

ISSN 2071-5943

Том 21

№ **06**
2022

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ

URAL MEDICAL JOURNAL



Учредитель журнала

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

- 3.1. Клиническая медицина
- 3.2. Профилактическая медицина
- 3.3. Медико-биологические науки
- 3.4. Фармацевтические науки

Журнал включен в библиографическую базу данных научных публикаций РИНЦ.

Электронная версия журнала размещена на сайте
Научной Электронной Библиотеки <http://elibrary.ru>

Адрес: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, РФ, 620028.
E-mail: uralmedjournal@gmail.com

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.

Территория распространения: Российская Федерация

Язык: русский

Издается шесть раз в год

Цена свободная

Индекс для подписки по каталогу E18014.

Оригинал-макет изготовлен ООО «Издательство УМЦ УПИ»
г. Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2; тел.: +7 (343) 362-91-16; e-mail: 3629116@mail.ru

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ **Том 21**

№ 6

2022

URAL MEDICAL JOURNAL

Главный редактор

Ковтун О.П., Екатеринбург, Россия

Editor-in-chief

Kovtun Olga P., Ekaterinburg, RF

Заместитель главного редактора

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

Deputy Editor-in-chief

Vakhlova Irina V., Ekaterinburg, RF

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

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

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

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

УГРОЗОМЕТРИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ШКАЛЫ NTISS НА ЭТАПЕ ПРЕДТРАНСПОРТНОЙ ПОДГОТОВКИ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	4
--	---

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

Анестезиология и реаниматология

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КЛЕТЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА В СТОРОЖЕВОМ ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	13
--	----

Неряхин А.Д., Галлямов А.У., Камильянов Д.Н., Сунагатуллина Э.Х., Камалов Р.У., Шарафутдинова Л.А.

Онкология, лучевая терапия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ БИОПСИИ ПРИ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОМ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ (EBUS) В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	19
--	----

Пушкарёв Е.А., Важенев А.В., Кулаев К.И., Юсупов И.М., Зуйков К.С., Попова И.А.

Онкология, лучевая терапия

ХАРАКТЕР ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ МАГНИТОРЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ЦНС У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ФОРМАМИ ОСТРОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА.....	26
---	----

Галунова А.Б., Волкова Л.И.

Неврология

ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ОСТРОГО ВЕСТИБУЛЯРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, ПОСТУПИВШИХ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ИНСУЛЬТ.....	34
---	----

Монах А.А., Кулеш А.А., Каракулова Ю.В.

Неврология

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА РОДИТЕЛЕЙ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА.....	44
---	----

Бородкина О.И., Вишняков Н.И., Кочорова Л.В., Плотникова Е.В., Никитина О.Г.

Педиатрия

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАКРОЭЛЕМЕНТОВ ГРУДНОГО МОЛОКА (КАЛЬЦИЯ, ФОСФОРА, МАГНИЯ) В РАЗВИТИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.....	51
---	----

Соколова Н.С., Бородулина Т.В., Санникова Н.Е.

Педиатрия

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯРНОГО ПРИЕМА СТАТИНОВ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19 И В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ. ЧАСТЬ 2. АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ, ВЫПИСАННЫХ ИЗ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ.....	58
---	----

Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Макарошкин А.Г., Веденская С.С.

Кардиология

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОЧИХ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ВРЕДНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ.....	69
--	----

Блазгина Т.Ф., Кардакова Е.В., Платицына Н.Г., Болотнова Т.В.

Внутренние болезни

ЧАСТОТА И РИСК РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	83
---	----

Брюхачева Е.О., Холодов А.А., Пьянзова Т.В.

Фтизиатрия

СРАВНЕНИЕ ФЕНОТИПОВ КЛЕТОК АДГЕЗИВНОЙ И НЕАДГЕЗИВНОЙ КУЛЬТУР КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	89
---	----

Шамшурина Е.О., Могилевских А.С., Гребенюк Е.В., Самохина В.С., Сазонов С.В., Демидов С.М.

Патофизиология

ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «РАЗВИТИЕ ЭКСПОРТА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ» НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ.....	95
--	----

Москвичева М.Г., Сафина Е.Р.

Общественное здоровье и организация здравоохранения

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МУЖЧИН НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ.....	102
---	-----

Гурьев А.В., Туков А.Р., Александрова И.В.

Медицина труда

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА, С ДЛИТЕЛЬНЫМ СТАЖЕМ ТАБАКОКУРЕНИЯ И ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	110
---	-----

Чумоватов Н.В., Черных Н.А., Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Романов В.В., Эргешов А.Э.

Фтизиатрия

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ	
-------------------	--

ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ.....	119
--	-----

Якименко Я.А., Кутоков В.В., Антонян В.В., Гаврилова С.П., Гасанова Э.Р., Богомолов Д.Н., Газиев М.А.

Внутренние болезни

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ: ОБЗОР ТЕКУЩИХ ПРОБЛЕМ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРМИНОЛОГИИ.....	128
---	-----

Палабугина П.А., Попов А.А., Изможерова Н.В.

Внутренние болезни

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОИДНОГО РОСТКА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....	136
--	-----

Иванова И.И., Макарова И.И., Ибрагимова Ш.М., Саидалиева К.Д., Султонова Ф.С.

Педиатрия

ПРИНЦИПЫ БИОЭТИКИ В РАБОТЕ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ В ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОТ COVID-19.....	144
--	-----

Лапицкая Т.Ю.

Общественное здоровье и организация здравоохранения

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

THREAT-MEASURING CAPABILITIES OF THE NTISS SCALE IN THE PRE-TRANSPORT PHASE OF NEONATAL PREPARATION.....	4
--	---

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

Anesthesiology and intensive care

ASSESSMENT OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN SENTINEL LYMPH NODE IN BREAST CANCER.....	13
--	----

Neryakhin A.D., Gallyamov A.U., Kamilianov D.N., Sunagatullina E.Kh., Kamalov R.U., Sharafutdinova L.A.

Oncology, radiation therapy

EFFECTIVENESS OF A MODIFIED BIOPSY TECHNIQUE IN ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND (EBUS) IN THE DIAGNOSIS OF PERIPHERAL LUNG NEOPLASMS: RESULTS OF A CLINICAL STUDY.....	19
---	----

Pushkarev E.A., Vazhenin A.V., Kulaev K.I., Yusupov I.M., Zuikov K.S., Popova I.A.

Oncology, radiation therapy

NATURE OF PATHOLOGICAL CHANGES ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE CNS IN PATIENTS WITH FOCAL FORMS OF ACUTE TICK-BORNE ENCEPHALITIS.....	26
--	----

Galunova A.B., Volkova L.I.

Neurology

PECULIARITIES OF CENTRAL ACUTE VESTIBULAR SYNDROME IN PATIENTS ADMITTED TO THE NEUROLOGICAL DEPARTMENT WITH SUSPECTED STROKE.....	34
---	----

Monak A.A., Kulesh A.A., Karakulova Ju.V.

Neurology

RESULTS OF A SURVEY OF PARENTS ABOUT THE ORGANIZATION OF MEDICAL REHABILITATION FOR CHILDREN WITH THE CONSEQUENCES OF PERINATAL DISEASES.....	44
---	----

Borodkina O.I., Vishnyakov N.I., Kochorova L.V., Plotnikova E.V., Nikitina O.G.

Pediatrics

THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF MACRONUTRIENTS IN BREAST MILK (CALCIUM, PHOSPHORUS, MAGNESIUM) IN THE DEVELOPMENT OF CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE.....	51
--	----

Sokolova N.S., Borodulina T.V., Sannikova N.E.

Pediatrics

EFFECT OF REGULAR STATIN INTAKE ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN THE ACUTE PERIOD OF COVID-19 AND WITHIN THREE MONTHS AFTER DISCHARGE FROM THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL. PART II. ANALYSIS OF PATIENTS DISCHARGED FROM THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL.....	58
--	----

Klyachina E.S., Smolenskaya O.G., Makarochkin A.G., Vedenskaya S.S.

Cardiology

EFFECTIVENESS OF PATIENT-ORIENTED PREVENTION OF CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES IN WORKERS EXPOSED TO HARMFUL FACTORS OF PRODUCTION.....	69
--	----

Blaginina T.F., Kardakova E.V., Platitsyna N.G., Bolotnova T.V.

Internal medicine

FREQUENCY AND RISK OF ADVERSE REACTIONS TO TB THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS.....	83
--	----

Bryukhacheva E.O., Kholodov A.A., Pyanzova T.V.

Fthisiatry

COMPARISON OF ADHERENT AND NON-ADHERENT CELL PHENOTYPES OF BREAST CARCINOMA CULTURES.....	89
---	----

Shamshurina E.O., Mogilenskikh A.S., Grebenyuk E.V., Samokhina V.S., Sazonov S.V., Demidov S.M.

Pathophysiology

PROBLEMS OF IMPLEMENTING THE FEDERAL PROJECT "DEVELOPMENT OF EXPORT OF MEDICAL SERVICES" AT THE REGIONAL LEVEL.....	95
---	----

Moskvicheva M.G., Safina E.R.

Public health and health care

OCCUPATIONAL AND MEDICAL ASPECTS OF OCCUPATIONAL MORBIDITY IN MEN WITH NEUROSENSORY HEARING LOSS.....	102
---	-----

Gurev A.V., Tukov A.R., Alexandrova I.V.

Labor medicine

CLINICAL CASE INDIVIDUAL APPROACH IN TREATING PATIENTS WITH PULMONARY AND TRACHEOBRONCHIAL TUBERCULOSIS, WITH A LONG HISTORY OF TOBACCO SMOKING AND DECOMPENSATED DIABETES MELLITUS	110
--	-----

Chumovaton N.V., Chernyh N.A., Saharova G.M., Antonov N.S., Romanov V.V., Ergeshov A.E.

Fthisiatry

LITERATURE REVIEWS

EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH AND DUODENUM DURING THERAPY WITH 5-FLUOROURACIL.....	119
---	-----

Yakimenko Ya.A., Kutukov V.V., Antonyan V.V., Gavrilova S.P., Gasanova E.R., Bogomolov D.N., Gaziev M.A.

Internal medicine

CHRONIC MESENTERIC ISCHEMIA: A REVIEW OF CURRENT DIAGNOSTIC AND TERMINOLOGY ISSUES.....	128
---	-----

Palabugina P.A., Popov A.A., Izmozherova N.V.

Internal medicine

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE ERYTHROID GERM IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA.....	136
--	-----

Ivanova I.I., Makarova I.I., Ibragimova Sh.M., Saidalieva K.D., Sultonova F.S.

Pediatrics

PRINCIPLES OF BIOETHICS IN THE WORK OF A NURSE DURING THE MASS VACCINATION OF ADULTS AGAINST COVID-19.....	144
--	-----

Lapitskaya T.Y.

Public health and health care

УГРОЗОМЕТРИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ШКАЛЫ NTISS НА ЭТАПЕ ПРЕДТРАНСПОРТНОЙ ПОДГОТОВКИ НОВОРОЖДЕННЫХ

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

^{1, 2, 3} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

⁴ 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 новорожденных в критическом состоянии остается важным направлением деятельности неонатальной интенсивной терапии. Изучение угрозометрических инструментов для оценки тяжести на этапах межгоспитальной транспортировки представляет значительный практический интерес. **Цель исследования** – определить возможности шкалы NTISS для прогнозирования исходов у новорожденных на этапе предтранспортировки в зависимости от полученной оценки. **Материалы и методы.** Когортное исследование включает данные 604 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра (РКЦН) к новорожденным детям, находящимся на дистанционном наблюдении РКЦН в период с 1 августа 2017 по 31 декабря 2018 года. Выполнено разделение общей выборки на подгруппы в зависимости от оценки по исследуемой шкале, с последующим сравнением характеристик и исходов в данных подгруппах. **Результаты.** В подгруппе пациентов с оценкой 30 баллов и более отмечалось значительное преобладание детей с массой при рождении менее 1000 граммов (85,72 %), в подгруппе с оценкой 0–9 баллов дети с массой более 2500 граммов составили 83,33 %. Аналогичные закономерности наблюдались при анализе гестационного возраста. Анализ объема интенсивной терапии свидетельствует об увеличении доли пациентов, требующих проведения высокочастотной ИВЛ, инфузии дофамина и адреналина по мере роста оценки по NTISS. При анализе исходов в общей выборке отмечается рост доли летальных исходов с 0,00 % до 75,00 % по мере увеличения оценки по NTISS. **Обсуждение.** Шкала NTISS, будучи инструментом терапевтического профиля, разделила выборку по потребности в интенсивной терапии, что в значительной степени ассоциировано с массой при рождении, и гестационным возрастом. Таким образом, наблюдаемые различия в исходах являются закономерным результатом преобладания экстремально недоношенных детей при высоких значениях оценки по NTISS. **Заключение.** Шкала NTISS демонстрирует достоверное разделение пациентов по степени тяжести и прогнозирует исходы госпитального этапа лечения.

