внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном [6]. Большинство детей со СРНС имеют фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мезангио-пролиферативный гломерулонефрит или болезнь минимальных изменений [6, 7, 8, 9]. ФСГС является ведущей причиной терминальной стадии

хронической болезни почек у детей и развивается вследствие иммунологических факторов, мутаций в генах, в том числе кодирующих белки подоцитов [7, 9, 10, 11].

СРНС является генетически и фенотипически гетерогенным заболеванием, идентифицировано более 60 моногенных причин его развития [5, 7, 10, 12, 13, 14]. Не менее 30 % случаев СРНС в детском возрасте вызваны мутацией, преимущественно в генах, регулирующих функцию барьера клубочковой фильтрации, включая белки щелевой диафрагмы подоцитов, актиновые цитоскелетные белки подоцитов, митохондриальные белки, белки адгезии и базальной мембраны клубочков, факторы транскрипции [4, 8, 10, 14, 15]. Установление причины СРНС определяет вероятность развития заболевания у членов семьи, риск рецидива после трансплантации почки у реципиента и ответ на иммуносупрессивную терапию [4]. У 10–30 % пациентов со спорадическими формами СРНС могут быть обнаружены мутации в генах, ассоциированных с подоцитами, тогда как в остальных случаях предполагается неопределенный циркулирующий фактор (факторы) [6]. Помимо генетических вариантов, факторы окружающей среды, такие как иммунные, инфекционные, токсические, гемодинамические и ожирение также являются важными причинами повреждения подоцитов и часто вместе вызывают протеинурию различной степени у детей [16]. Ведение СРНС является большой проблемой из-за его гетерогенной этиологии, частого отсутствия ремиссии, вызванной иммуносупрессивным лечением, и осложнений, включая лекарственную токсичность, инфекции, тромбоз, развитие терминальной стадии хронической болезни почек и рецидивы после трансплантации почки [6].

Цель исследования – представить клинический вариант течения стероидрезистентного нефротического синдрома у ребенка, ассоциированного с мутацией с.1280_1285delCACCCC в гене *INF2*, локализованном в 14 хромосоме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинико-anamnestических данных: первичной медицинской документации (истории болезни), результатов объективного обследования с осмотром, интерпретацией лабораторных (клинических, биохимических анализов, гемостазиограммы, измерения скорости клубочковой фильтрации (Schwarz)z), иммунологических исследований для исключения аутоиммунных заболеваний), инструментальных методов диагностики (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с доплерографией сосудов почек, динамическая нефросцинтиграфия с гломерулотропным радиофармпрепаратом ДТПА, холтеровское мониторирование ЭКГ, СМАД). Были выполнены: исследование костномозгового пунктата (миелограмма), нефробиопсия с морфологической верификацией биоптата при световой, электронной микроскопии, иммунофлуоресценции и молекулярно-генетический анализ клинической части экзона пациентки и ее родителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка П., 15 лет, находилась на обследовании и лечении в нефрологическом отделении ГАУЗ СО «ОДКБ». С возраста 2,5 года развился мочевого синдром: микрогематурия, кристаллурия (оксалатно-кальциевая, уратная). Девочка наблюдалась амбулаторно, получала метаболическую мембраностабилизирующую терапию. В период с мая 2010 по август 2017 г. сохранялась микрогематурия, транзиторная кристаллурия и отмечалась минимальная лейкоцитурия. В августе 2017 г. впервые выявлена протеинурия 0,49 г/л, также по данным УЗИ визуализирована пиелоектазия слева (13,7 × 8,2 × 6,7 мм).

Из анамнеза жизни известно, что течение антенатального периода было благоприятным. Пациентка от I беременности, первых срочных оперативных родов в сроке гестации 35 недель. Девочка родилась вторым ребенком из бихориальной биамниотической двойни, с массой 2010 г, ростом 44 см, оценкой по Апгар 7/7 баллов. В период новорожденности была диагностирована церебральная ишемия I–II степени, проведена вакцинация БЦЖ-М, гепатит В. Далее вакцинация проводилась по индивидуальному календарю. Пациентка росла и развивалась с отставанием в физическом развитии. Находилась на грудном вскармливании до двух лет и двух месяцев. Дошкольное учреждение посещала с трех лет, школу с восьми лет, в настоящее время пациентка переведена на домашнее обучение.

На первом году жизни отмечался аллергический дерматит, слипчивый вульвит, функциональное овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка. У пациентки были установлены транзиторные проявления предполагаемой иммунной недостаточности: частые острые респираторные заболевания, эпизоды экзантемы неуточненной этиологии, афтозный стоматит, герпетическая ангина, катаральный отит, вирусные бородавки. Пациентка амбулаторно наблюдалась у профильных специалистов по поводу диагностированного левостороннего груднопоясничного сколиоза 2-й степени, гипермобильности связочного аппарата суставов, в дальнейшем с развившейся катарактой обоих глаз на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

Выраженные клинические проявления заболевания возникли в 12 лет с развитием симптомокомплекса полного нефротического синдрома (отеки, гипопропротеинемия 48 г/л, гипоальбуминемия до 13 г/л; протеинурия до 11 г/л, гиперхолестеринемия до 7,5 ммоль/л). В ГАУЗ СО «ДГКБ № 9» г. Екатеринбурга проведена нефробиопсия: морфологическая картина расценена как мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Получала стандартный курс преднизолона перорально 2 мг/кг в сутки с полной отменой в декабре 2018 г.

В последующем отмечалось рецидивирующее течение нефротического синдрома: первый рецидив развился через два месяца после отмены стероидной терапии на фоне интеркуррентного заболевания. В связи с установленной в условиях нефрологического отделения ГАУЗ СО «ОДКБ»

вторичной стероидрезистентностью заболевания в терапию был подключен циклофосфамид в виде пульс-терапии – до достижения курсовой дозы 168 мг/кг при последующих рецидивах.

Была проведена дифференциальная диагностика с аутоиммунными заболеваниями: антитела к нативной ДНК, ANCA не обнаружены. Выявлены изменения в иммунном статусе: повышение CD3+, CD4+, IgM, снижение IgG, активирован фагоцитоз, повышена бактериальная активность нейтрофилов; повышение C3-компонента комплемента. При последующей госпитализации была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 15 мг/кг № 3 через день – выраженного положительного ответа не наблюдалось. Был добавлен препарат микофеноловой кислоты в суточной дозе 620 мг/м², с последующим увеличением до 790 мг/м² в сутки. Через пять месяцев после начала приема данного препарата, во время третьего рецидива нефротического синдрома, лабораторно зарегистрированы: агранулоцитоз (лейкопения 2,28*10⁹/л; нейтропения 0,48*10⁹/л), анемия 71 г/л, тромбоцитоз 431*10⁹/л, креатининемия до 141 мкм/л; рСКФ (Schwarz) 48,9 мл/мин/1,73 м²; гиперфибриногенемия, признаки тромбинемии. В биохимическом анализе крови снижено количество фолиевой кислоты 2,5 нг/мл (референсные значения 3,1–20,5) и цианокобаламина 166 пг/мл (187,0–883,0), повышен уровень гомоцистеина крови 14,51 мкм/л (4,07–10,36). По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, почек, гепатомегалия, асцит. Была проведена динамическая нефроscинтиграфия с гломерулотропным радиофармпрепаратом: установлено нарушение фильтрационной функции почек средней/тяжелой степени, экскреторной функции – тяжелой степени. Суммарная клубочковая фильтрация почек снижена. По данным суточного мониторирования АД зарегистрировано повышенное систолическое и диастолическое АД в дневные и ночные часы, с нарушением суточного профиля АД: недостаточное снижение систолического и диастолического АД в ночные часы («non-dipper»). Снижение диастолического АД в ночные часы было в пределах нормы («dipper»).

Развитие панцитопении привело к отмене микофеноловой кислоты, назначению антибактериальной, противовирусной, противогрибковой и симптоматической терапии. В связи с сохраняющимся цитопеническим синдромом на фоне отмены иммуносупрессивной терапии врачом-гематологом было рекомендовано выполнение костномозговой пункции (под наркозом из передней правой и левой подвздошной ости): пунктат полиморфный, представлены все ростки кроветворения, атипичных клеток нет. Пациентке была проведена трансфузия отмытых эритроцитов II(A) резус-положительной группы крови в объеме 340 мл, без осложнений. Также была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном из расчета 10 мг/кг в сутки. Состояние с положительной динамикой: стала более активна, появился аппетит, уменьшились отеки, объем диуреза достигал 1500 мл в сутки, купировался гематологический синдром, нормализовался уровень азотемии. Отмечались подъемы АД до 141/88–166/99 мм рт. ст., которые

были скорректированы приемом эналаприла в дозе 0,1 мг/кг в сутки. Учитывая положительную динамику по цитопеническому синдрому на фоне отмены микофеноловой кислоты, вышеперечисленные изменения были расценены как цитотоксическое действие лекарственного препарата. Извещение о нежелательной реакции на микофеноловую кислоту (Майфортик) передано в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств.

В декабре 2019 г., через год после дебюта заболевания, в связи торпидным течением НС, нарастанием уровня азотемии, развитием вторичной стероидрезистентности была выполнена повторная нефробиопсия с целью верификации морфологического диагноза (вероятного формирования ФСГС). Материал был направлен в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» г. Санкт-Петербурга.

Получено заключение по результатам нефробиопсии: выявлены ФСГС (23 %), диффузная подоцитопатия с тотальным распластыванием малых отростков подоцитов (100 %), с сохранной межклеточной «щелевой диафрагмой»; без гиперклеточности, полного гломерулосклероза, тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза, незначительная очаговая оксалурия (рис. 1, 2). Развитие нефротического синдрома обусловлено в данном случае диффузной подоцитопатией с формированием ФСГС. Относительное динамическое снижение толщины гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) (280–300 нм → 200–230 нм) расценено как закономерное изменение при длительной диффузной подоцитопатии в связи с нарушением функции подоцитов по ремоделированию ГБМ. Рекомендовано молекулярно-генетическое исследование на генетически-детерминированную патологию функциональных белков подоцитов, так как выявлена диффузная подоцитопатия с тотальным распластыванием малых отростков подоцитов (100 %), с сохранной межклеточной «щелевой диафрагмой».

Учитывая прогрессирующее непрерывно-рецидивирующее течение НС в течение полутора лет от дебюта заболевания на фоне кортикостероидной терапии, принято решение о назначении второго селективного иммуносупрессивного препарата такролимуса из расчета 0,1 мг/кг в сутки (при сохранении концентрации такролимуса крови в пределах целевых значений от 5 до 20 нг/мл). При наличии гломерулосклероза в 23 % клубочков, нарастании уровня азотемии назначение циклоsporина А не показано в связи с вероятным эндотелиотоксичным действием препарата. Тактика курации пациентки была согласована с ФГАУ МЗ РФ «НМИЦ здоровья детей» г. Москвы.

Проведено молекулярно-генетическое исследование в ООО «Генотек» г. Москва – анализ клинической части генома пациентки. В гене INF2 хромосомы 14 выявлена мутация с неопределенным значением – с. 1280_1285delCACCCC (делеция без сдвига рамки считывания в 8 экзоне). В генетических базах данных мутаций описана как доброкачественная с неопределенным значением. Мутации в указанном гене приводят к возникновению ФСГС, тип 5. Тип наследования – аутосомно-

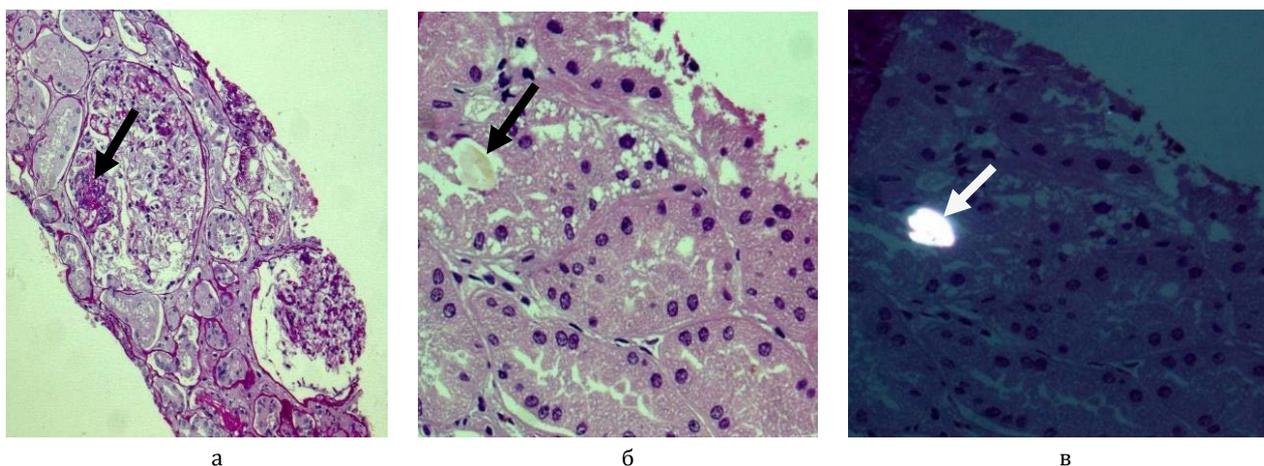


Рис. 1. Световая микроскопия. Субоптимальное качество (восстановленный материал): а – значительно увеличенный клубочек с участком сегментарного гломерулосклероза, окраска PAS-реакция; увеличение $\times 100$; б – в просветах канальцев полупрозрачные с желтоватым оттенком кристаллы, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$; в – кристаллы обладают свойством анизотропии, демонстрируют яркое свечение в поляризованном свете за счет двойного лучепреломления, окраска гематоксилином и эозином, поляризованный свет, увеличение $\times 200$