Ключевые слова: транспортировка новорожденных, угрозометрические шкалы, прогностические шкалы

Для цитирования: Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф., Курганский А.А. Угрозомерические возможности применения шкалы NTISS на этапе предтранспортировки новорожденных. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 4-12. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-4-12>.

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

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

THREAT-MEASURING CAPABILITIES OF THE NTISS SCALE IN THE PRE-TRANSPORT PHASE OF NEONATAL PREPARATION

Olga P. Kovtun¹, Nadezhda S. Davydova², Rustam F. Mukhametshin³, Andrew A. Kurganski⁴^{1,2,3} 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 newborns in critical condition remains an important area of neonatal intensive care. The study of threat-metric tools for assessing severity during the inter-hospital transport phases is of considerable practical interest. **The aim of the study** was to determine the ability of the NTISS scale to predict neonatal outcomes during the pre-transplant preparation phase, depending on the score obtained. **Materials and Methods** The cohort study includes data from 604 visits of the resuscitation and consultative center (RSCC) transport team to newborns under remote monitoring by the RSCC between August 1, 2017, and December 31, 2018. Division of the total sample into subgroups according to the score on the studied scale, with subsequent comparison of characteristics and outcomes in these subgroups was performed. **Results** In the subgroup of patients with a score of 30 or more there was a significant predominance of children with a birth weight of less than 1000 grams (85.72 %); in the subgroup with a score of 0–9, children with a birth weight of more than 2500 grams accounted for 83.33 %. Similar patterns were observed in the analysis of gestational age. Analysis of the volume of intensive care indicates an increase in the proportion of patients requiring high-frequency ventilatory ventilation, dopamine and adrenaline infusion as the NTISS score increased. When analyzing outcomes in the overall sample, there was an increase in the proportion of fatal outcomes from 0.00 % to 75.00 % as the NTISS score increased. **Discussion** The NTISS scale, being a therapeutic profile instrument, divided the sample according to the need for intensive care, which was significantly associated with birth weight and gestational age. Thus, the observed differences in outcomes are a legitimate result of the prevalence of extremely premature infants at high NTISS scores. **Conclusion** The NTISS scale demonstrates a reliable division of patients by severity and predicts the outcomes of the hospital phase of treatment.

Keywords: newborn transport, threatometric scales, prognostic scales

For citation:

Kovtun O.P., Davydova N.S., Mukhametshin R.F., Kurganski A.A. Threat-measuring capabilities of the NTISS scale in the pre-transport phase of neonatal preparation. Ural medical journal. 2022;21(6): 4-12.. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-4-12>.

ВВЕДЕНИЕ

Снижение младенческой и неонатальной смертности остается приоритетной задачей системы здравоохранения и интегральным показателем ее эффективности [1]. Транспортировка in utero в учреждение оптимального уровня с возможностью реализации требуемых медицинских технологий, позволяющих добиться роста выживаемости и снижения заболеваемости в категории недоношенных новорожденных, обеспечивается эффективной системой перинатальной регионализации [2–4]. Постнатальная транспортировка новорожденного в учреждение требуемого уровня медицинской помощи способствует улучшению исходов для этой категории пациентов [5]. При организации межгоспитального трансфера исключительно важными становятся объективизация оценки тяжести состояния и прогнозиро-

вание исходов [6]. Значительное разнообразие шкал и различные требования к их применению свидетельствуют об отсутствии единого мнения относительно выбора конкретного инструмента [7]. Шкала NTISS (The Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) была создана J. E. Gray и соавт. в 1992 году путем изменения системы оценки терапевтического вмешательства (TISS, Therapeutic Intervention Scoring System). Оригинальная шкала NTISS включает в себя оценку по следующим блокам: респираторный, кардиоваскулярный, лекарственная терапия, мониторинг, метаболизм и питание, трансфузия, процедуры, сосудистый доступ. Эта система предполагает оценку каждого терапевтического действия в 1, 2, 3 и 4 балла [8]. Суммарная оценка по шкале выражает тяжесть состояния. Детальное описание и валидизация этой шкалы выполнялись более 20 лет назад и с учетом

изменившейся неонатальной популяции утратили актуальность [9]. Недавние исследования продемонстрировали высокую предикторную ценность шкалы NTISS в отношении клинически важных исходов новорожденных, требующих межгоспитальной транспортировки [10], а также указали на возможность прогнозирования транспортабельности на основании полученной оценки [11]. Таким образом, поиск оптимального прогностического инструмента для этапа межгоспитальной транспортировки продолжается [12], что и послужило основанием настоящего исследования.

Цель исследования – определить возможности шкалы NTISS для прогнозирования исходов у новорожденных на этапе предтранспортировки подготовки в зависимости от полученной оценки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное исследование включены данные 640 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра (РКЦН) Областной детской клинической больницы (ОДКБ) Екатеринбурга в период с 1 августа 2017 по 31 декабря 2018 года. Полный объем данных или исходы были недоступны для 36 случаев. Итоговую выборку составляют 604 случая выезда транспортной бригады к 564 новорожденным детям, госпитализированным в медицинские организации (МО) 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 № 1687п от 04.10.2017) и внутренними нормативными актами ОДКБ. Решение о возможности транспортировки принимает реаниматолог транспортной бригады, руководствуясь указанными критериями. Источником данных для формирования оценки по шкалам NTISS и определения исходов госпитального этапа была первичная медицинская документация. Проанализированы данные анамнеза, оценки по угрозомертической шкале NTISS с разделением по подгруппам в соответствии с оценкой (первая – 0–9 баллов, вторая – 10–19 баллов, третья – 20–29 баллов, четвертая – 30 и более баллов). Выполнен

анализ и сравнение параметров и объема интенсивной терапии, исходов госпитального этапа (смерть, смерть до седьмых 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)) в подгруппах.

Статистические инструменты. Описательная статистика: медиана и межквартильный интервал, доля, 95 % ДИ доли, ошибка доли, при анализе бинарных данных трех и более независимых групп применен критерий Хи-квадрат, при анализе количественных данных трех и более независимых групп применен критерий Краскала – Уоллиса. Применен расчет относительного риска при сравнении вероятности возникновения исходов между подгруппами. Программные средства BioStas Pro 7.0.1.0. и Matlab R2017a.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана массы при рождении [IQR] составила 3235 [1600–3275] граммов, медиана гестационного возраста [IQR] – 36 [32–38] недель. Увеличение оценки по NTISS ассоциировано со снижением медианы массы в подгруппе с 3235 [2545–3555] граммов при оценке 0–9 баллов до 765 [680–850] граммов при оценке 30 баллов и более. Аналогичные закономерности демонстрирует гестационный возраст. Оценка по Апгар демонстрирует максимальное значение медианы в подгруппе 0–9 баллов, что достоверно выше остальных подгрупп (табл. 1).

При анализе распределения пациентов по массе выявлено достоверное различие между подгруппами. В подгруппе с оценкой 30 баллов и более отмечалось значительное преобладание детей с массой при рождении менее 1000 граммов (85,72 %), в то время как в подгруппе с оценкой 0–9 баллов дети с массой более 2500 граммов составили 83,33 % (табл. 2).

Аналогичные закономерности наблюдаются в анализе гестационного возраста. В подгруппе с оценкой 0–9 баллов доношенные дети составили 67,86 % [56,78–77,64], в подгруппе с оценкой 30 баллов и более – только 14,29 % [1,78–42,81], $p < 0,001$. По мере увеличения оценки по NTISS наблюдается рост доли пациентов со сроком гестации менее 29 недель с 0 % в подгруппе с оценкой 0–9 баллов до 85,72 % [57,19–98,22] в подгруппе с оценкой 30 баллов и более, $p < 0,001$.

Таблица 1

Данные анамнеза

Параметр	0–9 (n = 84) Me [IQR]	10–19 (n = 416) Me [IQR]	20–29 (n = 90) Me [IQR]	30 и более (n = 14) Me [IQR]	P
	1	2	3	4	
Масса при рождении, г	3235 [2545–3555]	2320,5 [1610–3200]	2250 [1030–3240]	765 [680–850]	1:2, 1:3, 1:4, 2:4, 3:4 < 0,001
Гестационный возраст, недели	38 [36–39]	35 [32–38]	35 [28–38]	25 [25–28]	1:2, 1:3, 1:4, 2:4, 3:4, < 0,001
Оценка по шкале Апгар 1, баллы	7 [6–7]	6 [4–7]	4 [3–6]	4 [3–6]	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, < 0,001
Оценка по шкале Апгар 5, баллы	8 [7–8]	7 [6–8]	6 [5–7]	5 [5–7]	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, < 0,001

Таблица 2

Распределение по массе при рождении

Масса при рождении, г	0-9 (n = 84) % [95% ДИ]	10-19 (n = 416) % [95% ДИ]	20-29 (n = 90) % [95 % ДИ]	30 и более (n = 14) % [95 % ДИ]	P
	1	2	3	4	
Менее 750	0,00 [0,00–4,30]	2,16 [0,99–4,07]	12,22 [6,26–20,82]	42,86 [17,66–71,14]	1:3, 1:4, 2:3, 2:4, < 0,001
750–999	0,00 [0,00–4,30]	3,61 [2,03–5,88]	12,22 [6,26–20,82]	42,86 [17,66–71,14]	1:3, 1:4, 2:3, 2:4, < 0,001
Всего менее 1000	0,00 [0,00–4,30]	5,77 [3,73–8,46]	24,44 [16,00–34,64]	85,71 [57,19–98,22]	1:3, 1:4, 2:3, 2:4, < 0,001
1000–1499	0,00 [0,00–4,30]	14,90 [11,62–18,70]	17,78 [10,52–27,26]	0,00 [0,00–23,16]	1:2, 1:3, < 0,001
1500–2499	16,67 [9,42–26,38]	31,97 [27,51–36,69]	8,89 [3,92–16,77]	0,00 [0,00–23,1]	1:2, 1:3, < 0,001
2500–3499	55,95 [44,70–66,78]	31,49 [27,05–36,19]	32,22 [22,75–42,90]	0,00 [0,00–23,16]	1:2, 1:3, 1:4, 2:4, < 0,001
Более 3500	27,38 [18,21–38,20]	15,87 [12,49–19,74]	16,67 [9,64–26,00]	14,29 [1,78–42,81]	0,087
Всего более 2500	83,33 [73,62–90,58]	47,36 [42,47–52,28]	48,89 [38,20–59,65]	14,29 [1,78–42,81]	1:2, 1:3, 1:4, < 0,001

Таблица 3

Интенсивная терапия

Интенсивная терапия	0-9 (n = 84) % [95 % ДИ]	10-19 (n = 416) % [95 % ДИ]	20-29 (n = 90) % [95 % ДИ]	30 и более (n = 14) % [95 % ДИ]	P
	1	2	3	4	
ИВЛ	0,00 [0,00–4,30]	51,68 [46,76–56,58]	87,64 [78,96–93,67]	92,86 [66,13–99,82]	1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:4, < 0,001
ВЧИВЛ	0,00 [0,00–4,30]	0,24 [0,01–1,33]	12,36 [6,33–21,04]	7,14 [0,18–33,87]	1:3, 2:3, < 0,001
Дофамин	0,00 [0,00–4,30]	4,81 [2,96–7,33]	32,22 [22,75–42,90]	42,86 [17,66–71,14]	1:3, 1:4, 2:3, 2:4, < 0,001
Адреналин	0,00 [0,00–4,30]	0,00 [0,00–0,88]	14,44 [7,92–23,43]	14,29 [1,78–42,81]	1:3, 1:4, 2:3, 2:4, < 0,001
Добутамин	0,00 [0,00–4,30]	0,00 [0,00–0,88]	1,11 [0,03–6,04]	14,29 [1,78–42,81]	2:4, < 0,001

Таблица 4

Исходы госпитального этапа лечения

Исходы	0-9 (n = 83) % [95 % ДИ]	10-19 (n = 400) % [95 % ДИ]	20-29 (n = 73) % [95 % ДИ]	30 и более (n = 8) % [95 % ДИ]	P
Летальный исход	0,00 [0,00–4,35]	4,75 [2,88–7,32]	17,81 [9,84–28,53]	75,00 [34,91–96,81]	1:3, 1:4, 2:3, 2:4, 3:4, < 0,001
Летальный исход до 7 суток жизни	0,00 [0,00–4,35]	2,50 [1,21–4,55]	15,07 [7,77–25,36]	12,50 [0,32–52,65]	1:3, 2:3 < 0,001
ПНС	0,00 [0,00–4,35]	3,75 [2,11–6,11]	17,81 [9,84–28,53]	25,00 [3,19–65,09]	1:3, 2:3 < 0,001
БЛД	1,20 [0,03–6,53]	10,00 [7,24–13,37]	27,40 [17,61–39,09]	50,00 [15,70–84,30]	< 0,001
ВЖК 1-2	1,20 [0,03–6,53]	4,00 [2,30–6,41]	8,22 [3,08–17,04]	0,00 [0,00–36,94]	0,156
ВЖК 3-4	0,00 [0,00–4,35]	5,00 [3,08–7,62]	13,70 [6,77–23,75]	50,00 [15,70–84,30]	1:3, 1:4, 2:4, < 0,001
ОГ	0,00 [0,00–4,35]	1,25 [0,41–2,89]	6,85 [2,26–15,26]	0,00 [0,00–36,94]	2:3, 0,005
СУВ	0,00 [0,00–4,35]	2,25 [1,03–4,23]	4,11 [0,86–11,54]	12,50 [0,32–52,65]	0,065

Таблица 5

Количественные исходы	Количественные исходы				p
	0–9 (n = 83) Me [IQR]	10–19 (n = 400) Me [IQR]	20–29 (n = 73) Me [IQR]	30 и > (n = 8) Me [IQR]	
	1	2	3	4	
Длительной интенсивной терапии, сут.	3 [1–5]	6 [3–10]	7,5 [4–17]	14,5 [10–34,5]	1:2, 1:3, 1:4 < 0,001
Длительность ИВЛ, сут.	2 [1–2,5]	2 [1–5]	4 [2–9]	13 [5–28]	4:1, 2:2 < 0,001
Длительность неинвазивной вентиляции, сут.	n/a	1 [1–3]	2 [1–8]	n/a	2:3 < 0,001
Длительность госпитализации, сут.	10 [7–15]	20 [13–31,5]	28 [16–57]	22,5 [10–34,5]	1:2, 1:3, 2:3 < 0,001

Таблица 6

Относительный риск смерти в зависимости от подгруппы по NTISS			
Сравниваемые группы	RR [95 %ДИ]	Разность доли	p
4 и 3	4,15 [2,20–7,83]	0,57	0,003
4 и 2	15,83 [8,74–28,67]	0,70	< 0,001
4 и 1	121,33 [7,43–1981,55]	0,75	< 0,001
3 и 2	3,75 [1,94–7,25]	0,13	< 0,001
3 и 1	31,07 [1,88–513,57]	0,18	< 0,001
2 и 1	8,15 [0,50–133,64]	0,05	0,174

Таблица 7

Относительный риск смерти в первые семь суток жизни в зависимости от подгруппы по NTISS			
Сравниваемые группы	RR [95 %ДИ]	Разность доли	p
4 и 3	0,82 [0,12–5,54]	0,028	0,492
4 и 2	5,01 [0,73–34,63]	0,10	0,941
4 и 1	28,00 [1,23–637,86]	0,13	0,287
3 и 2	6,03 [2,66–13,67]	0,13	< 0,001
3 и 1	26,47 [1,59–441,36]	0,15	0,001
2 и 1	4,39 [0,26–74,16]	0,02	0,606

Наблюдаются достоверные различия между подгруппами по уровню медицинской организации, в которой находится пациент. Наибольшая доля обращений с МО 1 уровня (23,81 % [15,19–34,35]) отмечается в подгруппе с оценкой 0–9 баллов. Напротив, максимальная доля обращений с МО 3 уровня (92,86 % [66,13–99,82]) выявлена в подгруппе с оценкой 30 баллов и более, $p < 0,001$. Максимальная доля обращений из МО 2 уровня с реанимационным отделением отмечена в подгруппе с оценкой 20–29 баллов, 61,11% [50,26–71,21], $p < 0,001$.

Увеличение оценки по NTISS характеризуется ростом доли пациентов, которые были признаны нетранспортабельными по результату осмотра ре-

аниматолога транспортной бригады, с 0 в подгруппе с оценкой 0–9 баллов до 57,14 % [28,86–82,34] в подгруппе с оценкой 30 баллов и более, $p < 0,001$. Напротив, в подгруппе с оценкой 0–9 баллов 96,43 % [89,92–99,26] детей признаны транспортабельными и эвакуированы из МО обращения, в подгруппе с оценкой 30 баллов и более только 42,86 % [17,66–71,14] детей были транспортабельны, $p < 0,001$. При этом в подгруппе с оценкой 0–9 баллов эвакуация с первой попытки составила 97,53 %, в подгруппе с оценкой 30 баллов и более – только 16,67 %, $p < 0,001$. В подгруппе с оценкой 30 баллов и более эвакуация со второй попытки осуществлена в 83,33 % случаев, что достоверно выше прочих групп, $p < 0,001$.

Рост оценки по NTISS закономерно характеризуется увеличением объема интенсивной терапии. По мере увеличения суммы баллов по NTISS наблюдается рост потребности в проведении ИВЛ, ВЧИВЛ, инфузии катехоламинов (табл. 3).

Анализ исходов в общей выборке свидетельствует о росте доли летальных исходов по мере увеличения оценки по NTISS: В подгруппе 0–9 баллов летальность не наблюдается, при оценке 30 баллов и более летально заканчиваются 75% случаев, 12,5% до 7 суток, и увеличивается доля детей, формирующих БЛД, тяжелые ВЖК, имеющих поздний неонатальный сепсис (табл. 4). При анализе количественных исходов госпитального этапа лечения отмечается достоверный рост длительности интенсивной терапии и ИВЛ по мере увеличения оценки по NTISS. Наименьшая длительность госпитализации отмечается в подгруппе 0–9 баллов, наибольшая – в подгруппе 20–29 баллов (табл. 5). Анализ исходов среди выживших подтверждает описанные закономерности. Подгруппа 20–29 баллов характеризуется большей частотой возникновения позднего неонатального сепсиса, БЛД, ВЖК и окклюзионной гидроцефалии. Относительный риск смерти достоверно увеличивается по мере роста оценки по NTISS, достигая 121,33 при сравнении 1 и 4 подгрупп (табл. 6). При анализе относительного риска смерти к седьмым суткам отмечается достоверное различие между 1 и 3, а также 2 и 3 подгруппами (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Большое число угрозомерических инструментов было валидизировано для неонатальной практики [13], однако детальное описание внутренней структуры шкалы выполнено всего для нескольких из них. При создании шкалы TRIPS авторами на этапе калибровки была рассчитана семисуточная летальность в подгруппах, она составила при оценке 0–7 баллов 0,7 %, 8–16 баллов – 3,1 %, 17–23 баллов – 5,4 %, 24–30 баллов – 15,0 %, 31–38 баллов – 17,6 %, более 39 баллов – 26,7 %. При этом масса была 2661 ± 1063 г, СГ – 36 ± 5 , что соответствует параметрам исследуемой нами выборки [14]. S. J. Broughton с соавт. опубликовали разработанную ими шкалу MINT (The mortality index for neonatal transportation score), приводя наблюдаемую летальность более 75 % при оценке ≥ 20 баллов [15]. J. E. Gray с соавт. в оригинальном исследовании шкалы NTISS продемонстрировали эскалацию риска смерти по мере увеличения оценки по шкале [8]. Таким образом, исследуемая нами шкала демонстрирует схожее с прочими угрозомерическими инструментами разделение выборки по наблюдаемой летальности с ее ростом по мере увеличения оценки по NTISS.

При анализе объема интенсивной терапии обращает на себя внимание закономерное увеличение потребности в проведении ИВЛ (с 0,00 %

[0,00–4,30] в подгруппе 1 до 92,86 % [66,13–99,82] в подгруппе 4), высокочастотной вентиляции (с 0,00 % [0,00–4,30] в подгруппе 1 до 7,14 % [0,18–33,87] в подгруппе 4), увеличение частоты назначения катехоламинов (адреналин с 0,00 % [0,00–4,30] до 14,29 % [1,78–42,81] в подгруппах 1 и 4 соответственно, $p < 0,001$). Применение ВЧИВЛ может быть расценено как косвенный индикатор тяжести дыхательных нарушений, поскольку чаще всего применяется как метод респираторной поддержки у пациентов с критическими дыхательными нарушениями [16]. Потребность в медикаментозной поддержке гемодинамики так же следует воспринимать как один из маркеров тяжести состояния пациента. Гемодинамические нарушения, приводящие к гипоперфузии, опасны достоверным увеличением риска повреждения головного мозга у новорожденных [17], увеличением риска ухудшения неврологических исходов [18]. Кроме того, известно, что потребность в респираторной поддержке и коррекции гемодинамических нарушений растет по мере снижения гестационного возраста и массы тела при рождении [19, 20]. По мере роста доли недоношенных новорожденных в выборке мы закономерно наблюдаем увеличение продолжительности интенсивной терапии и длительности госпитализации по мере роста оценки по NTISS.

Наблюдаемое нами увеличение риска смерти, коррелирующее с увеличением оценки по NTISS, в значительной степени обусловлено преобладанием в подгруппах 3 и 4 детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В подгруппе 30 баллов и более 85,72 % детей имели массу при рождении менее 1000 граммов, в то время как в подгруппе 0–9 баллов дети с массой более 2500 граммов составили 83,33 %. Несмотря на значительные успехи неонатальной интенсивной терапии, недоношенность остается одной из значимых причин ранней неонатальной смерти [21]. Рождение в гестационном возрасте менее 37 недель ассоциировано с ростом заболеваемости и смертности [22], а каждая последующая неделя гестации снижает риск смерти (от 44,2 % в 23 недели до 0,0 % в 36 недель) и длительность госпитализации среди выживших (от 120,0 суток в 23 недели до 3,0 в 36 недель) [23]. Наличие достоверных различий оценки по Апгар на 1 и 5 минутах между подгруппами указывает, что этот показатель может быть индикатором эскалации риска смерти в подгруппах 3 и 4. В литературе имеются указания на взаимосвязь между гестационным возрастом и оценкой по Апгар, средняя оценка по Апгар на 5 минуте снижается по мере уменьшения срока гестации [24]. Таким образом, более низкая оценка по Апгар в подгруппе 3 и 4 закономерна в связи с преобладанием в ней недоношенных, что подтверждают данные литературы: недоношенность увеличивает риск оценки по Апгар ≤ 3 на первой минуте с отношением шансов 2,00 [25]. Вместе с тем имеются работы, сви-

детельствующие, что низкая оценка по Апгар (5 и менее на 10 минуте) ассоциирована с дополнительным риском неонатальной смерти независимо от степени недоношенности и незрелости [26].

Поскольку недоношенность ассоциирована со значительным ростом частоты специфических осложнений [27], наблюдаемые в нашей выборке изменения исходов по мере увеличения оценки по NTISS закономерны. Отмечается рост риска формирования БЛД с 1,20 % [0,03–6,53] в первой подгруппе до 50,00 % [15,70–84,30] в подгруппе с оценкой 30 баллов и более, относительный риск развития этого состояния в 4 подгруппе в сравнении с 3 подгруппой составляет 41,67 ($p < 0,001$). Известно, что 40 % детей с экстремально низкой массой тела формируют БЛД. Частота хронических заболеваний легких остается постоянной проблемой отчасти потому, что достижения в области неонатальной помощи улучшили исходы и выживаемость самых маленьких детей, у которых чаще развивается БЛД; по мере увеличения выживаемости закономерно увеличивает риск формирования данного состояния [28]. Рост потребности в ИВЛ во 2, 3 и 4 подгруппах свидетельствуют об увеличении риска развития БЛД [29].