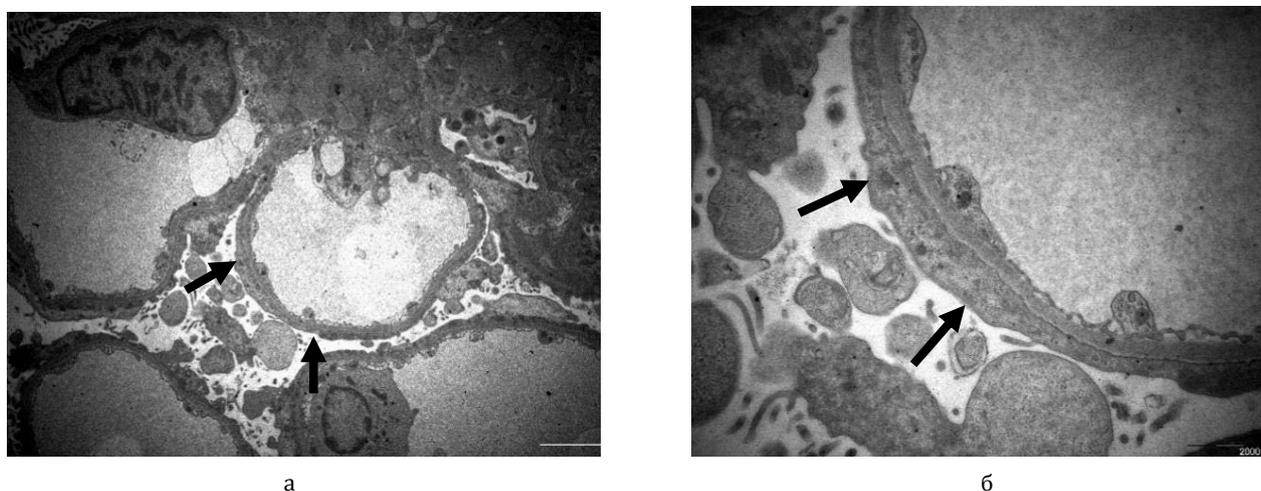


Рис. 2. Электронная микроскопия. Субоптимальное качество (восстановленный материал): а – тотальное визуальное распластывание малых отростков висцеральных эпителиальных клеток (подоцитов), электроноплотные депозиты отсутствуют, увеличение $\times 5000$; б – малые отростки подоцитов визуально не дифференцируются, ультраструктура ГБМ сохранена, толщина 200–230 нм, электроноплотные депозиты отсутствуют, увеличение $\times 20\ 000$

доминантный. На хромосоме 21 выявлена гетерозиготная микроделеция $seg[GRCh38] del(21)(p12) chr21: g.5010001_656394del$ протяженностью 1553948 пар нуклеотидов. Данная микроделеция ранее описана не была. Она содержит гены, мутации которых приводят к возникновению нескольких заболеваний, в том числе аутоиммунных. Возможно, сочетание указанной выше мутации с микроделецией явилось причиной заболевания.

В течение 2020 г, через два года от начала заболевания, отмечалось прогрессирование заболевания: при контрольном обследовании констатирована анемия тяжелой степени (гемоглобин 60,0 г/л), протеинурия 8,5 г в сутки, гипопроteinемия 37 г/л, гипоальбуминемия 16,7 г/л, гиперхолестеринемия 10,65 ммоль/л, нарастание уровня мочевины до 33,32 ммоль/л, креатинина до 668,0 мкмоль/л, мочевой кислоты до 511,0 мкм/л, гиперкальциемии до 5,71 мм/л, гиперфосфатемии до 2,5 мм/л, декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,304, ВЕ (-8,7) мм/л), гиперфибриногенемия

8,0 г/л; в цитратной крови при минимальной активации выраженная структурно-хронометрическая гиперкоагуляция, фибринолиз в пределах нормы, высокая концентрация фибрин-мономерных комплексов, признаки избыточной тромбонемии. С учетом результатов нефробиопсии, молекулярно-генетического исследования был выставлен клинический диагноз: идиопатический стероидрезистентный нефротический синдром с множественной лекарственной резистентностью (циклофосфан-, микофенолат-, такролимус-резистентный). Хроническая болезнь почек 5-й стадии (рСКФ (Schwarz) 9.8 мл/мин/1,73м²); была инициирована заместительная почечная терапия методом перитонеального диализа.

Было проведено медико-генетическое обследование родителей пациентки: у матери обнаружен доброкачественный вариант аутосомно-доминантной мутации $c.1280_1285del$ в гетерозиготном состоянии в гене *INF2*. Ребенок направлен в ФГБУ «Национальный медицинский исследова-

тельский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» МЗ РФ г. Москвы для проведения трансплантации почки от родственного донора.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приводимое в статье наблюдение уникально тем, что в литературе описано мало случаев СРНС, ассоциированного с мутацией в гене *INF2*. У ребенка с впервые выявленным мочевого синдромом (микрогематурия, кристаллурия) в возрасте 2,5 года дебют НС развился в 12 лет, характеризовался торпидным непрерывно-рецидивирующим течением заболевания в течение трех лет с формированием множественной лекарственной резистентности, исходом в ХБП 5 стадии. Полученные результаты морфологического исследования нефробиоптата с большой вероятностью позволили предположить генетически-детерминированную природу заболевания с формированием ФСГС, диффузной подоцитопатии с сохранной межклеточной «щелевой диафрагмой» с последующим подтверждением при проведении молекулярно-генетического исследования. У матери пациентки также была выявлена аналогичная мутация в гене *INF2*, которая была расценена как доброкачественная. Риск возврата НС в трансплантированную почку был спрогнозирован с вероятностью 50 %.

Инвертированный формин 2 (*IFN2*) является белком семейства форминов, регулирующих актин и ускоряющих его полимеризацию [4, 11, 17, 18]. Аутосомно-доминантные мутации в гене *INF2* обнаружены у 9–17 % семей с ФСГС и, редко, у пациентов со спорадическим ФСГС. У пациентов СРНС развивается в подростковом или юном возрасте [4, 8, 17, 18]. Большинство мутаций в *INF2* локализуется в прозрачном ингибиторном домене. Помимо регуляторной функции актлина, *IFN2* взаимо-

действует с нефрином и *PLCε1* через адапторный белок *IQGAP1*, и нарушение этого взаимодействия также может играть роль в патогенезе ФСГС [4]. Мутации в *INF2* также ответственны за развитие у пациентов с ФСГС болезни Шарко – Мари – Тута [4, 11, 17].

У части пациентов с аутосомно-доминантным СРНС у близких родственников также могут быть проявления заболевания, причем самая высокая частота прослеживается у лиц с гетерозиготным патогенным вариантом *INF2* [19]. В случае решения вопроса о проведении трансплантации от живого родственного донора в семьях с мутациями в гене *INF2* члены семьи должны быть обследованы на наличие данной мутации. Поскольку это доминирующее заболевание имеет различную экспрессивность в семьях, существуют бессимптомные носители, у которых заболевание почек развивается после уменьшения массы почки на 50 %. Если у члена семьи будет выявлена мутация в гене *INF2*, это лишит его возможности быть донором почки для трансплантации. При отсутствии у донора явных признаков заболевания трансплантация почки может увеличить риск НС у реципиента и донора [10, 20, 21]. Возврат нефротического синдрома в почечный трансплантат встречается в 30–50 % случаев ФСГС после первой трансплантации и до 80 % при последующих трансплантациях [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами клинический случай развития ФСГС у ребенка со СРНС демонстрирует важность морфологической верификации заболевания у ребенка, проведения молекулярно-генетического исследования не только самого пациента, но и его родителей для прогнозирования рисков трансплантации почки, возврата НС у реципиента и донора.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Behera M. R., Kumar C. M., Biswal S. R. [et al.]. Clinico-Biochemical Profile and Identification of Independent Risk Factors of Frequent Relapse in Childhood-Onset Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *Cureus*. 2022; 14 (1) : e21765. DOI: 10.7759/cureus.21765.
2. Uwaezuoke S. N. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: triggers of relapse and evolving hypotheses on pathogenesis. *Ital J Pediatr*. Vol. 2015; 41 : 19. DOI: 10.1186/s13052-015-0123-9.
3. Hilmento D., Mawardi F., Lestari A., Widiasta A. Disease-Associated Systemic Complications in Childhood Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2022;15 : 53–62. DOI: 10.2147/IJNRD.S351053.
4. Rheault M. N., Gbadegesin R. A. The Genetics of Nephrotic Syndrome. *J Pediatr Genet*. 2016; 5 (1) : 15–24. DOI: 10.1055/s-0035-1557109.
5. Lee J., Kronbichler A., Shin J., Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36 (4) : 747–761. DOI: 10.1007/s00467-020-04476-9.
6. Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S. [et al.]. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35 (8) : 1529–1561. DOI: 10.1007/s00467-020-04519-1.
7. Cheong H. I. Genetic tests in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2020; 39 (1) : 7–16. DOI: 10.23876/j.krcp.20.001.
8. Trautmann A., Lipska-Ziętkiewicz B. S., Schaefer F. Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front Pediatr*. 2018 (6) : 200. DOI: 10.3389/fped.2018.00200.
9. Liu I. D., Willis N. S., Craig J. C., Hodson E. M. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2019 (11) : CD003594. 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD003594.
10. Bensimhon A. R., Williams A. E., Gbadegesin R. A. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in the genomic era. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34 (11) : 2279–2293. DOI: 10.1007/s00467-018-4093-1.
11. Subramanian B., Chun J., Perez-Gill C. [et al.]. FSGS-Causing *INF2* Mutation Impairs Cleaved *INF2* N-Fragment Functions in Podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (2) : 374–391. DOI: 10.1681/ASN.2019050443.

12. Zaorska K., Zawierucha P., Świerczewska M., Ostalska-Nowicka D., Zachwieja J., Nowicki M. Prediction of steroid resistance and steroid dependence in nephrotic syndrome children. *Journal of translational medicine*. 2021; 19 (1) : 130. DOI: 10.1186/s12967-021-02790-w.
13. Schijvens A. M., Ter Heine R., de Wildt S. N., Schreuder M. F. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34 (3) : 389–403. DOI: 10.1007/s00467-018-3929-z.
14. Sadowski C.E., Lovric S., Ashraf S. [et al.]. A single-gene cause in 29.5 % of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (6) : 1279–1289. DOI: 10.1681/ASN.2014050489.
15. Sachdeva S., Khan S., Davalos C., Avanthika C., Jhaveri S., Babu A., Patterson D., Yamani A. J. Management of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Cureus*. 2021; 13 (11) : e19363. DOI: 10.7759/cureus.19363.
16. Kopp J. B., Anders H. J., Susztak K., Podesta M. A., Remuzzi G., Hildebrandt F., Romagnani P. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 6 (1) : 68. DOI: 10.1038/s41572-020-0196-7.
17. Зверев Я. Ф., Рыкунова А. Я. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме. *Нефрология*. 2019; 23 (4) : 96–111. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111
18. Sun H., Al-Romaih K. I., MacRae C. A., Pollak M. R. Human Kidney Disease-causing INF2 Mutations Perturb Rho/Dia Signaling in the Glomerulus. *EBioMedicine*. 2014; 1 (2–3) : 107–115. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.11.009.
19. Lipska-Ziętkiewicz B. S. Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Overview. 2021. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573219/>. PMID: 34436835.
20. Warejko J. K., Tan W., Daga A. [et al.]. Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13 (1) : 53–62. DOI: 10.2215/CJN.04120417.
21. Mason A. E., Saleem M. A., Bierzynska A. A critical re-analysis of cases of post-transplantation recurrence in genetic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36 (11) : 3757–3769. DOI: 10.1007/s00467-021-05134-4.

Сведения об авторах:

Н. С. Журавлева – кандидат медицинских наук
Т. А. Фрайфельд – студент
О. А. Воробьева – кандидат медицинских наук
А. С. Телина – врач-нефролог
Н. Ю. Минеева – врач-нефролог

Information about authors:

Natalia S. Zhuravleva – MD
Tatiana A. Frayfeld – student
Olga A. Vorobieva – MD
Anastasia S. Telina – nephrologist
Natalya Yu. Mineeva – nephrologist

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие было подписано законным представителем пациента.

Informed consent was signed by the patient's legal representative.