Среди прочих прогностически важных исходов следует обратить внимание на частоту развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний. По мере увеличения оценки по NTISS наблюдается рост частоты тяжелых ВЖК с 0,00 % [0,00–4,35] в 1 подгруппе до 50,00 % [15,70–84,30] среди пациентов с оценкой 30 баллов и более, относительный риск тяжелых ВЖК – 84,00 ($p < 0,001$). Наблюдаемые значения являются результатом существенного преобладания экстремально недоношенных новорожденных в подгруппах 3 и 4, кроме того, достоверно большая потребность в применении катехоламинов в этих подгруппах также может быть ассоциирована с дополнительным риском развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлия-

ний [30]. В подгруппе 4 наблюдается более высокая частота тяжелых ВЖК, однако формирование окклюзионной гидроцефалии отмечается в этой подгруппе реже в связи с высокой летальностью.

Другим критическим состоянием, которое ассоциировано с дополнительным риском неблагоприятных исходов, является неонатальный сепсис. Частота развития позднего неонатального сепсиса растет по мере увеличения оценки по NTISS с 0,00 % [0,00–4,35] в первой подгруппе до 25,00 % [3,19–65,09] в четвертой подгруппе с относительным риском 46,67, ($p < 0,001$). Среди факторов риска развития позднего неонатального сепсиса основным является глубокая недоношенность и ассоциированные с ней потребность в длительном парентеральном питании и длительная госпитализация [31, 32].

Синдром утечки воздуха является жизнеугрожающим состоянием и ассоциирован с дополнительным риском смерти [31]. Наблюдаемый рост риска синдрома утечки воздуха по мере увеличения оценки по NTISS (0,00 % [0,00–4,35] и 12,50 % [0,32–52,65] в подгруппах 1 и 4 соответственно, относительный риск 28,00, $p < 0,001$) может быть обусловлен преобладанием недоношенных пациентов, более высокой потребностью в ИВЛ и тяжестью дыхательных нарушений [33, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шкала NTISS позволяет определить в выборке наиболее клинически проблемных, тяжелых пациентов, требующих проведения интенсивной терапии, и дает возможность прогнозирования исходов в зависимости от полученной оценки. Вместе с тем на оценку по шкале NTISS может оказывать влияние уровень медицинской помощи организации, в которой находится пациент, что, безусловно, отразится на суммарной оценке пациента, следовательно, вопрос требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Gonzalez R.M., Gilleskie D. Infant Mortality Rate as a Measure of a Country's Health: A Robust Method to Improve Reliability and Comparability. *Demography*. 2017;54(2):701–720. <https://doi.org/10.1007/s13524-017-0553-7>.
2. Walther F., Kuester D., Bieber A. et al. Are birth outcomes in low risk birth cohorts related to hospital birth volumes? A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):531. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03988-y>.
3. Helenius K., Longford N., Lehtonen L. et al. Neonatal Data Analysis Unit and the United Kingdom Neonatal Collaborative. 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;367:l5678. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5678>.
4. Hentschel R., Guenther K., Vach W., Bruder I. Risk-adjusted mortality of VLBW infants in high-volume versus low-volume NICUs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F390–F395. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314956>.
5. Hossain S., Shah P.S., Ye X.Y. et al. Canadian Neonatal Network; Australian and New Zealand Neonatal Network. Outborns or Inborns: Where Are the Differences? A Comparison Study of Very Preterm Neonatal Intensive Care Unit Infants Cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology*. 2016;109(1):76–84. <https://doi.org/10.1159/000441272>. PMID: 26583768.
6. Gould J.B., Danielsen B.H., Bollman L. et al. Estimating the quality of neonatal transport in California. *Journal of Perinatology*. 2013;33(12):964–970. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.57>.
7. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. М.: Изд-во «Сотис», 2007. 140 с.

8. Gray J.E., Richardson D.K., McCormick M.C. et al. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics*. 1992;90(4):561–567.
9. Oygur N., Ongun H., Saka O. Risk prediction using a neonatal therapeutic intervention scoring system in VLBW and ELBW preterm infants. *Pediatr Int*. 2012;54(4):496–500. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03576.x>.
10. Ковтун О.П., Мухаметшин Р.Ф., Давыдова Н.С. Оценка предиктивной ценности шкалы NTISS в отношении исходов у новорожденных. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(5):11–20. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-11-20>.
11. Ковтун О.П., Давыдова Н.С., Мухаметшин Р.Ф., Курганский А.А. Транспортабельность новорожденных на этапе предтранспортировки. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(3):51–59. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-51-59>.
12. Lin A., Taylor K., Cohen R.S. Triage by Resource Allocation for INpatients: A Novel Disaster Triage Tool for Hospitalized Pediatric Patients. *Disaster Med Public Health Prep*. 2018 ;12(6):692–696. <https://doi.org/10.1017/dmp.2017.139>.
13. Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: review of various neonatal illness scoring systems. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(10):1373–1380. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1315665>.
14. Lee S.K., Zupancic J.A., Pendray M., Thiessen P., Schmidt B., Whyte R., Shorten D., Stewart S.; Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care. *J Pediatr*. 2001;139(2):220–226. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.115576>.
15. Broughton S.J., Berry A., Jacobs S. et al. Neonatal Intensive Care Unit Study Group. The mortality index for neonatal transportation score: a new mortality prediction model for retrieved neonates. *Pediatrics*. 2004;114(4):e424–e428. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0960-L>.
16. van Kaam A.H., Rimensberger P.C., Borensztajn D., De Jaegere A.P. Neovent Study Group. Ventilation practices in the neonatal intensive care unit: a cross-sectional study. *J Pediatr*. 2010;157(5):767–771. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.043>.
17. Durrmeyer X., Marchand-Martin L., Porcher R. et al. Abstinence or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:490–496. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312104>.
18. Fanaroff A.A., Fanaroff J.M. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol*. 2006;30(3):151–155. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.04.006>.
19. Rysavy M.A., Mehler K., Oberthür A. et al. An Immature Science: Intensive Care for Infants Born at ≤23 Weeks of Gestation. *J Pediatr*. 2021;233:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.03.006>.
20. Barfield W.D. Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol*. 2018 ;45(3):565–577. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.007>.
21. Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(3):153–160. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.006>.
22. Harrison M.S., Goldenberg R.L. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):74–79. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.007>.
23. Manuck T.A., Rice M.M., Bailit J.L. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):103. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.004>.
24. Zaigham M., Källén K., Olofsson P. Gestational age-related reference values for Apgar score and umbilical cord arterial and venous pH in preterm and term newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1618–1623. <https://doi.org/10.1111/aogs.13689>.
25. Bouzada M.C.F., Nogueira Reis Z.S., Brum N.F.F. et al. Perinatal risk factors and Apgar score ≤ 3 in first minute of life in a referral tertiary obstetric and neonatal hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(6):820–824. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1673708>.
26. Cnattingius S., Johansson S., Razaz N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(1):49–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915075>.
27. Platt M.J. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399–403. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>.
28. Higgins R.D., Jobe A.H., Koso-Thomas M. et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300–308. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>.
29. Dumpa V., Bhandari V. Surfactant, steroids and non-invasive ventilation in the prevention of BPD. *Semin Perinatol*. 2018;42(7):444–452. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.09.006>.
30. Wu T., Wang Y., Xiong T. et al. Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Sci Rep*. 2020;10(1):13609. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70603-z>.
31. Giannoni E., Agyeman P.K.A., Stocker M. et al. Swiss pediatric sepsis study. Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: a prospective population-based cohort study. *J Pediatr*. 2018;201:106–114. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.048>.
32. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A., Newberry D. Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):49–60. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000769>.
33. Fidanovski D., Milev V., Sajkovski A. et al. Mortality risk factors in premature infants with respiratory distress syndrome treated by mechanical ventilation. *Srp Arh Celok Lek*. 2005;133(1–2):29–35. <https://doi.org/10.2298/sarh0502029f>.
34. Ngerncham S., Kittiratsatcha P., Pacharn P. Risk factors of pneumothorax during the first 24 hours of life. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(8):135–141.
35. Jeng M.J., Lee Y.S., Tsao P.C., Soong W.J. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention. *J Chin Med Assoc*. 2012;75(11):551–559. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2012.08.001>.

Сведения об авторах

О. П. Ковтун – доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН;
Н. С. Давыдова – доктор медицинских наук;
Р. Ф. Мухаметшин – кандидат медицинских наук;
А. А. Курганский – старший преподаватель.

Information about the authors

O. P. Kovtun – Doctor of Science (Medicine), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
N. S. Davydova – Doctor of Science (Medicine);
R. F. Mukhametshin – Ph.D. in medicine;
A. 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 не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 12.07.2022; одобрена после рецензирования 18.08.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 12.07.2022; approved after reviewing 18.08.2022; accepted for publication 08.11.2022.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА В СТОРОЖЕВОМ ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Д. Неряхин¹, А. У. Галлямов², Д. Н. Камильянов³, Э. Х. Сунагатуллина⁴, Р. У. Камалов⁵, Л. А. Шарафутдинова⁶

¹⁻⁶ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

² Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, Россия

¹ nereahins@mail.ru

Аннотация

Введение. Морфофункциональный статус сторожевого лимфатического узла (СЛУ) является прогностическим фактором метастазирования опухоли. Согласно современным представлениям лимфогенное метастазирование опухоли наиболее высоко в СЛУ, а при отсутствии в нем метастазов высока вероятность отсутствия метастазов в других лимфатических узлах. В эпоху разработки новых иммунных методов лечения рака молочной железы важной задачей становится определение биомаркеров, которые могут предсказать статус лимфатических узлов. **Цель исследования** – изучить клиническую значимость относительного содержания CD3+, CD20+-клеток в сторожевых лимфатических узлах при раке молочной железы при отсутствии и наличии в них метастазов. **Материалы и методы.** При помощи иммуногистохимического метода изучены СЛУ без метастазов и с метастазами, полученные во время операции по поводу рака молочной железы у 18 пациентов. **Результаты.** Сравнительный морфологический анализ выявил, что число CD3- и CD20-иммунопозитивных клеток было значительно выше в СЛУ без метастазов. **Обсуждение.** В противоопухолевом иммунном ответе принимают участие гуморальная и клеточная системы иммунитета. Контроль над ростом опухоли осуществляют в основном Т-клетки. Результаты проведенного нами исследования показали сравнительно высокий их уровень в СЛУ без метастатического поражения. Сведения же о противоопухолевой активности В-лимфоцитов противоречивы, показана как положительная, так и отрицательная роль В-клеток в противоопухолевом иммунитете. Результаты исследований показали, что в СЛУ с вторичными очагами опухолевого роста число CD20+ В-клеток значительно ниже, что указывает на важную роль гуморального иммунитета в дополнение к клеточно-опосредованному иммунитету при раке молочной железы. **Заключение.** Количественная оценка (CD3+CD20)-клеток в СЛУ может быть использована в качестве возможного прогностического маркера при метастазировании опухоли молочной железы. **Ключевые слова:** рак молочной железы, сторожевой лимфатический узел, иммуногистохимия

Для цитирования: Неряхин А.Д., Галлямов А.У., Камильянов Д.Н. с соавт. Оценка состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета в сторожевом лимфатическом узле при раке молочной железы. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 13-18.. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-13-18>.

@ Неряхин А.Д., Галлямов А.У., Камильянов Д.Н., Сунагатуллина Э.Х., Камалов Р.У., Шарафутдинова Л.А.
@ Neryakhin A.D., Gallyamov A.U., Kamilianov D.N., Sunagatullina E.Kh., Kamalov R.U., Sharafutdinova L.A.

ASSESSMENT OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN SENTINEL LYMPH NODE IN BREAST CANCER

A. D. Neryakhin¹, A. U. Gallyamov², D. N. Kamilianov³, E. Kh. Sunagatullina⁴, R. U. Kamalov⁵,
L. A. Sharafutdinova⁶

¹⁻⁶ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia

¹ nereahins@mail.ru

Abstract

Introduction The morphofunctional status of the sentinel lymph node (SLN) is a prognostic factor of tumor metastasis. According to the modern concept, lymphogenic metastasis of the tumor is highest in the SLN, and in the absence of metastases in it, the probability of the absence of metastases in other lymph nodes is high. In the era of the development of new immune treatments for breast cancer, the identification of biomarkers that can predict the status of lymph nodes becomes an important task. **The aim** is immunohistochemical study of the expression level of T- and B-lymphocyte markers in breast cancer in the absence and presence of metastases in them. **Materials and methods** Sentinel lymph nodes without metastases and with metastases obtained during breast cancer surgery in 18 patients were studied using the immunohistochemical method. **Results** Comparative morphological analysis revealed that the number of CD3- and CD20-immunopositive cells was significantly higher in the SLN without metastases. **Discussions** The humoral and cellular immune systems take part in the antitumor immune response. Control over the growth of the tumor is carried out mainly by T cells. The results of our study showed a relatively high level of them in the SLN without metastatic lesion. The information about the antitumor activity of B-lymphocytes is contradictory since both the positive and negative role of B-cells in anticancer immunity is shown. The results of the studies showed that in the case of secondary foci of tumor growth, the number of CD20+ B cells is significantly lower, which indicates the important role of humoral immunity in addition to cell-mediated immunity in breast cancer. **Conclusion** Quantitative evaluation of (CD3+CD20) cells in the SLN can be used as a possible prognostic marker for breast tumor metastasis. **Keywords:** breast cancer, sentinel lymph node, immunohistochemistry

For citation:

Neryakhin A.D., Gallyamov A.U., Kamilianov D.N. et al. Assessment of cellular and humoral immunity in sentinel lymph node in breast cancer. Ural medical journal. 2022;21(6): 13-18. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-13-18>.