Статья поступила в редакцию 06.05.2022; одобрена после рецензирования 16.05.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 06.05.2022; approved after reviewing 16.05.2022; accepted for publication 03.06.2022.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Анна Александровна Косова¹, Владислав Игоревич Чалапа²,
Тарек Мохамедович Итани³, Александр Владимирович Семенов⁴

^{1,2,3} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

^{2,3,4} ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

¹ kosova_anna2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0268-8887>

² neekewa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

³ itani_tm@eniivi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2113-6543>

⁴ semenov_av@eniivi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>

Аннотация

Введение. Норовирусы являются распространенной причиной гастроэнтерита и представляют угрозу для общественного здоровья, вызывая вспышки в медицинских организациях и организованных коллективах. Цель работы – систематизировать текущие данные об эпидемиологии норовирусной инфекции (НВИ) и биологических свойствах норовирусов в данном контексте. **Материалы и методы.** Проведен поиск научных статей по ключевому слову «norovirus» в базе данных Pubmed и по ключевому слову «норовирус» в базе данных РИНЦ. Из поисковой выдачи для обобщения извлечено 338 публикаций. **Результаты и обсуждение.** Норовирусы человека характеризуются генетическим разнообразием и быстро эволюционируют, ускользая от иммунного ответа. В сочетании с высокой контагиозностью и сложностями в культивировании норовирусов это обстоятельство затрудняет создание эффективной вакцины и усиливает важность интенсивной разработки мер неспецифической профилактики и совершенствования системы эпидемиологического надзора, что, помимо прочего, является экономически эффективным, способствуя рациональному использованию ресурсов здравоохранения. Меры неспецифической профилактики НВИ сводятся к обеспечению населения доброкачественными питьевой водой и пищевыми продуктами (в т. ч. за счет совершенствования технологий их деконтаминации), продвижению навыков личной гигиены, своевременной диагностике заболевания и изоляции заболевших из организованных коллективов. Современные методы включают организацию дозорного надзора за НВИ, мониторинг циркуляции возбудителей, внедрение технологий моделирования и прогнозирования заболеваемости. Целесообразно дальнейшее проведение прикладных эпидемиологических исследований для изучения различных противоэпидемических мер и оценки их медико-экономической эффективности, поскольку некоторые из них (включая применение кожных антисептиков) демонстрируют противоречивые результаты. **Заключение.** НВИ является актуальной инфекционной патологией, методы эпидемиологического надзора за которой нуждаются в дальнейшем совершенствовании в направлении повышения чувствительности и точности. Требуются дополнительные исследования эпидемиологической и экономической эффективности существующих мер профилактики: обеспечение микробиологической безопасности воды и пищевых продуктов, своевременное разобщение больных и здоровых, гигиена и антисептика рук.

Ключевые слова: гастроэнтерит, норовирусная инфекция, эпидемиологический надзор.

Для цитирования: Косова, А. А. Эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции / А. А. Косова, В. И. Чалапа, Т. М. Итани, А. В. Семенов // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 114-128. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>

@ Косова А. А., Чалапа В. И., Итани Т. М., Семенов А. В.
@ Kosova A. A., Chalapa V. I., Itani T. M., Semenov A. V.

EPIDEMIOLOGICAL PORTRAIT OF NOROVIRAL INFECTION

Anna A. Kosova¹, Vladislav I. Chalapa², Tarek M. Itani³, Alexander V. Semenov⁴^{1,2,3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{2,3,4} State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Ekaterinburg, Russia¹ kosova_anna2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0268-8887>² neekewa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>³ itani_tm@eniivi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2113-6543>⁴ semenov_av@eniivi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>**Abstract**

Introduction. Noroviruses are a common cause of acute gastroenteritis with significant public health burden, including outbreaks in health facilities, closed and semi-closed settings. This study aims to present a global overview and trends in noroviral epidemiology and highlights the important biological properties of norovirus. **Materials and methods.** The bibliographic databases (PubMed and Russian Science Citation Index) were searched based on the keyword “norovirus” (in English and Russian languages respectively) without restrictions and 338 papers were retrieved. **Results and Discussion.** Human noroviruses are highly genetically diverse and evolve rapidly, evading the host's immune response. In addition to being highly contagious, the lack of a robust cell culture system complicates vaccine development for noroviral infection prevention. This highlights the importance of surveillance and infection control measures, for efficient use of available healthcare resources for maximizing health benefits. Common preventive measures include providing the public with safe water and food (i.e. decontamination), improvement of hand hygiene, early detection, and isolation of infected individuals. Current surveillance techniques include sentinel surveillance, molecular surveillance, disease modeling, and prediction. Further investigations in the field of norovirus prevention and control and its economics are needed, since some studies demonstrate inconsistent results (i.e. effectiveness of hand sanitizers). **Conclusion.** Noroviral infections represent a significant public health burden and current surveillance techniques require further improvement in terms of sensitivity and accuracy. There is a need to push research in the field of prevention and control measures (safety of water and food supply, early isolation of infected patients, sufficient hand hygiene) and their effectiveness.

Key words: acute gastroenteritis, norovirus, surveillance.

For citation:

Kosova A. A., Chalapa V. I., Itani T. M., Semenov A. V. Epidemiological portrait of noroviral infection. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 114-128. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>

ВВЕДЕНИЕ

Норовирусная инфекция (НВИ) является самой широко распространенной острой кишечной инфекцией, глобально составляя 18 % случаев гастроэнтерита [1]. По оценочным данным, НВИ ежегодно является причиной порядка 677 миллионов случаев заболевания и 200 тысяч летальных исходов [2]. Неблагоприятные исходы регистрируются главным образом среди детей, лиц пожилого возраста и иммунокомпрометированных пациентов [3]. Ежегодный глобальный экономический ущерб, связанный с НВИ, составляет порядка 4,2 миллиарда долларов (USD) прямых затрат на оказание медицинской помощи и 60,3 миллиарда долларов опосредованного ущерба, связанного со снижением производительности труда, абсентеизмом и родственными социальными явлениями [4].

Цель работы – систематизировать текущие данные об эпидемиологии норовирусной инфекции и биологическом свойстве норовирусов, имеющим значение в контексте эпидемиологического надзора и контроля инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящий обзор не является систематическим, поскольку НВИ рассматривается в нем во многих аспектах, однако стратегия поиска литературы для него, по мнению авторов, заслуживает упоминания. Поиск осуществлялся в базе данных Pubmed по следующим поисковым запросам: «norovirus AND virology», «norovirus AND GI.4», «norovirus AND diagnostics», «norovirus AND burden», «norovirus AND surveillance», «norovirus AND control» и в базе данных РИНЦ по ключевому слову «норовирус» без временных ограничений. Из поисковой выдачи было извлечено 338 релевантных публикаций. Найденные публикации сохранялись с помощью библиографического менеджера Zotero 5.0.95.1. Для изучения публикационной активности по теме обзора использовалась система глубокого анализа текстов (text mining) VOSviewer 1.6.16 с визуализацией авторов публикаций, связанных четырьмя и более перекрестными ссылками (рис. 1). На сгенерированном VOSviewer «научном пейзаже» кластеризуются исследователи

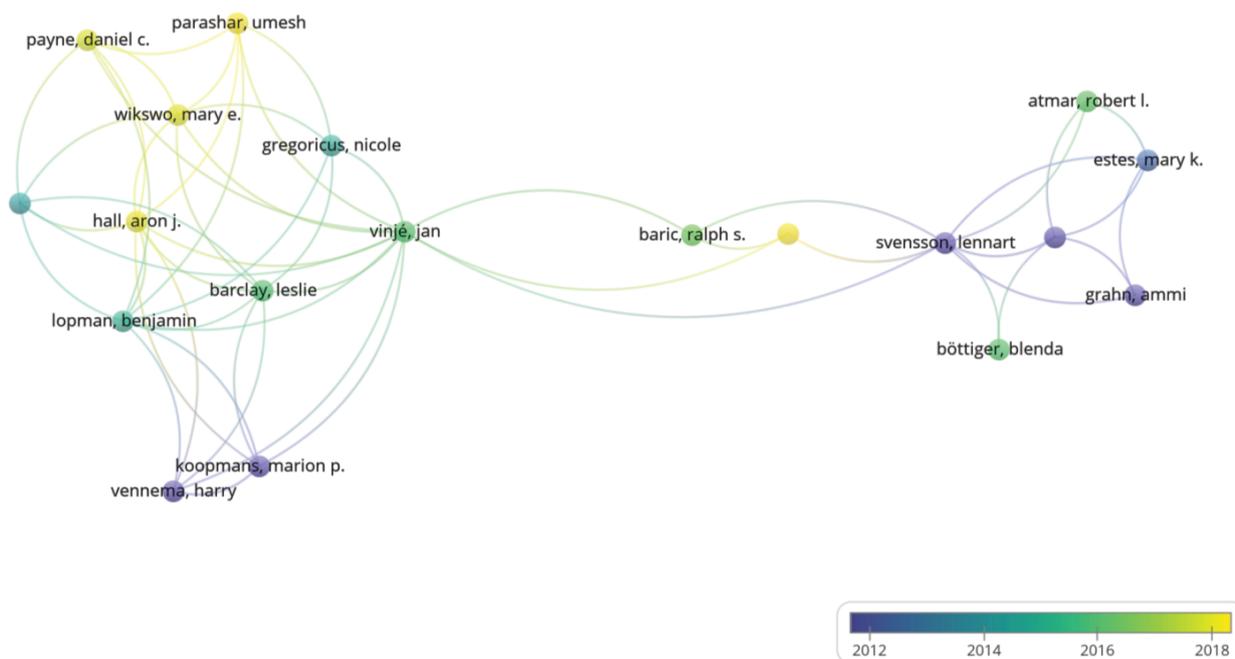


Рис. 1. «Научный пейзаж» публикаций на тему эпидемиологии норовирусной инфекции, библиографическая система Pubmed. Рисунок сгенерирован программой глубокого анализа текстов VOSviewer 1.6.16

Центра контроля заболеваний США (J. Vinje, A. J. Hall, B. A. Lopman), члены исследовательского проекта Norogen (M. Koopmans, H. Vennema) и исследователи генетических мутаций, связанных с невосприимчивостью к норовирусам (J. Svensson и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика норовирусов и НВИ

Норовирус (вид Norwalk virus) является единственным представителем рода *Norovirus* семейства *Caliciviridae* [5]. Геном норовируса представлен одноцепочечной РНК положительной полярности, содержащей три открытых рамки считывания, вторая из которых имеет длину порядка 1,8 тпн и кодирует главный капсидный белок VP1 с молекулярной массой 57 кДа [6]. Выступающий субдомен Р2 капсидного белка VP1 является основной антигенной детерминантой норовируса, при этом кодирующая его нуклеотидная последовательность является самой вариабельной частью генома [7].

Норовирусы отличаются большим разнообразием: на текущий момент известно десять геногрупп, из которых патогенными для человека являются GI, GII, GIV, GVIII и GIX [5; 8]. Геногруппы, в свою очередь, подразделяются на геноварианты (табл. 1), из которых с 1995 г. доминирующим в патологии человека является GII.4 [9], который вызывает 55–85 % вспышек и связан с повышенным риском неблагоприятных исходов и высокой частотой госпитализации [10]. С 2012 г. пандемическим вариантом данного генотипа стал GII.4 Sydney 2012 [11] (рис. 2). Большой эпидемиологический потенциал норовируса GII.4 обусловлен:

1) низкой точностью его РНК-зависимой РНК-полимеразы, что приводит к большей скорости накопления мутаций, высокой изменчивости антигенных детерминант вируса и «ускользанию» его от иммунной системы;

2) тропизмом к более широкому разнообразию рецепторов [12].

Также с 2014 г. широкое распространение получил генотип GII.17 [13]. Движущей силой эволюции норовирусов является селективное давление популяционного иммунитета хозяев, приводящее к антигенным дрейфам и сдвигам [14]. Помимо накопления мутаций, изменчивость норовирусов связана с образованием рекомбинантных штаммов [15; 16], что особенно актуально для вирусов, не относящихся к генотипу GII.4 [17]. Это привело к тому, что для классифицирования норовирусов была предложена двойная номенклатура с указанием генотипа по гену VP1 и гену, кодирующему РНК-полимеразу [8].

Таблица 1

Классификация представителей вида Norwalk virus и восприимчивые к ним хозяева [11]

Геногруппы	Число генотипов	Восприимчивые хозяева
GI	9	Человек
GII	27	Человек, домашняя свинья
GIII	3	Подсемейство бычьих, род баранов
GIV	2	Человек, семейство собачьих, семейство кошачьих
GV	2	Подсемейство мышиных
GVI	2	Семейство собачьих
GVII	1	Семейство собачьих
GVIII	1	Человек
GIX	1	Человек
GX	1	Отряд рукокрылых

Примечание. Таксоны, перечисленные через запятую, независимы и не являются подмножествами.

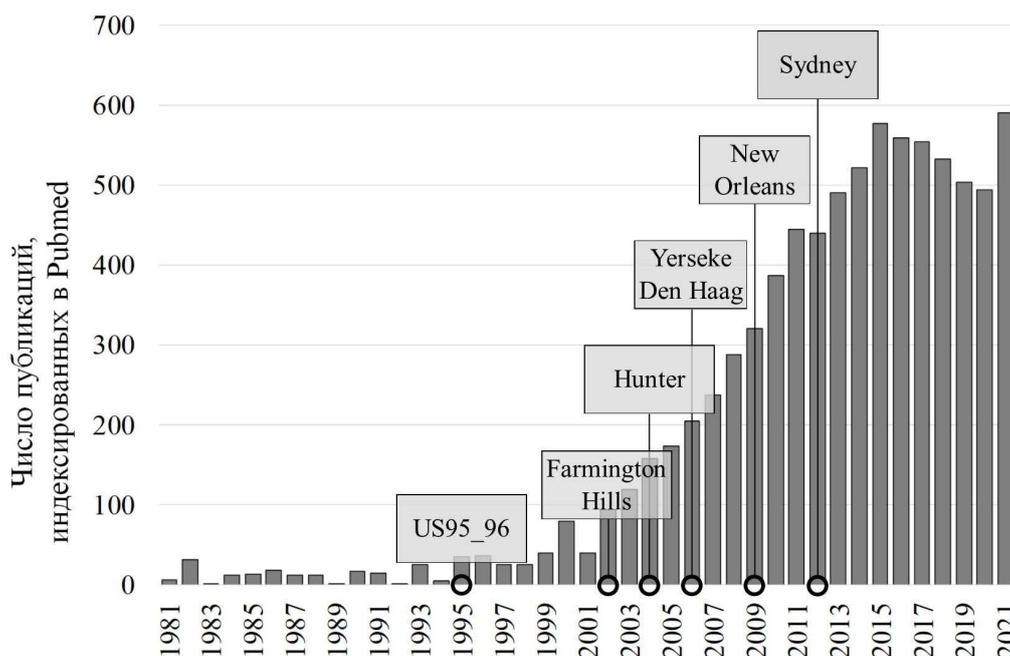


Рис. 2. Многолетняя динамика индексации статей с ключевым словом «norovirus» в базе данных Pubmed и хронология появления штаммов норовируса GII.4 с пандемическим распространением

НВИ сопровождается длительным и массивным выделением вируса из организма больных (до 10^{11} вирусных частиц в 1 грамме фекалий в течение двух недель [18]), при этом пик концентрации вируса в фекалиях нарастает со второго дня заболевания, выходя на плато к девятому дню, и снижается к концу второй недели заболевания [19]. Продолжительность выделения вируса и его концентрация в фекалиях неодинакова для различных геновариантов и максимальна для генотипа GII.4 [19]. Кроме того, пациенты с иммуносупрессией могут выделять вирус гораздо более длительно (до нескольких лет) [20]. Инфицирующая доза крайне мала: по оценкам, ID_{50} составляет от 18 вирусных частиц [21], и, по-видимому, риск заболевания является дозозависимым. Важным обстоятельством является широкая распространенность бессимптомного носительства, составляющая в среднем 7 % всех случаев инфицирования [22]. Вместе с тем перенесение клинически выраженного заболевания сопровождается большей длительностью выделения вируса, чем бессимптомное носительство. Кроме того, нет доказательств, что вирус, выделяемый во время реконвалесцентного или бессимптомного носительства, сохраняет инфекционные свойства [23].

Норовирусы высокоустойчивы во внешней среде: они длительно сохраняются на объектах внешней среды (в течение двух недель нахождения на твердых поверхностях и свыше двух месяцев нахождения в воде [24]), устойчивы к высушиванию, воздействию кислот и слабощелочной pH, инактивируются только при температуре свыше 55°C [25]. Кроме того, на устойчивость норовирусов может влиять присутствие других микроорганизмов,

полисахариды которых повышают устойчивость вирусного капсида. Так, устойчивость норовирусов в водной среде может быть обусловлена их способностью накапливаться в толще бактериальных биопленок, образуемых в естественной среде и на искусственных поверхностях водопроводных конструкций [26].

Норовирусы устойчивы к воздействию детергентов и плохо инактивируются антисептиками на основе этанола и изопропанола, особенно при обработке пористых и загрязненных поверхностей. Так, загрязнение кухонного инвентаря органическими остатками повышает устойчивость норовирусов к дезинфектантам [27]. Для эффективной инактивации норовирусов требуется воздействие галогенсодержащих агентов (например, с концентрацией активного хлора не менее 0,1 %) или окислителей [28; 29]. Коротковолновое ультрафиолетовое облучение (280–100 нм) менее эффективно, чем химическая дезинфекция [30].

Существенным препятствием для изучения свойств норовирусов человека (в т. ч. устойчивости к воздействию физических факторов и дезинфектантов) и разработки вакцины является трудность культивирования возбудителя. Несмотря на то что недавние попытки культивирования норовирусов на энтероидах человека показали обнадеживающие результаты, данная технология отличается трудоемкостью и сложностью масштабирования [31].

Исследования приобретенного иммунитета к норовирусам показывают противоречивые результаты. В раннем исследовании с повторным заражением добровольцев было показано, что продолжительность стойкого иммунитета к норовирусам составляет от двух месяцев до двух лет [32],

в последующем минимальная продолжительность иммунитета среди взрослых была оценена в шесть месяцев [33]. Более поздние исследования [34; 35] дали оценку продолжительности иммунитета в диапазоне от 4 до 9 лет. В иммунном ответе наряду с IgG участвуют IgA. Иммунитет, по-видимому, является типоспецифическим, хотя существуют косвенные признаки, указывающие на существование перекрестного иммунитета [36].

Известно, что отдельные индивиды (до 29 % от общей популяции) частично невосприимчивы к норовирусам из-за дефекта гена системы групп крови АВ0, кодирующего альфа-1,2-фукозилтрансферазу и отсутствия экспрессии олигосахаридного лиганда, необходимого для адсорбции вирионов на поверхности клеток-мишеней [37]. Это обстоятельство следует учитывать при планировании исследований, связанных с изучением риска инфицирования и эффективности профилактических вмешательств.

Инкубационный период НВИ составляет 1–2 дня (в среднем 1,2 суток, межквартильный размах 0,9–1,7) [38], длительность клинически выраженного заболевания у исходно здоровых лиц составляет 1–3 дня. После перенесенного заболевания реконвалесцентное носительство у исходно здоровых лиц продолжается до 4 недель [39].

Лабораторная диагностика НВИ

«Золотым стандартом» для индикации норовирусов в клинических образцах и объектах окружающей среды является полимеразная цепная реакция (ПЦР) [40; 41]. Иммунохроматографические тесты на антиген норовируса могут применяться для экспресс-диагностики у постели больного, но их операционные характеристики в целом невысоки. Большинство подобных тестов имеют относительно высокую специфичность (свыше 85 %), однако их чувствительность варьирует в широких пределах в зависимости от концентрации вируса в исходном образце [42; 43]. Операционные характеристики иммуноферментного анализа на антиген норовирусов еще ниже [44].

Для индикации норовирусов широко применяется ПЦР с обратной транскрипцией и детекцией сигнала в режиме реального времени [45]. Праймеры, используемые для детекции норовирусов, фланкируют участок генома на стыке первой и второй открытых рамок считывания [46]. Материалом для исследования должны быть фекалии заболевших, собранные в первые трое суток заболевания [47].

Для идентификации норовирусов до геногруппы может применяться ПЦР с группоспецифическими праймерами, для идентификации до генотипа – секвенирование методом Сэнгера участков генома, кодирующих РНК-зависимую РНК-полимеразу и главный капсидный белок VP1 [13]. Секвенирование методом Сэнгера может применяться для расследования вспышек НВИ, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи, включая поиск источника инфекции и установление путей передачи [48]. Также для молекулярно-эпидемиологических исследований применяется полногеномное секвенирование [49].

Источники возбудителя, механизмы, пути и факторы передачи НВИ

Источником возбудителя инфекции являются больной человек или вирусоноситель. Роль домашних животных в качестве источника возбудителя инфекции обсуждается: известно, что у работников сельского хозяйства могут обнаруживаться антитела к бычьему норовирусу [50], существует косвенное доказательство зоонозной передачи, полученное в ходе филогенетического анализа [51], однако прямых доказательств возможности передачи норовирусов от животных человеку с развитием клинически выраженного заболевания нет [52].

Несмотря на существование теорий о возможной передаче норовирусов от животных, единственным доказанным резервуаром возбудителя является человек. Дети раннего возраста, посещающие организованные коллективы, будучи основной группой риска, рассматриваются как главный резервуар возбудителя [53]. Существуют теории о значимой роли иммунокомпрометированных лиц (больных хроническими заболеваниями; лиц, получающих иммуносупрессивную терапию; людей, живущих с ВИЧ) в качестве резервуара норовирусов [54], косвенно подтверждаемые результатами изучения генетического разнообразия возбудителей, циркулирующих в данной когорте пациентов [55]. Известно, что норовирусы, циркулирующие среди лиц с хронической НВИ, быстрее накапливают мутации в структурной части генома, кодирующей субдомен Р2 белка VP1, что выражается в большей частоте замен на сайт в год, и может приводить к появлению новых фенотипов вируса [56]. Вместе с тем результаты математического моделирования указывают на преимущественную роль острых инфекционных состояний в эволюции норовирусов [57].

Перечисленные свойства норовирусов определяют их эффективное распространение в человеческой популяции с реализацией фекально-орального механизма передачи и водного, пищевого и контактно-бытового путей (табл. 2). Наряду с этим доказана возможность прямой передачи возбудителя от больного человека во время рвоты в виде мелкодисперсного аэрозоля (частицы менее 1 мкм) и заражение при его последующем проглатывании [58; 59].

Контактно-бытовой путь передачи и прямая передача от человека к человеку являются доминирующими вариантами передачи возбудителя (по результатам эпидемиологических исследований – вспышек [60; 61]). Наряду с контактно-бытовым путем доказана прямая передача норовирусов от человека к человеку в условиях больниц [62], учреждений длительного ухода [63], воинских коллективов [64], детских садов [65], круизных лайнеров [66].

Норовирусы являются ведущим возбудителем заболеваний с пищевым путем передачи [67]. Хотя данный путь и не является основным для передачи норовирусов, он доминирует примерно в 14 % всех вспышек норовирусной инфекции [68]. Данный путь инфицирования может быть связан как

с исходной контаминацией продуктов питания и продуктового сырья до этапа кулинарной обработки, так и с контаминацией блюд на этапе приготовления и упаковывания. Первый вариант пищевой передачи связан с употреблением главным образом свежей зелени, фруктов, ягод [69] (в том числе свежемороженых [70]), морских моллюсков [71]. Контаминация происходит при орошении посевов

загрязненной водой (растительные продукты) и при загрязнении прибрежных вод (моллюски), при этом установлено, что норовирусы способны проникать в ткани растений через корневую систему [72]. Контаминация на этапе кулинарной обработки или упаковывания как правило связана с бессимптомным или реконвалесцентным носительством у кухонных или вспомогательных работников.

Таблица 2

Источники возбудителя инфекции, механизмы, пути и факторы передачи норовирусной инфекции

Источник возбудителя инфекции	Механизм передачи	Путь передачи	Фактор передачи	Описание
Больной человек (вирусоноситель)	Фекально-оральный	Контактно-бытовой	Предметы быта и обстановки	Доминирующий вариант передачи возбудителя (по результатам эпидемиологических расследований вспышек [60]). Доказана прямая передача норовирусов от человека к человеку в условиях больниц [62], учреждений длительного ухода [63], воинских коллективов [64], детских садов [65], круизных лайнеров [66]
		Пищевой	Продукты питания (свежие и подвергнутые кулинарной обработке)	Заражение нередко связано с употреблением продуктов питания, контаминированных до этапа кулинарной обработки и употребляемых в сыром виде, главным образом свежей зелени, фруктов, ягод [69] (в том числе свежемороженых [70]), морских моллюсков [71] Контаминация на этапе кулинарной обработки или упаковывания как правило связана с бессимптомным или реконвалесцентным носительством у кухонных или вспомогательных работников. Типичные блюда, связанные со вспышками НВИ, это холодные закуски [73]
		Водный	Питьевая вода, вода рекреационных водоемов и фонтанов	Реализуется при употреблении питьевой воды, контаминированной фекалиями. Также заражение возможно при купании в загрязненном водоеме [75] или пешеходном фонтане [15]
Больные животные	Неизвестно			Возможность зоонозной передачи норовирусов не доказана [52]. Тем не менее она не исключается, поскольку описаны случаи обнаружения у сельскохозяйственных работников антител к бычьему норовирусу [50]

Примечание. НВИ – норовирусная инфекция.

Типичные блюда, связанные со вспышками НВИ, это холодные закуски [73], что может быть объяснено отсутствием термической обработки и большой площадью контакта приготавливаемых продуктов с руками кухонного работника, поверхностями и кухонным инвентарем. Кроме того, отмечена растущая значимость замороженных ягод в качестве фактора передачи норовирусов, связываемая с широкой распространенностью носительства норовирусов и несовершенством технологий деконтаминации продуктов, подлежащих заморозке в свежем виде [74].