ВВЕДЕНИЕ

Морфофункциональный статус сторожевого лимфатического узла (СЛУ) является прогностическим фактором метастазирования опухоли [1–9]. Согласно современным представлениям лимфогенное метастазирование опухоли наиболее высоко в СЛУ, а при отсутствии в нем метастазов высока вероятность отсутствия метастазов в других лимфатических узлах опухоли [10–12]. В эпоху разработки новых иммунных методов лечения рака молочной железы важной задачей становится определение биомаркеров, которые могут предсказать статус лимфатических узлов [13]. Противораковые иммунные механизмы играют важную роль в индукции, развитии и распространении злокачественных заболеваний у человека [14, 15]. Клетки как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа были обнаружены при широком спектре солидных форм рака человека (молочной железы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, головы и шеи и меланомы), и наличие выраженного лимфоцитарного инфильтрата коррелирует с хорошим долгосрочным клиническим исходом [16–30]. У женщин с раком молочной железы, проходящих неoadъювантную химиотерапию, было показано, что значительное число опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) коррелирует с увеличением частоты полного па-

тологического ответа опухоли (признанный суррогатный маркер улучшения клинического исхода) в первичной опухоли молочной железы [31–33]. Однако наличие и состав TILs в дренирующих опухоль сторожевых лимфатических узлах как косвенного отражения состояния противоопухолевого иммунитета изучены недостаточно. Оценка TILs в метастатических опухолевых поражениях, безусловно, является важной областью для будущих исследований, и имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что распределение TILs в лимфатических узлах может представлять прогностическую ценность [34]. Лимфатические узлы с метастазами имеют важные иммунологические и структурные отличия от узлов, не пораженных опухолевым процессом, еще до распространения первичного новообразования [35–38].

Цель исследования – изучить клиническую значимость относительного содержания CD3+, CD20+-клеток в сторожевых лимфатических узлах при раке молочной железы при отсутствии и наличии в них метастазов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены сторожевые лимфатические узлы, полученные во время операции по поводу рака молочной железы от 18 пациентов ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера (г. Уфа).

Средний возраст женщин составил $60,9 \pm 26$ года. Критерием включения в исследование являлось наличие у больных раннего (T1–T2) рака молочной железы с клинически негативными регионарными лимфатическими узлами, люминальным A, B Her2/неу-негативным иммуногистохимическим подтипом рака молочной железы. Всем больным на предоперационном этапе проводили трепан-биопсию молочной железы с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Из исследования были исключены больные с внутритротоковым гистологическим типом рака, мультицентричной или мультифокальной формой роста, а также больные, которым ранее выполняли какое-либо хирургическое вмешательство в зонах регионарного лимфооттока, а также неoadъювантное лечение. Для идентификации СЛУ использовался радиоизотопный метод, предполагающий применение радиощупа Gamma Finder II. Пациентам со стадией T1-2N0M0 параареолярно вводили препарат Технефит (Tc99) в дозе 60–75 МБк (0,5–1,0 мл) за 12–14 часов до начала операции. Интраоперационный поиск сигнального лимфатического узла осуществлялся гамма-зондом Gamma Finder® II. Кусочки тканей фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обезживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Иммуногистохимические исследования осуществляли на парафиновых срезах толщиной 5 мкм с помощью сканирующего микроскопа 3DHISTECH PANNORAMIC 250 Flash (3DHISTECH Ltd, Hungary) программой анализа изображений 3DHISTECH. Окраску проводили на иммуногистохестейне Roche Ventana BenchMark Ultra (Roche Diagnostics) с применением первичных моноклональных антител против CD3 (Roche Diagnostics, клон SP7, 1:15), CD20 (Roche Diagnostics, клон L26, 1:125). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первичных антител с применением реагента отрицательного контроля. Результаты иммуногистохимического окрашивания препаратов изученных тканей оценивали визуально под световым микроскопом ZEISS Primo Star с программным обеспечением ZEISS Labscope. Количество клеток, экспрессирующих изучаемые

маркеры, выражали в виде среднего числа иммунопозитивных клеток на 100 мкм^2 , подсчет которых производили в 20 полях зрения каждого образца при увеличении $\times 400$ [39]. Сравнительное морфологическое исследование проводилось в двух группах: СЛУ без метастазов (СЛУ-, $n = 9$), СЛУ с метастазами различного объема (СЛУ+, $n = 9$).

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ STATISTICA V.7.0 («StatSoftInc», США). Вид распределения признаков в группах оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку распределение количественных признаков подчинялось закону нормального распределения, данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического. Сравнение проводили с помощью параметрических методов (t-критерий Стьюдента). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного иммуногистохимического исследования показали, что CD3+ Т-клетки обнаруживались преимущественно в паракортикальной зоне СЛУ (табл. 1). Сравнительный анализ выявил, что число CD3+ клеток значительно выше в паракортикальной зоне, мягкотных тяжах и области капсулы СЛУ, не пораженного метастазами.

CD20+ В-лимфоцитов выявлено больше всего в лимфоидных фолликулах, чуть меньше – в паракортикальной зоне, некоторое количество клеток встречалось в промежуточных синусах и единичные клетки выявлялись в капсуле узла. Выявлено, что при метастатическом поражении во всех изученных зонах СЛУ число CD20-иммунопозитивных клеток значительно ниже (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В противоопухолевом иммунном ответе принимают участие гуморальная (В-лимфоциты) и клеточная (Т-лимфоциты) системы иммунитета. Контроль над ростом опухоли осуществляют в основном Т-клетки, роль которых в различных типах опухоли установлена. В многочисленных исследованиях in vitro показано, что популяция Т-клеток,

Таблица 1
Клеточный состав структурных компонентов лимфатических узлов без метастатического поражения и при метастазировании рака молочной железы (среднее число клеток на 100 мкм^2 ; $M \pm m$)

Показатель	Группа	Первичный фолликул	Паракортикальная зона	Мякотные тяжи	Капсула
CD3+	СЛУ-	0,374 $\pm 0,087$	1,116 $\pm 0,335$	0,879 $\pm 0,196$	0,137 $\pm 0,031$
	СЛУ+	0,458 $\pm 0,022$	0,861 $\pm 0,024^*$	0,577 $\pm 0,002^*$	0,125 $\pm 0,021^*$
CD20+	СЛУ-	2,352 $\pm 0,023$	1,153 $\pm 0,172$	1,528 $\pm 0,033$	0,106 $\pm 0,036$
	СЛУ+	1,884 $\pm 0,117^*$	0,722 $\pm 0,39^*$	0,686 $\pm 0,522^*$	0,055 $\pm 0,024^*$

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой (СЛУ-) при $p < 0,05$.

активизированная антигеном, способна подавлять противоопухолевый ответ [40–44]. Результаты проведенного нами исследования показали сравнительно высокий их уровень в СЛУ без метастатического поражения.

Сведения же о противоопухолевой активности В-лимфоцитов противоречивы. Результаты ряда исследований свидетельствуют как о положительной, так и отрицательной роли В-клеток в противоопухолевом иммунитете. С одной стороны, В-клетки могут положительно регулировать клеточные иммунные ответы, выступая в качестве антигенпрезентирующих клеток для CD4+ и CD8+ лимфоцитов, индуцируя специфическую для опухоли цитотоксическую активацию Т-клеток [45–47]. Показано, что дефицит CD20-экспрессирующих В-клеток вызывает прогрессирование опухолевого процесса в легких мышей, внутривенно инъецированных меланомой B16-F10 [48]. С другой стороны, В-клетки продуцируют цитокины (IL-10 и TGF- β), за счет которых ингибируют функцию Th1/CD8+ Т-клеток и способствуют пролиферации опухоли [49].

Результаты наших исследований показали, что в СЛУ с вторичными очагами опухолевого роста число CD20+ В-клеток значительно ниже.

Это может свидетельствовать о том, что гуморальный иммунитет в дополнение к клеточно-опосредованному иммунитету, возможно, имеет значение при раке молочной железы, что следует учитывать при иммунотерапии этого онкологического заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любой анализ прогностического значения опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов при солидных опухолях не может основываться на изучении образцов первичной опухоли и должен учитывать другие факторы, такие как состав TILs, распределение в различных анатомических участках, связанных с первичной опухолью. Ввиду ограниченных данных, имеющихся в этом отношении при раке молочной железы, целью данного исследования была оценка морфологического распределения Т-клеток (CD3+) и В-клеток (CD20+) в отсутствии метастазов и при метастатическом поражении в сторожевых лимфатических узлах при раке молочной железы. Показано снижение числа (CD3+CD20)-клеток в СЛУ при метастазировании опухоли молочной железы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ganaraj A., Kuhn J.A., Jones R.C. et al. Predictors for nonsentinel node involvement in breast cancer patients with micrometastases in the sentinel lymph node. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16(1):3–6. <https://doi.org/10.1080/08998280.2003.11927881>.
2. Herrero M., Ciérvidе R., Calle-Purón M.E. et al. Macrometastasis at selective lymph node biopsy: A practical going-for-the-one clinical scoring system to personalize decision making. *World J Clin Oncol*. 2021;12(8):675–687. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i8.675>.
3. Wang G., Zhang S., Wang M. et al. Prognostic significance of occult lymph node metastases in breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):875. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08582-1>.
4. Houvenaeghel G., de Nonneville A., Cohen M. et al. Lack of prognostic impact of sentinel node micro-metastases in endocrine receptor-positive early breast cancer: results from a large multicenter cohort. *ESMO Open*. 2021;6(3):100151. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100151>.
5. Apple S.K. Sentinel Lymph Node in Breast Cancer: Review Article from a Pathologist's Point of View. *J Pathol Transl Med*. 2016;50(2):83–95. <https://doi.org/10.4132/jptm.2015.11.23>.
6. Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ригер А.Н., Мамурова Г.А. Диагностическая значимость лимфаденэктомии и биопсии сторожевого лимфоузла у пациенток с I и II стадией рака тела матки. *Доктор.Ру*. 2021;20(8):59–63. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-8-59-63>.
7. Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И., Старкова М.В. с соавт. Методы диагностики сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(5):88–96. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-5-88-96>.
8. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Жильцова Е.К. с соавт. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(1):12–20.
9. Старкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И. с соавт. Диагностика значимости биопсии сторожевого лимфатического узла у больных ранним раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(6):422–427.
10. Ermakov A.V., Zikiryahodzhaev A.D., Saribekyan E.K. et al. The biological conceptualization of the sentinel lymph node. *Malignant Tumours*. 2016;4:5–13. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-5-13>.
11. Maguire A., Brogi E. Sentinel Lymph Nodes for Breast Carcinoma: A Paradigm Shift. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(8):791–798. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0140-RA>.
12. Faries M.B., Morton D.L. Chapter 5. The clinical significance of lymph node metastasis. *Lymphangiogenesis in Cancer Metastasis*. Stacker SA, Achen MG (eds.). ©Springer Science+Business Media B.V. 2009;83–118.
13. Mascarel I., MacGrogan G., Picot V., Mathoulin-Pelissier S. Prognostic significance of immunohistochemically detected breast cancer node metastases in 218 patients. *Br J Cancer*. 2002;87(1):70–74. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600420>.
14. Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Мельников Л.В. Противоопухолевый иммунитет: учеб. пособие. Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. 84 с.
15. Шубина И.Ж., Сергеев А.В., Мамедова Л.Т. с соавт. Современные представления о противоопухолевом иммунитете. *Российский биотерапевтический журнал*. 2015;14(3):19–28. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2015-14-3-19-28>.
16. Berghoff A.S., Fuchs E., Ricken G. et al. Density of tumor-infiltrating lymphocytes correlates with extent of brain edema and overall survival time in patients with brain metastases. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1057388. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2015.1057388>.
17. Bremnes R.M., Busund L.T., Kilvaer T.L. et al. The Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Development, Progression, and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:789–800. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.01.015>.