Водный путь передачи реализуется при употреблении питьевой воды, контаминированной фекалиями в результате аварий на системах водоотведения, сбросов загрязненной воды в водоемы, паводков. Также заражение возможно при купании в загрязненном водоеме [75] или бассейне

при несоблюдении технологии очистки воды [76]. Описана вспышка НВИ, связанная с эксплуатацией пешеходных («сухих») фонтанов (фонтан без чаши, размещенный на площади или тротуарной поверхности, вода поступает в него из-под поверхности и тут же отводится обратно в подземный резервуар) [15]. Содержание норовирусов в воде поверхностных водоемов зависит от удаленности источника фекального загрязнения и технологии обработки сточных вод, поступающих в водоем [77]. Наряду с описанным возможны вспышки НВИ, связанные с употреблением воды из кулеров [78].

Для различных геногрупп норовирусов характерно неодинаковое значение тех или иных факторов передачи. Так, представители геногруппы GI легче передаются напрямую от человека к человеку и пищевым путем, в то время как для геногруппы GI в большей степени характерен водный

путь передачи [79]. Наиболее распространенный возбудитель вспышек с пищевым путем передачи – норовирус генотипа GII.4 [68].

Проявления эпидемического процесса НВИ и факторы риска

Заболеемость НВИ варьирует в широких пределах в зависимости от региона, изучаемых возрастных групп и регистрируемых исходов (заболевание, обращение за медицинской помощью, госпитализация). По результатам систематического обзора, проведенного T. Inns et al. [80], заболеваемость НВИ за год составляет от 2,4 до 600 случаев на 100 тысяч населения. В числе прочего, авторы связывают это с отсутствием стандартизации показателя по возрасту.

В масштабном исследовании, проведенном в США, частота обращения за медицинской помощью в связи с НВИ составила 140 и 570 случаев на 100 тысяч населения для обращения в приемный покой и обращения за амбулаторной помощью соответственно [81]. По данным метаанализа [82], ежегодная заболеваемость НВИ в КНР составляет 6 % (95 % ДИ 4,7–7,6), при этом показатель заболеваемости детей в возрасте до пяти лет составляет 15,6 % (95 % ДИ 9,1–23,2).

На фоне пандемии COVID-19 произошло многократное снижение регистрируемого уровня заболеваемости НВИ, что, по-видимому, связано как с внедрением противозидемических мер, так и с недоучетом случаев в результате смещения фокуса внимания медицинских специалистов [83].

Закономерности распространения НВИ в человеческой популяции определяются главным образом ходом эволюции норовирусов, в ходе которой геном возбудителя приобретает мутации и рекомбинации. В целом многолетняя динамика НВИ является отражением сложных взаимосвязей между природно-климатическими факторами, спектром циркулирующих геновариантов и популяционным иммунитетом. С момента внедрения в практику вакцины против ротавирусной инфекции существовали опасения, что по мере снижения циркуляции ротавирусов в популяции возрастет доля НВИ в структуре ОКИ и, соответственно, заболеваемость НВИ. Однако в ходе многолетних наблюдений эта гипотеза не подтвердилась [84].

Типичная сезонность НВИ в северном полушарии характеризуется подъемом заболеваемости в холодное время года с октября по март [85]. При этом сезонность может быть двухволновой с подъемами заболеваемости в начале зимы и весной. Эти подъемы заболеваемости приходятся на начало и конец эпидемического сезона ротавирусной инфекции, при этом на пике заболеваемости ротавирусной инфекцией заболеваемость НВИ может снижаться [86]. Природа сезонности НВИ до конца не ясна, по-видимому, она обусловлена сочетанием природно-климатических и социальных факторов, биологических свойств возбудителя и хозяина. Во-первых, частота детекции норовирусов объяснимо увеличивается со снижением температуры и солнечной инсоляции [87]. Во-вторых, в холодное время года увеличивается длительность пребывания людей в закрытых помещениях и снижается общая резистентность.

К числу модифицируемых факторов риска заболевания НВИ относятся прямой контакт с больными гастроэнтеритом, несоблюдение правил гигиены рук, искусственное вскармливание или недостаточное потребление грудного молока [88], посещение детского сада [89], прием ингибиторов протонной помпы [90], употребление сырых продуктов [91], нескорректированная дислипидемия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки [92].

К числу протективных факторов, ассоциированных с уменьшением риска заболевания, относится подрезание ногтей у детей [91].

Экономические потери, обусловленные заболеванием НВИ

По данным исследования, проведенного в США, один симптоматически выраженный случай НВИ связан с прямыми затратами на медицинскую помощь стоимостью 48 долларов США (USD) и потерями, связанными с утратой трудоспособности, стоимостью 416 USD (всего 464 USD). Медианная оценка экономических потерь, обусловленных вспышками НВИ, составила 7,6 млн USD, варьируя от года к году в диапазоне от 7,5 до 8,2 млн USD. Экономические потери от спорадических случаев оцениваются в 0,2–2,3 млрд USD прямых затрат на оказание медицинской помощи и 1,4–20,7 млрд USD потерь, обусловленных утратой трудоспособности (всего 1,5–23,1 млрд USD потерь от спорадических случаев. Общие экономические потери от НВИ оцениваются в 10,6 миллиарда USD, 89 % которых связано с утратой трудоспособности [93].

В исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве [94], стоимость затрат на оказание медицинской помощи по поводу одного случая НВИ оценивается в 30 фунтов стерлингов, совокупные годовые экономические потери от НВИ – в 81 миллион фунтов стерлингов (95 % ДИ 63–106 фунтов стерлингов).

Серьезные экономические потери от НВИ связаны со случаями внутрибольничного инфицирования. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве, уменьшение коечного фонда, связанное с внутрибольничными вспышками НВИ, было оценено в 88 000–113 000 коек за один эпидемический сезон. С внутрибольничными случаями НВИ столкнулись 80 % медицинских организаций. Экономические потери от простоя медицинских организаций составили 5,7–7,5 миллиона фунтов стерлингов, потери с учетом нетрудоспособности заболевших медицинских работников составили 6,9–10,0 миллионов фунтов стерлингов.

Исследований экономических потерь от НВИ в России в общедоступных публикациях найти не удалось.

Эпидемиологический надзор за НВИ

Становление эпидемиологического надзора за НВИ было во многом связано с распространением молекулярно-генетического метода детекции норовируса и вытеснением ранее использовавшегося микроскопического метода, что совпало с пандемическим распространением генотипа GII.4, штаммов US95_96 (1995 г.), Farmington Hills (2002 г.), Hunter (2004 г.), Yerseke (2006 г.), Den Haag (2006 г.), а в последующем New Orleans (2009 г.) и Sydney

(2012 г.) [95] (рис. 2). В России в этот период регистрировались вспышки [96; 97], общий подъем регистрируемой заболеваемости и увеличение доли НВИ в структуре острых кишечных инфекций [98; 99].

Среди исходно здоровых людей НВИ протекает в виде кратковременного легкого заболевания, и во многих странах мира не считается заболеванием, о спорадических случаях которого надлежит уведомлять органы, осуществляющие эпидемиологический надзор [100–102]. Для изучения проявлений эпидемического процесса НВИ применяются такие подходы, как пассивный надзор и мониторинг циркуляции норовирусов [103; 104], синдромный [105] и дозорный надзор за ОКИ с участием врачей общей практики [106–108], моделирование эпидемического процесса и ретроспективные поперечные популяционные исследования с оценкой доли НВИ в структуре ОКИ [102] (рис. 3).

В качестве исхода, регистрируемого системой эпидемиологического надзора, рассматривается заболевание, обращение за медицинской помощью и госпитализация с последующим лабораторным подтверждением диагноза НВИ.

По мере актуализации проблемы НВИ эпидемиологический надзор за ней развивался в направлении увеличения диагностической чувствительности. Это привело к переходу на модель дозорного эпидемиологического надзора (sentinel surveillance), который определяется как «надзор, основанный на выборках популяции, отобранных для того, чтобы представить соответствующий опыт определенных групп. Дозорный надзор полезен в изучении таких деликатных вопросов, как ВИЧ/СПИД, или в ситуациях, когда можно достичь более высокого уровня взаимодействия благодаря участию профессиональных организаций, таких как институты или сеть семейных врачей для раннего выявления эпидемии. Необходимо использовать стандартные определения случая и протоко-

лы, несмотря на отсутствие статистически достаточной выборки» [109]. Дозорный эпидемиологический надзор успешно применяется в странах Евросоюза, США и Китае в дополнение к мониторингу циркуляции норовирусов – этиологических агентов, вызвавших вспышки [104; 106–108].

Мониторинг циркуляции норовирусов осуществляется международной сетью Noronet, объединяющей лаборатории, представляющие данные на добровольной основе. Агрегирование и анализ данных проводится на базе Института общественного здоровья и окружающей среды Министерства здравоохранения, социального обеспечения и спорта Нидерландов. Создатели определили Noronet как «свободную глобальную сеть научных работников учреждений и университетов в сфере общественного здравоохранения для обмена вирусологическими, эпидемиологическими и молекулярными данными о норовирусах» [110]. Первоначально возникнув как FBVE (The Foodborne Viruses in Europe) в 1999 г., проект был масштабирован и в настоящее время участие в коллаборации принимают исследователи из стран Евросоюза, США, Великобритании, Австралии, Новой Зеландии, Канады, России, Японии, Китая, Гонконга, Чили, Южной Африки. Доступ к ресурсам сети предоставляется участникам проекта. Аналитическое наполнение портала включает оценку частоты встречаемости различных типов норовирусов в годовой и месячной динамике и в разрезе стран-участников. Частью проекта является программное средство для автоматизации типирования норовирусов по нуклеотидным последовательностям [111].

Схожий проект, предназначенный для служебного пользования, существует в России (база данных NogoGen) [112]. База данных содержит полные нуклеотидные последовательности генома норовирусов, а также частичные последовательности генома норовирусов, выявленных на территории Российской Федерации (РФ), извлеченные из базы

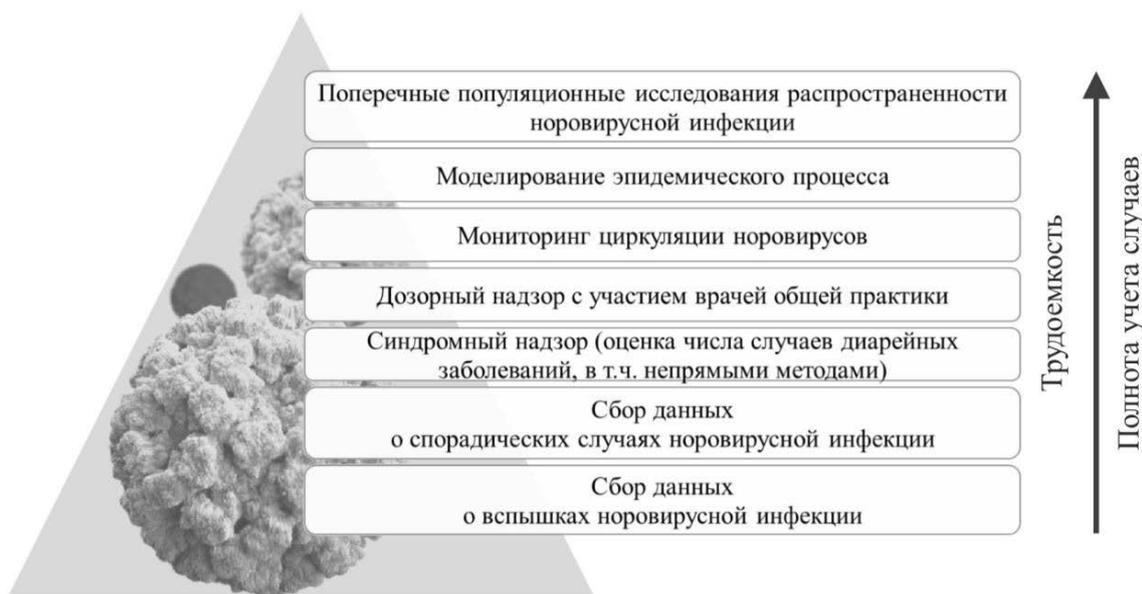


Рис. 3. Современные методы эпидемиологического надзора за норовирусной инфекцией, упорядоченные по степени трудоемкости и полноте учета случаев

данных GenBank (NCBI, США) по ключевым словам и по фамилиям отечественных авторов. Имеются также данные о хозяине вируса, длине нуклеотидной последовательности, стране и дате получения вирусного изолята, дате отправки последовательностей для регистрации, ссылки на соответствующие статьи в PubMed.

Помимо мониторинга циркуляции норовирусов в человеческой популяции, существуют сети мониторинга норовирусов в питьевой воде как часть общего мониторинга качества питьевой воды [113], что может быть особенно актуальным для России в связи с существенным износом водопроводных сетей [114].

Поскольку большинство случаев НВИ не попадает в поле зрения специалистов общественного здравоохранения, для оценки заболеваемости применяются специальные методы. Так, Референс-группа по эпидемиологии детского здоровья ВОЗ (WHO Child Health Epidemiology Reference Group, CHERG) и Референс-группа по эпидемиологии инфекций с пищевым путем передачи ВОЗ (Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference Group, FERG) проводят оценку заболеваемости НВИ путем экстраполяции этиологической структуры заболеваемости ОКИ, полученной по данным выборочных исследований и систематических обзоров, на зарегистрированные случаи обращения за медицинской помощью по поводу заболеваний с клиникой диареи [115]. Анализ проводится отдельно для двух возрастных категорий 0–5, 6 и более лет. Поскольку случаи НВИ могут протекать с клиникой рвоты без диареи, в расчет вносится дополнительная поправка.

Более сложная методика оценки подразумевает использование регрессионного анализа. Для этого

строится модель, описывающая заболеваемость ОКИ не норовирусной этиологии. Остатки модели (не вписывающийся в нее компонент) используются для расчета числа случаев НВИ [81].

Хотя в России случаи НВИ подлежат обязательному статистическому учету, получение точных данных о заболеваемости населения путем пассивного агрегирующего надзора затруднительно, поскольку не все заболевшие обращаются за медицинской помощью, а для обратившихся не всегда доступна лабораторная диагностика заболевания (рис. 4).

Профилактические и противоэпидемические мероприятия в отношении НВИ

Наиболее действенные меры профилактики НВИ сводятся к обеспечению населения чистой питьевой водой и безопасными пищевыми продуктами, продвижению навыков личной гигиены, своевременной изоляции заболевших из организованных коллективов.

Основными мерами профилактики НВИ в организованных детских коллективах детей (дошкольных и школьных) являются недопущение в коллектив и своевременная изоляция больных детей, гигиена рук, поддержание чистоты и обеспечение безопасности продуктов питания [116; 47].

НВИ является распространенной причиной вспышек гастроэнтерита в медицинских организациях, ее доля в структуре заболеваемости гастроэнтеритами, связанными с оказанием медицинской помощи, составляет до одной четвертой [117]. Помимо очевидной угрозы для здоровья пациентов, НВИ нередко вызывает заболевания среди медицинского персонала больниц и является распространенным профессиональным заболеванием. Так, по данным Mattner et al. [118] в 86 %

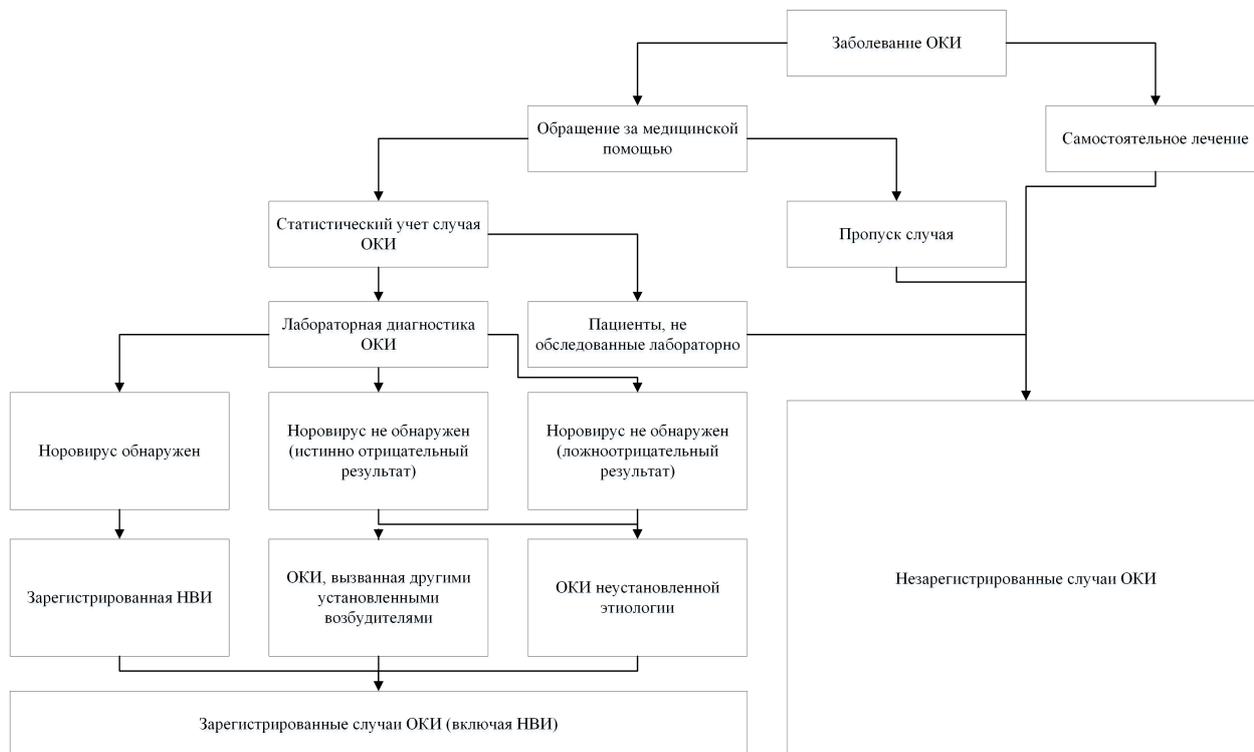


Рис. 4. Принципиальная схема государственной регистрации случаев норовирусной инфекции в России. Здесь: НВИ – норовирусная инфекция, ОКИ – острая кишечная инфекция

вспышек НВИ в медицинских организациях в числе пострадавших оказываются медики. Более того, описаны вспышки НВИ в медицинских организациях, во время которых доля заболевших медицинских работников была сопоставима с долей заболевших пациентов [119]. НВИ высококонтагиозна и характеризуется непродолжительным инкубационным периодом, поэтому раннее распознавание случая заболевания и факта вспышки чрезвычайно важно и требует постоянной готовности лабораторной базы.

Изоляция заболевших является эпидемиологически и экономически эффективной мерой контроля, особенно в отделениях с большим показателем оборота койки [120], в которых риск возникновения вспышек особенно высок [121]. Этот факт также подтверждается данными исследования, в котором сравнивалась заболеваемость НВИ в стационарах с многоместными палатами (классическая планировка по Найтингейл) и палатами, поделенными на индивидуальные отсеки с дверями. Было показано, что в стационаре индивидуальным размещением пациентов частота вспышек НВИ в три раза меньше в сравнении со стационаром классической планировки [122]. Изоляция заболевших может быть отменена через двое суток после исчезновения симптомов. В случае заболевания НВИ пациента с сопутствующими хроническими заболеваниями, особенно связанными с иммунодефицитом, может потребоваться изоляция на больший срок.

Помимо очевидной передачи НВИ при прямом контакте с заболевшим, в условиях медицинских организаций НВИ легко передается контактно-бытовым путем при загрязнении окружающих предметов [123]. Это подчеркивает особую важность дезинфекционных мероприятий с применением хлорсодержащих дезинфектантов и окислителей после предварительной очистки поверхностей от видимых органических загрязнений, которые делают инактивацию норовирусов неэффективной (см. выше).

Основные подходы к эпидемиологическому расследованию вспышек и контролю за норовирусной инфекцией в организованных коллективах [101]

- Эпидемиологическое расследование следует инициировать немедленно, со сбором клинических и эпидемиологических данных и привлечением лабораторной службы для установления источника возбудителя инфекции, путей и факторов передачи.

- Необходимо следить за тщательностью гигиенической обработки рук с использованием воды и мыла. Использование спиртосодержащих кожных антисептиков допустимо в качестве дополнительной, но не альтернативной меры.

- Заболевших работников следует отстранять от работы до истечения по крайней мере 72 часов от момента исчезновения симптомов.

- Необходимо ввести дополнительные меры к недопущению контаминации пищевых продуктов, включая использование перчаток и дезинфекцию кухонного инвентаря.

- Все загрязненные поверхности следует обрабатывать хлорсодержащими дезинфектантами с концентрацией активного хлора не менее 0,5 % после предварительной очистки от видимых загрязнений.

- Для диагностики следует отбирать образцы фекалий в первые 72 часа заболевания. Диагностику следует проводить методом ПЦР в режиме реального времени.

- Дополнительным методом установления источника возбудителя инфекции, путей и факторов передачи является генотипирование патогена.

Высокую эффективность в условиях педиатрического стационара показала практика создания мультидисциплинарной команды и внедрения системы контроля качества. Свою действенность продемонстрировали такие мероприятия, как контроль соблюдения правил гигиены рук, контроль состояния здоровья медиков и сбор информации о появлении среди них симптомов гастроэнтерита, изоляция заболевших в отдельную палату с размещением предупреждающего знака на входе, опрос посетителей на предмет наличия симптомов гастроэнтерита и ограничение посещений во время эпидемического сезона, контроль применения средств индивидуальной защиты при работе с заболевшими пациентами, контроль качества дезинфекционных мероприятий и проведение дополнительных генеральных уборок в палатах с пациентами, находящимися на лечении свыше 14 дней [124]. Внедрение концептуально схожей методики профилактики НВИ в медицинских организациях Соединенного Королевства также продемонстрировало высокую эффективность. В течение пяти лет число вспышек в стационарах снизилось на 91 %, число случаев заболевания среди пациентов – на 92 %, число случаев заболевания среди медицинского персонала – на 81 %, число дней нетрудоспособности – на 88 % [125].

Пациенты пожилого возраста являются группой риска тяжелого течения НВИ, что также выражается в большей частоте и длительности госпитализации, а показатель летальности в данной группе лиц в два раза выше, чем среди детей до пяти лет, при этом летальность и частота госпитализации выше среди пострадавших в результате вспышек, которые сравнительно сложно контролировать [126]. Показано, что особую опасность в качестве источника возбудителя инфекции представляют заболевшие пациенты, нежели персонал, при этом наибольший риск передачи вируса отмечен в случае наличия клиники рвоты [127]. Эффективными противоэпидемическими мерами является немедленное размещение больных и здоровых, ограничение перемещения пациентов и недопущения работы с инфицированными и здоровыми одних и тех же медицинских работников [128].

Оценка целесообразности применения кожных антисептиков на спиртовой основе в контексте профилактики НВИ дала противоречивые результаты. В исследовании Gruber et al. использование антисептиков в быту было связано со снижением риска заболевания [129]. Однако исследование в

условиях учреждения длительного ухода за взрослыми пациентами показало увеличение риска заболевания НВИ, связанное с применением кожного антисептика взамен мытья рук с мылом [130].