18. Burugu S., Asleh-Aburaya K., Nielsen T.O. Immune infiltrates in the breast cancer microenvironment: detection, characterization and clinical implication. *Breast Cancer*. 2017;24(1):3–15. <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0698-z>.
19. Nguyen N., Bellile E., Thomas D. et al. Tumor infiltrating lymphocytes and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38:1074–1084. <https://doi.org/10.1002/hed.24406>.
20. Zeng D.Q., Yu Y.F., Ou Q.Y. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes for clinical therapeutic research in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016;7:13765–13781. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7282>.
21. Zikich D., Schachter J., Besser M.J. Predictors of tumor-infiltrating lymphocyte efficacy in melanoma. *Immunotherapy*. 2016;8:35–43. <https://doi.org/10.2217/imt.15.99>.
22. Aasebø K., Bruun J., Bergsland C.H. et al. Prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes and macrophages in relation to MSI, CDX2 and BRAF status: a population-based study of metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2022;126(1):48–56. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01586-5>.
23. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321–330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>.
24. Schalper K.A., Brown J., Carvajal-Hausdorf D. et al. Objective measurement and clinical significance of TILs in non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(3). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju435>.
25. Kayser G., Schulte-Uentrop L., Sienel W. et al. Stromal CD4/CD25 positive T-cells are a strong and independent prognostic factor in non-small cell lung cancer patients, especially with adenocarcinomas. *Lung Cancer*. 2012;76(3):445–451. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.01.004>.
26. Donnem T., Hald S.M., Paulsen E.E. et al. Stromal CD8+ T-cell density—a promising supplement to TNM staging in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(11):2635–2643. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1905>.
27. Zou W., Zhou M.L., Zhang L.Y. et al. Immune Score Predicts Outcomes of Gastric Cancer Patients Treated with Adjuvant Chemoradiotherapy. *J Oncol*. 2021;9344124. <https://doi.org/10.1155/2021/9344124>.
28. Barbosa A.M., Martinho O., Nogueira R. et al. Increased CD3+, CD8+, or FoxP3+ T Lymphocyte Infiltrations Are Associated with the Pathogenesis of Colorectal Cancer but Not with the Overall Survival of Patients. *Biology (Basel)*. 2021;10(8):808. <https://doi.org/10.3390/biology10080808>.
29. Стенина М.Б., Царева Е.В., Жаров А.А. с соавт. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты: биологическая суть и клиническое значение при раке молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2016;1–2:92–100.
30. Abousamra S., Gupta R., Hou L. et al. Deep Learning-Based Mapping of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Whole Slide Images of 23 Types of Cancer. *Front Oncol*. 2022;11:806603.
31. Eiró N., Pidal I., Fernandez-Garcia B. et al. Impact of CD68/(CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer. *PLoS One*. 2012;7(12):e52796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052796>.
32. Van Berckelaer C., Vermeiren I., Vercauteren L. et al. The Evolution and Prognostic Role of Tumour-Infiltrating Lymphocytes and Peripheral Blood-Based Biomarkers in Inflammatory Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancers*. 2021;13(18):4656. <https://doi.org/10.3390/cancers13184656>.
33. König L., Mairinger F.D., Hoffmann O. et al. Dissimilar patterns of tumor-infiltrating immune cells at the invasive tumor front and tumor center are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5320-2>.
34. Luen S., Salgado R., Fox S.B. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncology*. 2017;18:52–62.
35. Волченко Н.Н., Борисова О.В., Мельникова В.Ю. с соавт. Срочное интраоперационное цитологическое исследование сторожевых лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(3):169–174. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198031169>.
36. Старкова М.В., Зикийходжаев А.Д., Грушина Т.И. с соавт. Диагностическая значимость биопсии сторожевого лимфатического узла у больных ранним раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(6):422–427. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198061422>.
37. Цыплаков Д.Э., Бажанов А.Б. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование регионарных лимфатических узлов при раке желудка. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(6):971–978. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-971>.
38. Ermakov A.V., Saribekyan E.K., Ablitsova N.V., Usov F.N. Sentinel lymph nodes in malignant tumors. *Malignant Tumours*. 2017;1:70–77. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-1-70-77>.
39. Шарафутдинова Л.А. Морфофункциональные изменения нервной, иммунной и репродуктивной систем при воздействии наноразмерного диоксида титана в форме рутила: дис. ... докт. биол. наук. Казань, 2019. 258 с.
40. Ганцев Ш.Х., Рустамханов Р.А., Кзыргалин Ш.Р., Турсуметов Д.С. Неоплазматическое и иммуногистохимическое исследование лимфатических узлов при раке молочной железы. *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(4):266–272.
41. Kwak Y., Koh J., Kim D.W. et al. Immunoscore encompassing CD3+ and CD8+ T cell densities in distant metastasis is a robust prognostic marker for advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(49):81778–81790. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13207>.
42. Gabrielson A., Wu Y., Wang H. et al. Intratumoral CD3 and CD8 T-cell Densities Associated with Relapse-Free Survival in HCC. *Cancer Immunol Res*. 2016;4:419–430. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-15-0110>.
43. Salgado R., Denkert C., Demaria S. et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26:259–271. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450>.
44. Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardoll D.M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(5):275–278. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.36>.
45. Lee W.S., Park S., Lee W.Y. et al. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocytes for survival in stage II colon cancer. *Cancer*. 2010;116:5188–99. <https://doi.org/10.1002/cncr.25293>.
46. Van den Bosch G.A., Ponsaerts P., Nijs G. et al. Ex vivo induction of viral antigen-specific CD8 T cell responses using mRNA-electroporated CD40-activated B cells. *Clin Exp Immunol*. 2005;139(3):458–467. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02733.x>.
47. DiLillo D.J., Yanaba K., Tedder T.F. B cells are required for optimal CD4+ and CD8+ T cell tumor immunity: therapeutic B cell depletion enhances B16 melanoma growth in mice. *J Immunol*. 2010;184(7):4006–4016.
48. Sorrentino R., Morello S., Forte G. et al. B cells contribute to the antitumor activity of CpG-oligodeoxynucleotide in a mouse model of metastatic lung carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1369–1379.

49. Taghavi N., Mohsenifar Z., Baghban A.A., Arjomandkhah A. CD20+ Tumor Infiltrating B Lymphocyte in Oral Squamous Cell Carcinoma: Correlation with Clinicopathologic Characteristics and Heat Shock Protein 70 Expression. Patholog Res Int. 2018;4810751. <https://doi.org/10.1155/2018/4810751>.

Сведения об авторах:

Александр Дмитриевич Неряхин – студент;
Артур Уралович Галлямов – врач-маммолог;
Демир Нуртимирович Камильянов – студент;
Элина Халитовна Сунагатуллина – студент;
Роберт Усманович Камалов – студент;
Люция Ахтямовна Шарафутдинова – доктор биологических наук, профессор.

Information about the authors

Artur D. Neryakhin – Student;
Alexander U. Gallyamov – Mammologist;
Demir N. Kamilianov – Student;
Elina H. Sunagatullina – Student;
Robert U. Kamalov – Student;
Ljucija A. Sharafutdinova – Doctor of Science (Biology), 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 complies is approved by the local ethics committee.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 24.05.2022; одобрена после рецензирования 08.08.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 24.05.2022; approved after reviewing 08.08.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 19-25.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 6. P. 19-25.

Научная статья
УДК 616.24-006.6-071
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-19-25.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ БИОПСИИ ПРИ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОМ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ (EBUS) В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е. А. Пушкарев¹, А. В. Важенин², К. И. Кулаев³, И. М. Юсупов⁴, К. С. Зуйков⁵, И. А. Попова⁶

^{1,3,4,5,6} Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Челябинск, Россия

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

¹ eugenepushkarev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9540-4910>

² <https://orcid.org/0000-0002-7807-8479>

³ konstant01_chel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4887-1449>

⁴ credo88@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8205-1084>

⁵ antrax81@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9391-6629>

⁶ <https://orcid.org/0000-0002-7673-2748>

Аннотация

Введение. Проблема диагностики злокачественных новообразований легких является крайне актуальной. Верификация периферических злокачественных новообразований легких при использовании ультразвуковой бронхоскопии не превышает 70,6 %. **Цель работы** – продемонстрировать повышение верификации периферических злокачественных новообразований легких при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании легких. **Материалы и методы.** На базе эндоскопического отделения ЧОКЦОияМ с 2019 по 2021 год было проведено исследование, в которое включены 142 пациента. Пациенты разделены на две группы. В основную группу включены 68 пациентов, в обследовании которых применяли фибробронхоскопию с эндоУЗИ с биопсией по модифицированной методике. В группу сравнения включено 74 пациента, которым проведена ультразвуковая бронхоскопия с биопсией по стандартной методике. Время проведения манипуляции с биопсией по стандартной методике колебалось от 12 до 42 минут, в среднем составляя 29 ± 5 минут. Ультразвуковая бронхоскопия с биопсией по модифицированной методике длилась от 14 до 44 минут, в среднем – 30 ± 5 минут. **Результаты.** Разработанная нами модифицированная методика биопсии с эндосонографическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге при ультразвуковой бронхоскопии позволяет повысить процент верификации периферических злокачественных новообразований легких на 19,8 % ($p < 0,001$). Ультразвуковая бронхоскопия с биопсией по модифицированной методике является относительно безопасной манипуляцией, осложнения были выявлены у 2,9 % пациентов и успешно были купированы консервативно. **Обсуждение.** Эндобронхиальное ультразвуковое исследование легких является достаточно эффективной и информативной методикой. Внедрение модифицированной методики биопсии в клиническую практику и широкое ее применение позволит заменить более инвазивные и травматичные диагностические процедуры, повысить информативность ультразвуковой бронхоскопии. **Заключение.** Применение модифицированной методики биопсии при ультразвуковой бронхоскопии повысит верификацию на 19,8 % ($p < 0,05$), тем самым позволит сократить сроки обследования пациентов и раньше назначить противоопухолевое лечение.

Ключевые слова: бронхоскопия, эндоскопия, эндосонография, рак легкого, эндоскопический ультразвук

Для цитирования: Пушкарев Е.А., Важенин А.В., Кулаев К.И., Юсупов И.М., Зуйков К.С., Попова И.А. Эффективность модифицированной методики биопсии при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании (EBUS) в диагностике периферических новообразований легких: результаты клинического исследования. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6):19-25. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-19-25>.

@ Пушкарев Е.А., Важенин А.В., Кулаев К.И., Юсупов И.М., Зуйков К.С., Попова И.А.

@ Pushkarev E.A., Vazhenin A.V., Kulaev K.I., Yusupov I.M., Zuikov K.S., Popova I.A.

EFFECTIVENESS OF A MODIFIED BIOPSY TECHNIQUE IN ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND (EBUS) IN THE DIAGNOSIS OF PERIPHERAL LUNG NEOPLASMS: RESULTS OF A CLINICAL STUDYE. A. Pushkarev¹, A. V. Vazhenin², K. I. Kulaev³, I. M. Yusupov⁴, K. S. Zuikov⁵, I. A. Popova⁶^{1, 3, 4, 5, 6} Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia² South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia¹ eugenepushkarev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9540-4910>² <https://orcid.org/0000-0002-7807-8479>³ konstant01_chel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4887-1449>⁴ credo88@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8205-1084>⁵ antrax81@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9391-6629>⁶ <https://orcid.org/0000-0002-7673-2748>**Abstract**

Introduction. The problem of lung malignant neoplasms diagnosis is extremely urgent. Verification of peripheral lung malignancies using ultrasound bronchoscopy does not exceed 70.6 %. **The aim of the work** is to demonstrate an increase in the verification of peripheral lung malignancies by endobronchial lung ultrasound examination. **Materials and methods** The study was conducted on the basis of the endoscopic department of the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine from 2019 to 2021, in which 142 patients were included. The patients were divided into 2 groups. The main group included 68 patients whose examination included fibrobronchoscopy with endo ultrasound with biopsy according to a modified technique. The comparison group included 74 patients who underwent ultrasound bronchoscopy with biopsy according to the standard technique. The manipulation time with biopsy according to the standard technique ranged from 12 to 42 minutes, on the average 29 ± 5 minutes. Ultrasound bronchoscopy with biopsy to the modified technique lasted from 14 to 44 minutes, on average – 30 ± 5 minutes. **Results** The modified technique of biopsy with endosonographic control of endoscopic instrument position in the pathological focus during ultrasound bronchoscopy allows to increase the percentage of peripheral lung malignant neoplasms verification by 19.8 % ($p < 0.05$). Ultrasound bronchoscopy with biopsy according to a modified technique is a relatively safe manipulation, complications were detected in 2.9 % of patients and were successfully treated conservatively. **Discussion** Endobronchial ultrasound examination of the lungs is a sufficiently effective and informative technique. Introduction of modified biopsy technique into clinical practice and its wide application will allow to replace more invasive and traumatic diagnostic procedures, to increase informative value of ultrasound bronchoscopy. **Conclusion** The use of a modified biopsy technique during ultrasound bronchoscopy will increase the verification by 19.8 % ($p < 0.05$), thus allowing to reduce the period of examination of patients and prescribe antitumor treatment earlier.