Отдельного упоминания заслуживает проблема контаминации норовирусами продуктов питания, употребляемых без предварительной термической обработки (зеленые овощи, свежие ягоды, моллюски). Деконтаминация таких продуктов требует применения новых технологически сложных подходов, обеспечивающих надежную инактивацию норовирусов с сохранением органолептических свойств продукта. Перспективными методами деконтаминации подобных объектов является применение холодной плазмы и сверхвысокого давления, однако эти технологии требуют дальнейшего совершенствования и дополнительного изучения их эффективности [131; 132].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большое генетическое разнообразие и изменчивость возбудителя, а также известные проблемы с культивированием норовирусов *in vitro* и *in vivo* являются существенным препятствием для разработки эффективной вакцины, соответственно, важным направлением профилактики видится совершенствование эпидемиологического надзора. Это может быть достигнуто широким внедрением современных методов диагностики НВИ, организацией активного дозорного надзора, мониторинга циркуляции возбудителя на постоянной основе, внедрением современных технологий моделирования и прогнозирования динамики заболеваемости, проведением прикладных эпидемиологических исследований для изучения различных противоэпидемических мер и оценки их медико-экономической эффективности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Farahmand M. [et al.]. Global prevalence and genotype distribution of norovirus infection in children with gastroenteritis: A meta-analysis on 6 years of research from 2015 to 2020 // *Reviews in Medical Virology*. 2021. Vol. 32, № 1. P. e2237.
2. Pires S. M. [et al.]. Aetiology-Specific Estimates of the Global and Regional Incidence and Mortality of Diarrhoeal Diseases Commonly Transmitted through Food // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, № 12. P. e0142927.
3. Trivedi T. K. [et al.]. Clinical characteristics of norovirus-associated deaths: a systematic literature review // *American Journal of Infection Control*. 2013. Vol. 41, № 7. P. 654-657.
4. Bartsch S. M., Lopman B. A., Ozawa S., Hall A. J., Lee B. Y. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis // *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11, № 4. P. e0151219.
5. Vinjé J. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Caliciviridae // *The Journal of General Virology*. 2019. Vol. 100, № 11. P. 1469-1470.
6. Prasad B. V. [et al.]. X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid // *Science*. 1999. Vol. 286, № 5438. P. 287-290.
7. Chakravarty S. [et al.]. Evolutionary trace residues in noroviruses: importance in receptor binding, antigenicity, virion assembly, and strain diversity // *Journal of Virology*. 2005. Vol. 79, № 1. P. 554-568.
8. Chhabra P. [et al.]. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes // *The Journal of General Virology*. 2019. Vol. 100, № 10. P. 1393-1406.
9. Kroneman A. [et al.]. Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping // *Archives of Virology*. 2013. Vol. 158, № 10. P. 2059-2068.
10. Desai R. [et al.]. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review // *Clinical Infectious Diseases*. 2012. Vol. 55, № 2. P. 189-193.
11. Ge L. [et al.]. Genomic and biological characterization of a pandemic norovirus variant GII.4 Sydney 2012 // *Virus Genes*. 2020. Vol. 56, № 2. P. 174-181.
12. Bull R. A., White P. A. Mechanisms of GII.4 norovirus evolution // *Trends in Microbiology*. 2011. Vol. 19, № 5. P. 233-240.
13. van Beek J. [et al.]. Molecular surveillance of norovirus, 2005-2016: an epidemiological analysis of data collected from the NoroNet network // *The Lancet. Infectious Diseases*. 2018. Vol. 18, № 5. P. 545-553.
14. Lindesmith L. C., Donaldson E. F., Lobue A. D., Cannon J. L., Zheng D.-P., Vinje J., Baric R. S. Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations // *PLoS medicine*. 2008. Vol. 5, № 2. P. e31.
15. Бутакова Л. В., Сапегга Е. Ю., Троценко О. Е., Зайцева Т. А., Каравянская Т. Н., Лебедева Л. А. Водная вспышка острой кишечной инфекции, обусловленная рекомбинантным норовирусом генотипа GII.P7-GII.6, в городе Хабаровске в 2019 году // *Здоровье населения и среда обитания*. 2020. Т. 6, № 327. С. 50-54.
16. Tohma K. [et al.]. Genome-wide analyses of human noroviruses provide insights on evolutionary dynamics and evidence of coexisting viral populations evolving under recombination constraints // *PLoS pathogens*. 2021. Vol. 17, № 7. P. e1009744.
17. Parra G.I. Emergence of norovirus strains: A tale of two genes // *Virus Evolution*. 2019. Vol. 5, № 2. P. vez048.
18. Gustavsson L. [et al.]. Slow clearance of norovirus following infection with emerging variants of genotype GII.4 strains // *Journal of Clinical Microbiology*. 2017. Vol. 55, № 5. P. 1533-1539.
19. Cheng H.Y. [et al.]. Viral shedding in gastroenteritis in children caused by variants and novel recombinant norovirus infections // *Medicine*. 2021. Vol. 100, № 12. P. e25123.
20. Bok K., Green K. Y. Norovirus Gastroenteritis in Immunocompromised Patients // *The New England journal of medicine*. 2012. Vol. 367, № 22. P. 2126.
21. Teunis P.F.M. [et al.]. Norwalk virus: How infectious is it? // *Journal of Medical Virology*. 2008. Vol. 80, № 8. P. 1468-1476.
22. Qi R. [et al.]. Global Prevalence of Asymptomatic Norovirus Infection: A Meta-analysis // *EClinicalMedicine*. 2018. Vol. 2, № 3. P. 50-58.
23. Wu Q.S. [et al.]. Norovirus shedding among symptomatic and asymptomatic employees in outbreak settings in Shanghai, China // *BMC infectious diseases*. 2019. Vol. 19, № 1. P. 592.
24. Barclay L. [et al.]. Infection control for norovirus // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014. Vol. 20, № 8. P. 731.
25. Pogan R., Dülfer J., Uetrecht C. Norovirus assembly and stability // *Current Opinion in Virology*. 2018. Vol. 31. P. 59-65.

26. Wingender J., Flemming H. C. Biofilms in drinking water and their role as reservoir for pathogens: The second European PhD students workshop: Water and health ? Cannes 2010 // International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2011. Vol. 214, № 6. P. 417–423.
27. Takahashi H. [et al.]. Effect of food residues on norovirus survival on stainless steel surfaces // PloS One. 2011. Vol. 6, № 8. P. e21951.
28. Tuladhar E. [et al.]. Residual viral and bacterial contamination of surfaces after cleaning and disinfection // Applied and Environmental Microbiology. 2012. Vol. 78, № 21. P. 7769.
29. Zonta W. [et al.]. Comparative virucidal efficacy of seven disinfectants against murine norovirus and feline calicivirus, surrogates of human norovirus // Food and Environmental Virology. 2016. Vol. 8, № 1. P. 1–12.
30. Ciofi-Silva C.L. [et al.]. Norovirus recovery from floors and air after various decontamination protocols // The Journal of Hospital Infection. 2019. Vol. 103, № 3. P. 328–334.
31. Ettayebi K. [et al.]. Insights and Enhanced Human Norovirus Cultivation in Human Intestinal Enteroids // mSphere. 2021. Vol. 6, № 1. P. e01136–20.
32. Parrino T.A. [et al.]. Clinical Immunity in Acute Gastroenteritis Caused by Norwalk Agent // New England Journal of Medicine. 1977. Vol. 297, № 2. P. 86–89.
33. Johnson P.C. [et al.]. Multiple-Challenge Study of Host Susceptibility to Norwalk Gastroenteritis in US Adults // The Journal of Infectious Diseases. 1990. Vol. 161, № 1. P. 18–21.
34. Simmons K. [et al.]. Duration of Immunity to Norovirus Gastroenteritis // Emerging Infectious Diseases. 2013. Vol. 19, № 8. P. 1260.
35. Blazevic V. [et al.]. Development and maturation of norovirus antibodies in childhood // Microbes and Infection. 2016. Vol. 18, № 4. P. 263–269.
36. Ford-Siltz L. A., Tohma K., Parra G. I. Understanding the relationship between norovirus diversity and immunity // Gut Microbes. 2021. Vol. 13, № 1. P. e1900994.
37. Lindesmith L. [et al.]. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection // Nature Medicine. 2003. Vol. 9, № 5. P. 548–553.
38. Lee R.M. [et al.]. Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review // BMC Infectious Diseases. 2013. Vol. 13. P. 446.
39. Atmar R.L. [et al.]. Norwalk virus shedding after experimental human infection // Emerging Infectious Diseases. 2008. Vol. 14, № 10. P. 1553.
40. Dung T. T. N. [et al.]. The validation and utility of a quantitative one-step multiplex RT real-time PCR targeting rotavirus A and norovirus // Journal of Virological Methods. 2013. Vol. 187, № 1. P. 138–143.
41. Kumthip K. [et al.]. Comparative evaluation of norovirus infection in children with acute gastroenteritis by rapid immunochromatographic test, RT-PCR and real-time RT-PCR // Journal of Tropical Pediatrics. 2017. Vol. 63, № 6. P. 468–475.
42. Jonckheere S. [et al.]. Multicenter evaluation of the revised RIDA® QUICK test (N1402) for rapid detection of norovirus in a diagnostic laboratory setting // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2017. Vol. 88, № 1. P. 31–35.
43. Kaplon J. [et al.]. Diagnostic Accuracy of Four Commercial Triplex Immunochromatographic Tests for Rapid Detection of Rotavirus, Adenovirus, and Norovirus in Human Stool Samples // Journal of Clinical Microbiology. 2020. Vol. 59, № 1. P. e01749-20.
44. Kele B., Lengyel G., Deak J. Comparison of an ELISA and two reverse transcription polymerase chain reaction methods for norovirus detection // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2011. Vol. 70, № 4. P. 475–478.
45. Ramanan P. [et al.]. Detection and differentiation of norovirus genogroups I and II from clinical stool specimens using real-time PCR // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2017. Vol. 87, № 4. P. 325–327.
46. Kageyama T. [et al.]. Broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR // Journal of Clinical Microbiology. 2003. Vol. 41, № 4. P. 1548.
47. Updated Norovirus Outbreak Management and Disease Prevention Guidelines. URL : <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6003a1.htm> (дата обращения: 27.01.2022).
48. Holznecht B. J. [et al.]. Sequence analysis of the capsid gene during a genotype II.4 dominated norovirus season in one university hospital: identification of possible transmission routes // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, № 1. P. e0115331.
49. Fischer T. K., Rasmussen L. D., Fonager J. Taking gastro-surveillance into the 21st century // Journal of Clinical Virology. 2019. Vol. 117. P. 43–48.
50. Widdowson M. A. [et al.]. Detection of serum antibodies to bovine norovirus in veterinarians and the general population in the Netherlands // Journal of Medical Virology. 2005. Vol. 76, № 1. P. 119–128.
51. Villabruna N. [et al.]. Phylogenetic investigation of norovirus transmission between humans and animals // Viruses. 2020. Vol. 12, № 11. P. E1287.
52. Li J. [et al.]. New interventions against human norovirus: progress, opportunities, and challenges // Annual Review of Food Science and Technology. 2012. Vol. 3. P. 331–352.
53. Hebbelstrup B. [et al.]. Children attending day care centers are a year-round reservoir of gastrointestinal viruses // Scientific Reports. 2019. Vol. 9, № 1. P. 3286.
54. Karst S. M., Baric R. S. What is the reservoir of emergent human norovirus strains? // Journal of Virology. 2015. Vol. 89, № 11. P. 5756–5759.
55. van Beek J. [et al.]. Whole-genome next-generation sequencing to study within-host evolution of norovirus (NoV) among immunocompromised patients with chronic NoV infection // The Journal of Infectious Diseases. 2017. Vol. 216, № 12. P. 1513–1524.
56. Nilsson M. [et al.]. Evolution of human Calicivirus RNA in vivo: accumulation of mutations in the protruding P2 domain of the capsid leads to structural changes and possibly a new phenotype // Journal of Virology. 2003. Vol. 77, № 24. P. 13117.
57. Eden J. S. [et al.]. Persistent infections in immunocompromised hosts are rarely sources of new pathogen variants // Virus Evolution. 2017. Vol. 3, № 2. P. vex018.
58. de Graaf M., Villabruna N., Koopmans M. P. Capturing norovirus transmission // Current Opinion in Virology. 2017. Vol. 22. P. 64–70.
59. Alsved M. [et al.]. Sources of airborne norovirus in hospital outbreaks // Clinical Infectious Diseases. 2020. Vol. 70, № 10. P. 2023–2028.