Keywords: bronchoscopy, endoscopy, endosonography, lung cancer, endoscopic ultrasound**For citation:**Pushkarev E.A., Vazhenin A.V., Kulaev K.I. et al. Effectiveness of a modified biopsy technique in endobronchial ultrasound (EBUS) in the diagnosis of peripheral lung neoplasms: results of a clinical study. Ural medical journal. 2022;21(6): 19-25. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-19-25>.**ВВЕДЕНИЕ**

Каждый год в мире выявляется более 1 миллиона новых случаев рака легкого [1, 2]. По данным международного агентства по изучению рака, злокачественные новообразования данной локализации ежегодно являются наиболее частой причиной смертности во всем мире [1]. В России в 2020 г. злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легких составили 16,9 % в структуре смертности от онкологической патологии и 9,8 % в структуре общей онкологической заболеваемости [3]. Таким образом, диагностика злокачественных новообразований легких, трахеи и бронхов является крайне актуальной проблемой современной онкологии в России и мире.

С целью назначения специального противоо-

пухолового лечения, будь то хирургическая операция, противоопухолевая лекарственная или лучевая терапия, необходима морфологическая верификация диагноза [4]. Прижизненная верификация диагноза злокачественных новообразований легких, трахеи и бронхов в России в 2020 г. составила 84,7 % [3]. Данное значение является одним из самых низких среди всей онкологической патологии, оно более характерно для опухолей легких центральной локализации, когда получение материала для морфологического исследования возможно с помощью рутинной бронхоскопии с биопсией. При периферической локализации новообразований легких ввиду отсутствия морфологического субстрата бронхоскопия зачастую

становится неинформативным методом обследования [4, 5, 6, 7, 8, 9].

В данном случае необходимо применение более инвазивных диагностических манипуляций: диагностическая торакотомия и торакоскопия, трансторакальная пункция под общим наркозом в условиях операционной. Применение этих методов требует госпитализации пациентов в стационар, в связи с чем увеличиваются сроки обследования пациентов, увеличивается время до назначения противоопухолевого лечения. К тому же при проведении данных манипуляций имеется риск развития осложнений. По данным различных исследований частота осложнений при проведении трансторакальной пункции составляет 20,2 %. Однако безусловным преимуществом этой методики является достаточно высокая диагностическая эффективность, достигающая 85,7 % [10, 11].

Альтернативой инвазивным манипуляциям является эндоскопическое исследование (бронхоскопия с ультразвуковым сканированием легочной ткани с помощью радиальных зондов), которое проводится амбулаторно под местной анестезией и не требует госпитализации в стационар [12–20]. Однако по данным различных авторов вероятность верификации периферических новообразований легкого при применении ультразвуковой бронхоскопии ниже, чем при проведении инвазивных вмешательств, и не превышает 70,6 % [12, 13, 21, 22, 23].

Вероятность верификации при ультразвуковой бронхоскопии зависит от объективных факторов, таких как размер и локализация новообразований. Также обращает на себя внимание тот факт, что при периферическом расположении новообразования в легком выполнение биопсии при ультразвуковой бронхоскопии производится без визуального контроля. Предполагалось, что при проведении фибробронхоскопии (ФБС) с эндоУЗИ при эндосонографической визуализации новообразования в легочной ткани после извлечения ультразвукового зонда и последующей попытки проведения биопсийных щипцов в проекцию новообразования для выполнения биопсии может произойти смещение инструмента относительно изначального расположения ультразвукового зонда. Это может быть связано с большей жесткостью и ригидностью биопсийных щипцов. Таким образом, биопсия будет выполнена из неизменной легочной паренхимы и диагноз злокачественного новообразования не будет верифицирован.

Цель работы – демонстрация повышения верификации периферических злокачественных новообразований легких при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью повышения верификации диагноза периферических злокачественных новообразований легких на амбулаторном этапе на базе ЧОКЦОиЯМ в 2019 г. методика ультразвуковой бронхоскопии была модифицирована путем применения эндосонографического контроля положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге.

Клиническое применение модифицированной методики обсуждено и одобрено этическим комитетом ЧОКЦОиЯМ.

Было разработано специальное устройство – дистальный колпачок для бронхоскопа Olympus BF-Q180. На поверхности колпачка имеются одна продольная и две поперечные циркулярные борозды. В продольную борозду колпачка устанавливается дополнительный тубус-проводник, который затем фиксируется с помощью шовного материала к поперечным бороздам (рис. 1), выполняя функции «дополнительного» инструментального канала аппарата. Данный колпачок устанавливают на дистальный конец бронхоскопа перед проведением ФБС. Бронхоскоп с установленным кол-



Рис. 1. Бронхоскоп Olympus BF-Q180 с установленным дистальным колпачком: через тубус-проводник, фиксированный к колпачку, проведены биопсийные щипцы; через инструментальный канал бронхоскопа проведен ультразвуковой зонд

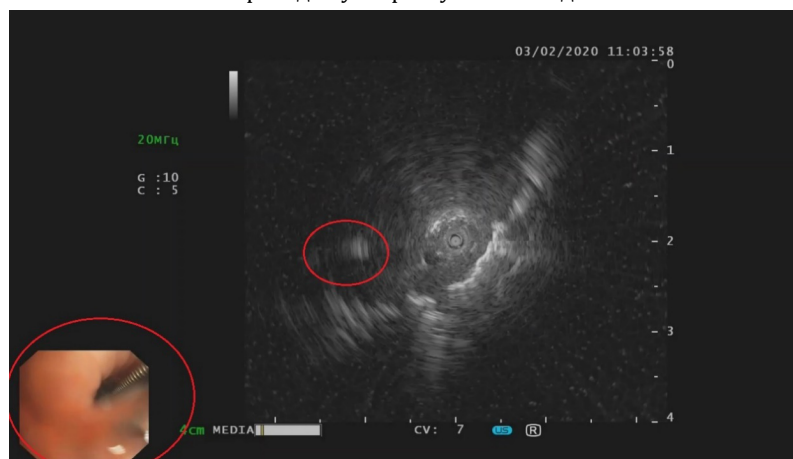


Рис. 2. Биопсийные щипцы проведены непосредственно в опухолевую ткань

пачком проводят через ротовую полость в просвет гортани, после чего – в трахею и далее – в пораженный сегмент легкого. После этого производят ультразвуковое сканирование легочной ткани. После проведения ультразвукового сканирования при визуализации периферического новообразования ультразвуковой зонд не извлекают из инструментального канала аппарата. Биопсийные щипцы проводят в проекцию данного новообразования по дополнительному тубусу-проводнику. Проведение биопсийных щипцов в опухолевую ткань соответствует появлению на эндосонографической картине гиперэхогенной структуры в проекции новообразования (рис. 2). Таким образом, биопсию выполняют под визуальным эндосонографическим контролем непосредственно из опухолевой ткани. Модифицированная методика была запатентована, в ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности» получен патент на изобретение № 2719666 С1 [24].

Для оценки эффективности модифицированной методики на базе эндоскопического отделения ЧОКЦОиЯМ проведено исследование, в которое включены 142 пациента с подозрением на периферическое злокачественное новообразование легкого. Пациенты проходили обследование в 2019, 2020 и 2021 годах. На амбулаторном этапе пациентам проведены рентгенография органов грудной клетки и мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) подозрение на периферическое злокачественное новообразование (ЗНО) легких более 1,0 см в диаметре по данным лучевых методов исследования;
- 2) визуализация новообразования достигнута при ультразвуковом исследовании легочной ткани;
- 3) биопсия новообразования выполнена при ультразвуковом исследовании легочной ткани.

Пациенты разделены на две группы: в основную группу включены 68 пациентов, в обследовании которых применяли ФБС с эндоУЗИ с биопсией по модифицированной методике; в группу сравнения включены 74 пациента, которым проведена ультразвуковая бронхоскопия с биопсией по стандартной методике.

В случае данных с нормальным распределением рассчитывали среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm SD$); различия независимых выборок проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; уровень значимости различий принимался за $p < 0,05$.

Средний возраст пациентов основной группы составил $65 \pm 7,7$ года, в группе сравнения – $67 \pm 8,1$ года; группы сопоставимы по возрасту пациентов ($p = 0,12$).

Средний размер новообразования в легком у пациентов основной группы составил $40 \pm 16,8$ мм, у пациентов группы сравнения – $44 \pm 20,3$ мм; различия групп в зависимости от размера новообразования статистически не значимы ($p = 0,16$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе, где в диагностике пациентов применяли ультразвуковую бронхоскопию с биопсией по модифицированной методике с эндосонографическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге диагноз злокачественного новообразования был верифицирован у 53 пациентов (77,9 % случаев). В группе сравнения, где у пациентов при ультразвуковой бронхоскопии применяли стандартную методику биопсии, диагноз злокачественного новообразования верифицирован у 43 пациентов (58,1 % случаев). У 15 пациентов (22,1 % случаев) основной группы и 31 пациента (41,9 % случаев) группы сравнения диагноз злокачественного новообразования не был установлен (рис. 3).

Таким образом, верификация периферических ЗНО легких при проведении ультразвуковой бронхоскопии с биопсией по модифицированной методике повышается на 19,8 % ($\chi^2 = 6,365$, $p = 0,012$; поправка Йейтса, $p = 0,020$).

Варианты гистологического строения диагностированных периферических злокачественных новообразований легких представлены в табл. 1.

Во время и после проведения процедуры производился контроль состояния и самочувствия пациентов. Проведение ультразвуковой бронхоско-

Таблица 1

Варианты гистологических заключений в исследуемых группах

Гистологическое заключение	Основная группа, n = 53		Группа сравнения, n = 43	
	n	%	n	%
Первичная аденокарцинома легкого	15	28,3	18	41,9
Плоскоклеточная неороговевающая карцинома	12	22,6	6	14
Немелкоклеточная карцинома	10	18,9	14	32,6
Метастатическое поражение	6	11,3	1	2,3
Мелкоклеточная карцинома	2	3,8	3	7
В-клеточная лимфома	1	1,9	1	2,3
Нейроэндокринный рак	2	3,8	-	-
Плоскоклеточная ороговевающая карцинома	2	3,8	-	-
Аденосквамозная карцинома	2	3,8	-	-
Крупноклеточная карцинома легкого	1	1,9	-	-
Итого	53	100	43	100

пии как по стандартной, так и модифицированной методике было удовлетворительно перенесено пациентами.

Время проведения манипуляции с биопсией по стандартной методике колебалось от 12 до 42 минут, в среднем составляя $29 \pm 8,1$ минуты. Ультразвуковая бронхоскопия с биопсией по модифицированной методике длилась от 14 до 44 минут, в среднем – $30 \pm 8,9$ минуты. Таким образом, различия по длительности манипуляции в группах отсутствовали (t-критерий Стьюдента = 0,70, $p = 0,48$). Некоторые из пациентов, которым ФБС с эндоУЗИ была выполнена по модифицированной методике, субъективно отмечали больший дискомфорт при проведении бронхоскопа через ротовую полость, чем через носовые ходы.

Никаких значимых и жизнеугрожающих осложнений, требующих последующей госпитализации в стационар, у пациентов основной группы и группы сравнения выявлено не было. У двух пациентов основной группы (2,9 % случаев) после выполнения биопсии по модифицированной методике и у двух пациентов группы сравнения (2,7 % случаев) после выполнения биопсии по стандартной методике возникло капиллярное кровотечение, которое было успешно купировано с помощью методов эндоскопического гемостаза.