60. Kroneman A. [et al.]. Analysis of integrated virological and epidemiological reports of norovirus outbreaks collected within the foodborne viruses in Europe network from 1 July 2001 to 30 June 2006 // *Journal of Clinical Microbiology*. 2008. Vol. 46, № 9. P. 2959.
61. Jin M. [et al.]. Norovirus outbreak surveillance, China, 2016–2018 // *Emerging Infectious Diseases*. 2020. Vol. 26, № 3. P. 437–445.
62. Gallimore C. I. [et al.]. Asymptomatic and symptomatic excretion of noroviruses during a hospital outbreak of gastroenteritis // *Journal of Clinical Microbiology*. 2004. Vol. 42, № 5. P. 2271–2274.
63. Wick J. Y. Norovirus: noxious in nursing facilities-almost unavoidable // *The Consultant Pharmacist*. 2012. Vol. 27, № 2. P. 98–104.
64. Grotto I. [et al.]. An outbreak of norovirus gastroenteritis on an Israeli military base // *Infection*. 2004. Vol. 32, № 6. P. 339–343.
65. Gallimore C. I. [et al.]. Noroviruses associated with acute gastroenteritis in a children's day care facility in Rio de Janeiro, Brazil // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004. Vol. 37, № 3. P. 321–326.
66. Takkinen J. Recent norovirus outbreaks on river and seagoing cruise ships in Europe // *Weekly releases (1997–2007)*. 2006. Vol. 11, № 24. P. 2973.
67. Lee H., Yoon Y. Etiological Agents Implicated in Foodborne Illness World Wide // *Food Science of Animal Resources*. 2021. Vol. 41, № 1. P. 1–7.
68. Verhoef L. [et al.]. Norovirus genotype profiles associated with foodborne transmission, 1999–2012 // *Emerging Infectious Diseases*. 2015. Vol. 21, № 4. P. 592–599.
69. Baert L. [et al.]. Review: norovirus prevalence in Belgian, Canadian and French fresh produce: a threat to human health? // *International Journal of Food Microbiology*. 2011. Vol. 151, № 3. P. 261–269.
70. Maunula L. [et al.]. Detection of human norovirus from frozen raspberries in a cluster of gastroenteritis outbreaks // *Eurosurveillance*. 2009. Vol. 14, № 49. P. 19435.
71. Nishida T. [et al.]. Genotyping and quantitation of noroviruses in oysters from two distinct sea areas in Japan // *Microbiology and Immunology*. 2007. Vol. 51, № 2. P. 177–184.
72. Esseili M. A. [et al.]. Tissue Distribution and Visualization of Internalized Human Norovirus in Leafy Greens // *Applied and Environmental Microbiology*. 2018. Vol. 84, № 12. P. e00292–18.
73. Baert L. [et al.]. Reported foodborne outbreaks due to noroviruses in Belgium: the link between food and patient investigations in an international context // *Epidemiology & Infection*. 2009. Vol. 137, № 3. P. 316–325.
74. Bozkurt H. [et al.]. Outbreaks, occurrence, and control of norovirus and hepatitis A virus contamination in berries: A review // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021. Vol. 61, № 1. P. 116–138.
75. Bosch A. Human enteric viruses in the water environment: a minireview // *International Microbiology*. 1998. Vol. 1, № 3. P. 191–196.
76. Bonadonna L., Rosa G. L. A review and update on waterborne viral diseases associated with swimming pools // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019. Vol. 16, № 2. C. 166.
77. Lodder W. J. [et al.]. Presence of enteric viruses in source waters for drinking water production in The Netherlands // *Applied and Environmental Microbiology*. 2010. Vol. 76, № 17. P. 5965–5971.
78. Blanco A. [et al.]. Norovirus in Bottled Water Associated with Gastroenteritis Outbreak, Spain, 2016 // *Emerging Infectious Diseases*. 2017. Vol. 23, № 9. P. 1531–1534.
79. Matthews J. E. [et al.]. The epidemiology of published norovirus outbreaks: a systematic review of risk factors associated with attack rate and genogroup // *Epidemiology and Infection*. 2012. Vol. 140, № 7. P. 1161.
80. Inns T. [et al.]. Community-based surveillance of norovirus disease: a systematic review // *BMC Infectious Diseases*. 2017. Vol. 17, № 1. P. 657.
81. Gastañaduy P. A. [et al.]. Burden of norovirus gastroenteritis in the ambulatory setting – United States, 2001–2009 // *The Journal of Infectious Diseases*. 2013. Vol. 207, № 7. P. 1058–1065.
82. Zhou H. L. [et al.]. Burden of acute gastroenteritis caused by norovirus in China: A systematic review // *The Journal of Infection*. 2017. Vol. 75, № 3. P. 216–224.
83. Епифанова Н. В. [и др.]. Циркуляция норовирусов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сб. трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума, Москва, 24–26 мая 2021 года. Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2021. С. 59.*
84. Hungerford D. [et al.]. Epidemiology and genotype diversity of norovirus infections among children aged < 5 years following rotavirus vaccine introduction in Blantyre, Malawi // *Journal of Clinical Virology*. 2020. Vol. 123. P. 104–248.
85. Lopman B. [et al.]. Host, weather and virological factors drive norovirus epidemiology: time-series analysis of laboratory surveillance data in England and Wales // *PloS one*. 2009. Vol. 4, № 8. P. e6671.
86. Епифанова Н. В. [и др.]. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии по данным многолетних наблюдений на территории Нижнего Новгорода // *Медицинский алфавит*. 2016. Т. 1, № 6. С. 30–34.
87. Greer A. L., Drews S. J., Fisman D. N. Why «winter» vomiting disease? Seasonality, hydrology, and Norovirus epidemiology in Toronto, Canada // *EcoHealth*. 2009. Vol. 6, № 2. P. 192–199.
88. Wu C.-Y. [et al.]. Clinical characteristics and risk factors for children with norovirus gastroenteritis in Taiwan // *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection (Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi)*. 2021. Vol. 54, № 5. P. 909–917.
89. Heusinkveld M. [et al.]. Potential causative agents of acute gastroenteritis in households with preschool children: prevalence, risk factors, clinical relevance and household transmission // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016. Vol. 35, № 10. P. 1691–1700.
90. Prag C., Prag M., Fredlund H. Proton pump inhibitors as a risk factor for norovirus infection // *Epidemiology and Infection*. 2017. Vol. 145, № 8. P. 1617.
91. Dai Y.C. [et al.]. Surveillance and risk factors of norovirus gastroenteritis among children in a southern city of China in the fall-winter seasons of 2003–2006 // *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2010. Vol. 46, № 1–2. P. 45–50.

92. Kobayashi D. [et al.]. Factors associated with the detection of norovirus among asymptomatic adults // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021. P. S1198–743X(21)00321-9.
93. Bartsch S. M., O'Shea K. J., Lee B. Y. The clinical and economic burden of norovirus gastroenteritis in the United States // *The Journal of infectious diseases*. 2020. Vol. 222, № 11. P. 1910–1919.
94. Tam C. C., O'Brien S. J. Economic Cost of Campylobacter, Norovirus and Rotavirus Disease in the United Kingdom // *PloS One*. 2016. Vol. 11, № 2. P. e0138526.
95. Vinjé J. Advances in Laboratory Methods for Detection and Typing of Norovirus // *Journal of Clinical Microbiology*. 2015. Vol. 53, № 2. P. 373.
96. Сбитнева Н. Н. [и др.]. Вспышка острых кишечных заболеваний, вызванная норовирусами 1 генотипа в Екатеринбурге в 2006 году // *Молекулярная диагностика – 2007, Москва, 28–30 ноября 2007 года / под редакцией В.И. Покровского*. Москва, 2007. С. 312–313.
97. Епифанова Н. В. [и др.]. Вспышка острой кишечной инфекции, вызванная норовирусом генотипа GI.1, в Нижнем Новгороде // *Инфекционные болезни*. 2014. Vol. 12, № S1. С. 97–98.
98. Епифанова Н. В. [и др.]. Возрастание частоты обнаружения норовирусов в Нижнем Новгороде и Дзержинске в 2008–2009 гг. // *Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени МП Чумакова РАМН. Медицинская вирусология*. 2009. Т. 26. С. 29–30.
99. Сергеев В. И. [и др.]. Тенденции в многолетней динамике заболеваемости населения острыми кишечными инфекциями и эпидемиологические особенности вспышек в последние годы // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. Т. 20, № 4. С. 17–21.
100. Statutory notifiable diseases. Centre for Health Protection, Department of Health. The Government of the Hong Kong Special Administrative Region. – URL: https://cdis.chp.gov.hk/CDIS_CENO_ONLINE/disease.html (дата обращения: 20.11.2021).
101. Surveillance Case Definitions for Current and Historical Conditions. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health & Human Services. URL: <https://ndc.services.cdc.gov> (дата обращения: 20.11.2021).
102. Zhou H. [et al.]. The epidemiology of norovirus gastroenteritis in China: disease burden and distribution of genotypes // *Frontiers of Medicine*. 2020. Vol. 14, № 1. P. 1–7.
103. Bernard H. [et al.]. Epidemiology of norovirus gastroenteritis in Germany 2001–2009: eight seasons of routine surveillance // *Epidemiology and Infection*. 2014. Vol. 142, № 1. P. 63–74.
104. Shah M. P. [et al.]. Near real-time surveillance of U.S. norovirus outbreaks by the norovirus sentinel testing and tracking network – United States, August 2009–July 2015 // *Morbidity and mortality weekly report*. 2017. Vol. 66, № 7. P. 185–189.
105. Donaldson A. L. [et al.]. School attendance registers for the syndromic surveillance of infectious intestinal disease in UK children: protocol for a retrospective analysis // *JMIR research protocols*. 2022. Vol. 11, № 1. P. e30078.
106. De Grazia S. [et al.]. Sentinel hospital-based surveillance for norovirus infection in children with gastroenteritis between 2015 and 2016 in Italy // *PloS One*. 2018. Vol. 13, № 12. P. e0208184.
107. Guo S. [et al.]. Monitoring the results of foodborne diseases in sentinel hospitals in Wenzhou city, China from 2014 to 2015 // *Iranian Journal of Public Health*. 2018. Vol. 47, № 5. P. 674–681.
108. Taniuchi M. [et al.]. Etiology of diarrhea requiring hospitalization in Bangladesh by quantitative polymerase chain reaction, 2014–2018 // *Clinical Infectious Diseases*. 2021. Vol. 73, № 9. P. e2493–e2499.
109. Ласт Дж. М. [лит. подгот. текста А. В. Полуниной; пер. с англ. А. Никольской]. Эпидемиологический словарь. 4-е изд. Москва: Глобус, 2009. 316 р.
110. NoroNet / RIVM. URL: <https://www.rivm.nl/en/noronet> (дата обращения: 12.01.2022).
111. Kroneman A. [et al.]. An automated genotyping tool for enteroviruses and noroviruses // *Journal of Clinical Virology*. 2011. Vol. 51, № 2. P. 121–125.
112. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621347 Российская Федерация. Нуклеотидные последовательности генома норовирусов (NoroGen) : № 2019621259 : заявл. 16.07.2019 : опубл. 22.07.2019 / Н. В. Епифанова, В. Ю. Епифанов; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени акад. И. Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ННИИЭМ имени акад. И. Н. Блохиной).
113. Pouey J. [et al.]. Implementation of a national waterborne disease outbreak surveillance system: overview and preliminary results, France, 2010 to 2019 // *Eurosurveillance*. 2021. Vol. 26, № 34. P. 2001–2466.
114. Демин А. П. Региональные различия в обеспечении населения России централизованным водоснабжением и безопасной питьевой водой / А. П. Демин // *Региональные исследования*. 2019. № 2 (64). С. 80–91.
115. World Health Organization WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007–2015. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. World Health Organization, 2015. 255 p.
116. Guidelines for the public health management of gastroenteritis outbreaks due to norovirus or suspected viral agents in Australia. Australian Government Department of Health and Ageing. Australian Government Department of Health and Ageing. URL: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdna-norovirus.htm> (дата обращения: 20.11.2021).
117. Sandmann F. G. [et al.]. Estimating the hospital burden of norovirus-associated gastroenteritis in England and its opportunity costs for nonadmitted patients // *Clinical Infectious Diseases*. 2018. Vol. 67, № 5. P. 693.
118. Mattner F., Guyot A., Henke-Gendo C. Analysis of norovirus outbreaks reveals the need for timely and extended microbiological testing // *The Journal of Hospital Infection*. 2015. Vol. 91, № 4. P. 332–337.
119. Sideroglou T. [et al.]. Management and investigation of viral gastroenteritis nosocomial outbreaks: lessons learned from a recent outbreak, Greece, 2012 // *Hippokratia*. 2014. Vol. 18, № 3. P. 204.
120. Sadique Z. [et al.]. Cost-effectiveness of ward closure to control outbreaks of norovirus infection in United Kingdom national health service hospitals // *The Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 213, Suppl 1. P. S19–26.

121. Lopman B. A. [et al.]. Institutional risk factors for outbreaks of nosocomial gastroenteritis: survival analysis of a cohort of hospital units in South-west England, 2002-2003 // The Journal of Hospital Infection. 2005. Vol. 60, № 2. P. 135–143.
122. Darley E. S. R. [et al.]. Impact of moving to a new hospital build, with a high proportion of single rooms, on healthcare-associated infections and outbreaks // The Journal of Hospital Infection. 2018. Vol. 98, № 2. P. 191–193.
123. Facciola A. [et al.]. The role of the hospital environment in the healthcare-associated infections: a general review of the literature // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2019. Vol. 23, № 3. P. 1266–1278.
124. Hei H. [et al.]. Development of a novel prevention bundle for pediatric healthcare-associated viral infections // Infection Control and Hospital Epidemiology. 2018. Vol. 39, № 9. P. 1086–1092.
125. Mitchell C. [et al.]. Reducing the number and impact of outbreaks of nosocomial viral gastroenteritis: time-series analysis of a multidimensional quality improvement initiative // BMJ quality & safety. 2016. Vol. 25, № 6. P. 466–474.
126. Lindsay L. [et al.]. A decade of norovirus disease risk among older adults in upper-middle and high income countries: a systematic review // BMC Infectious diseases. 2015. Vol. 15, № 1. P. 1–16.
127. Adams C. [et al.]. Quantifying the roles of vomiting, diarrhea, and residents vs. staff in norovirus transmission in U.S. nursing home outbreaks // PLoS computational biology. 2020. Vol. 16, № 3. P. e1007271.
128. Chen Y., Hall A. J., Kirk M. D. Norovirus Disease in Older Adults Living in Long-Term Care Facilities: Strategies for Management // Current Geriatrics Reports. 2017. Vol. 6, № 1. P. 26–33.
129. Gruber J. F. [et al.]. Risk Factors for Norovirus Gastroenteritis among Nicaraguan Children // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2017. Vol. 97, № 3. P. 937–943.
130. Blaney D. D. [et al.]. Use of alcohol-based hand sanitizers as a risk factor for norovirus outbreaks in long-term care facilities in northern New England: December 2006 to March 2007 // American Journal of Infection Control. 2011. Vol. 39, № 4. P. 296–301.
131. Lacombe A. [et al.]. Nonthermal inactivation of norovirus surrogates on blueberries using atmospheric cold plasma // Food Microbiology. 2017. Vol. 63. P. 1–5.
132. Lou F. [et al.]. Variable High-Pressure-Processing Sensitivities for Genogroup II Human Noroviruses // Applied and Environmental Microbiology. 2016. Vol. 82, № 19. P. 6037–6045.

Сведения об авторах:

А. А. Косова – кандидат медицинских наук, доцент
В. И. Чалапа – аспирант
Т. М. Итани – кандидат биологических наук
А. В. Семенов – доктор биологических наук

Information about authors:

A. A. Kosova – MD, Ph.D. Associate Professor
V. I. Chalapa – postgraduate student
T. M. Itani – Ph.D. in biology
A. V. Semenov – Ph.D., Doctor of biology

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 04.05.2022; одобрена после рецензирования 11.05.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 04.05.2022; approved after reviewing 11.05.2022; accepted for publication 03.06.2022.