ОБСУЖДЕНИЕ

В диагностике периферических новообразований легких могут быть применены другие, более инвазивные манипуляции, такие как диагностическая торакотомия, торакоскопия и трансторакальная пункция. Данные манипуляции являются достаточно информативными и эффективными. Так, морфологическая верификация периферических новообразований легких при проведении трансторакальной трепан-биопсии может достигать 85,7 % [10, 11].

Однако вышеуказанные методики являются достаточно травматичными, требуют госпитализации пациента в круглосуточный стационар, проводятся в условиях операционной под общим наркозом, что значительно увеличивает сроки обследования пациентов. Также необходимо отметить, что данные манипуляции могут быть противопоказаны пациентам с выраженной сопутствующей патологией либо пациентам с травмами или оперативными вмешательствами на грудной клетке в анамнезе.

После проведения данных манипуляций имеется риск развития послеоперационных осложнений, гораздо более высокий, чем при эндоскопических вмешательствах. Так, частота осложнений при проведении трансторакальной трепан-биопсии составляет 20,2 % [10, 11].

Применение разработанной нами модифицированной методики биопсии при ультразвуковой бронхоскопии позволяет повысить верификацию периферических новообразований легких на 19,8 % в сравнении со стандартной методикой. При этом сро-

■ Диагноз ЗНО верифицирован
■ Диагноз ЗНО не верифицирован

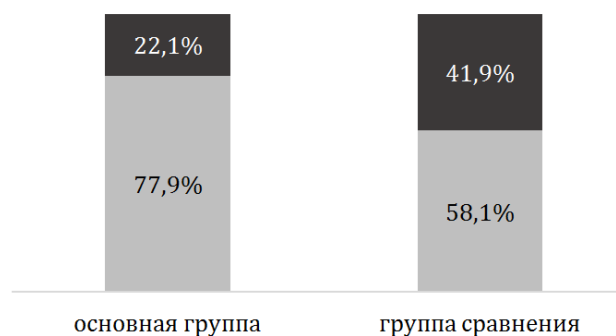


Рис. 3. Верификация диагноза периферических злокачественных новообразований легких в исследуемых группах

ки обследования пациентов не увеличиваются: модифицированная методика биопсии может выполняться на амбулаторном этапе и под местной анестезией.

Внедрение модифицированной методики биопсии в клиническую практику и широкое ее применение позволит заменить более инвазивные и травматичные диагностические процедуры, повысить информативность ультразвуковой бронхоскопии и, как следствие, сократить время обследования пациентов и тем самым ускорить назначение специальных методов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндоскопическое исследование легких с ультразвуковым сканированием легочной ткани является эффективным, малоинвазивным и достаточно технологичным методом диагностики и верификации периферических злокачественных новообразований легких.

Разработанная нами модифицированная методика биопсии с эндосонографическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге при ультразвуковой бронхоскопии позволяет повысить процент верификации периферических злокачественных новообразований легких на 19,8 % ($p < 0,05$).

Таким образом, внедрение и широкое применение модифицированной методики биопсии при ультразвуковой бронхоскопии в диагностике периферических злокачественных новообразований легких позволит сократить сроки обследования пациентов и раньше назначить противоопухолевое лечение.

Эндобронхиальное ультразвуковое исследование с биопсией по модифицированной методике удовлетворительно переносится пациентами и является относительно безопасной манипуляцией. Осложнения были выявлены у 2,9 % пациентов и успешно были купированы консервативно.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Яблонский П.К., Петров А.С., Земцова И.Ю., Атюков М.А. Отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого при pN0-N1. Вопросы онкологии. 2017;63(1):99–103.
2. Соколов В.В., Соколов Д.В., Пирогов С.С., Каприн А.Д. [с соавт.]. Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального рака легкого (обзор литературы). Медицинский совет. 2016;15:62–66.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. 252 с.
4. Былин М. В., Черемисина О.В., Панкова О.В. с соавт. Эффективность комплексной эндоскопической диагностики первичного и первично-множественного рака легкого. Поволжский онкологический вестник. 2017;2(29):8–15.
5. Пирогов С.С., Соколов В.В., Каприн А.Д. с соавт. Эндоскопическая – новый метод эндоскопического исследования нижних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей (часть 3). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;4(140):64–72.
6. Соколов В.В., Соколов Д.В., Телегина Л.В. [с соавт.]. Новые технологии в криохирургии при эндоскопическом лечении опухолей дыхательных путей. Исследования и практика в медицине. 2017;4(2):29–36.
7. Munoz M.L., Lechtzin N., Li Q.K. et al. Bronchoscopy with endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration vs. transthoracic needle aspiration in lung cancer diagnosis and staging. J Thorac Dis. 2017;9(7):2178–2185. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.26>.
8. Touman A.A., Vitsas V.V., Koulouris N.G., Stratakis G.K. Gaining access to the periphery of the lung: Bronchoscopic and transthoracic approaches. Ann Thorac Med. 2017;12(3):162–170. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_416_16.
9. Zhang M., Zhang X.Y., Chen Y.B. Primary pulmonary actinomycosis: a retrospective analysis of 145 cases in mainland China. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(7):825–831. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0773>.
10. Арсеньев А. И., Барчук А.А., Костицын К.А. с соавт. Когортное исследование эффективности низкодозной компьютерной томографии и трансторакальной трепан-биопсии в ранней диагностике рака лёгкого. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2018;177(1):60–64.
11. Маринов Д.Т., Камаева О.В., Чекалова М.А. Морфологическая верификация периферического рака легкого посредством трансторакальной пункции под контролем УЗИ и КТ. Сибирский онкологический журнал. Приложение № 2. 2013;49–50. URL: https://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2013_Pril2_49-50.pdf (дата обращения: 22.09.2022).
12. Кулаев К.И., Важенин А.В., Казачков Е.Л. [с соавт.]. Применение эндоскопических ультразвуковых зондов для морфологической диагностики периферических новообразований легких. Уральский медицинский журнал. 2017;4(148):42–45.
13. Кулаев К.И., Важенин А.В., Зуйков К.С., Юсупов И.М. Модифицированная методика получения материала периферических новообразований лёгкого при EBUS-GS. Уральский медицинский журнал. 2018;1(156):136–152.
14. Fuso L., Varone F., Magnini D. et al. Role of ultrasound-guided transbronchial biopsy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. Lung Cancer. 2013;81(1):60–64. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.04.004>.
15. Ikezawa Y., Shinagawa N., Sukoh N. et al. Usefulness of Endobronchial Ultrasonography With a Guide Sheath and Virtual Bronchoscopic Navigation for Ground-Glass Opacity Lesions. Ann Thorac Surg. 2017;103(2):470–475. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.09.001>.
16. Ito T., Kimura T., Kataoka K. et al. A Pilot Study of Transbronchial Biopsy Using Endobronchial Ultrasonography with a Guide Sheath in the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions in Patients with Interstitial Lung Disease. Diagnostics (Basel). 2021;11(12):2269. <https://doi.org/10.1016/10.3390/diagnostics11122269>.
17. Kurimoto N., Inoue Y., Miyazawa T. et al. The usefulness of endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration at the lobar, segmental, or subsegmental bronchus smaller than a convex-type bronchoscope. J Bronchology Interv Pulmonol. 2014;21(1):6–13. <https://doi.org/10.1097/LBR.000000000000020>.
18. Kurimoto N., Osada H., Miyazawa T. Endobronchial Ultrasonography for Peripheral Pulmonary Lesions. Ultrasound in Medicine and Biology. 2017;43:30–31.
19. Sarwar G., Twaddell S., Tehseen N., Arnold D.J. Higher Diagnostic Yield by Adding Conventional Bronchoscopic Sampling to Radial Probe EBUS for Peripheral Pulmonary Lesions. EC Pulmonology and Respiratory Medicine. 2018;730–734.
20. Kurimoto N. SC19.01 Diagnosis of lung cancer: multimodal devices for peripheral pulmonary lesions. J Thorac Oncol. 2017;12(1):120–121. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.106>.
21. Шабалина И.Ю., Сивокосов И.В., Андреевская С.Н. с соавт. Возможности эндобронхиальной ультрасонографии с радиальными минизондами (rEBUS) в диагностике периферических образований легких в условиях фтизиатрического центра. Уральский медицинский журнал. 2019;11(179):206–215.
22. Сивокосов И.В., Эргешов А.Э., Макарьянц Н.Н. [с соавт.]. Эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике патологии средостения – данные реальной клинической практики. Уральский медицинский журнал. 2019;11(179):195–200.
23. Сивокосов И.В., Евгущенко Г.В., Березовский Ю.С. с соавт. Возможности бронхоскопии и эндосонаграфии в дифференциальной диагностике туберкулезного и метастатического поражения средостения. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019;100(4):209–214.
24. Способ диагностики периферических новообразований легких с эндосонаграфическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге: пат. 2591634 Рос. Федерация. № 2015118837/14; заявл. 19.05.2015; опубл. 20.07.2016, Бюл. № 20.

Сведения об авторах:

Евгений Александрович Пушкарев – врач-эндоскопист;
 Андрей Владимирович Важенин – доктор медицинский наук, профессор, Академик РАН;
 Константин Иванович Кулаев – кандидат медицинских наук;
 Ильдар Махмутович Юсупов – врач-эндоскопист;
 Константин Сергеевич Зуйков – врач-эндоскопист;
 Инна Александровна Попова – врач-эндоскопист.

Information about the author

Evgenij A. Pushkarev – Endoscopist;
 Andrej V. Vazhenin – Doctor of Science (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;
 Konstantin I. Kulaev – Ph. D. in medicine;
 Il'dar M. Yusupov – Endoscopist;
 Konstantin S. Zuikov – Endoscopist;
 Inna A. Popova – Endoscopist.

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 complies is approved by the local ethics committee.

Информированное согласие получено у всех участников исследования.

Informed consent was obtained from all study participants.

Статья поступила в редакцию 22.06.2022; одобрена после рецензирования 12.09.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 22.06.2022; approved after reviewing 12.09.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 26-33.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 6. P. 26-33.

Научная статья
УДК 616.99:595.421:616.072
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-26-33.

ХАРАКТЕР ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ МАГНИТОРЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ЦНС У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ФОРМАМИ ОСТРОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Алла Борисовна Галунова¹, Лариса Ивановна Волкова²

¹ Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ allagalunova@yandex.ru

² vli@okb1.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Аннотация

Введение. Клещевой энцефалит (КЭ) – широко распространенная на территории России и Свердловской области природно-очаговая вирусная нейроинфекция. Высокий уровень заболеваемости, приводящий к инвалидизации, и ежегодная регистрация очаговых форм и летальных случаев обуславливает актуальность поиска ранних дифференциально-диагностических критериев острого клещевого энцефалита (ОКЭ). Перспективное направление в ранней диагностике ОКЭ приобретает магниторезонансная томография (МРТ). **Цель исследования** – выявить особенности патологических изменений при МРТ ЦНС у пациентов с очаговыми формами ОКЭ. **Материалы и методы.** В исследование включено 38 пациентов с очаговыми формами ОКЭ, проходивших лечение на базе неврологического отделения ГАУЗ СО «СОКБ № 1» с 2009 по 2019 годы. **Результаты.** В острый период очаговых форм КЭ патологические изменения воспалительного характера при МРТ ЦНС чаще выявлялись в полушариях головного мозга (преимущественно в белом веществе) – в 40,4 % случаев, в подкорковых структурах – 36,8 %, в стволе – 16,7 %, реже – в области мозжечка и спинного мозга, 6,1 % случаев. Двусторонний характер и комбинированное поражение структур ЦНС выявлялось в два раза чаще. **Обсуждение.** Детальный анализ локализации и характера МРТ изменений в ЦНС у пациентов с тяжелыми очаговыми формами заболевания, в отличие от единичных описаний МРТ картины ОКЭ по данным литературы, позволил выявить характерные для КЭ комбинированные поражения лобных и теменных долей в сочетании с патологическими изменениями в области зрительных бугров и базальных ганглиев. **Заключение.** Выявление типичных МРТ изменений в ЦНС у пациентов с клинической картиной вирусного энцефалита в весенне-летний период способствует ранней диагностике тяжелого течения ОКЭ.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, очаговые формы ОКЭ, МРТ, патологические изменения, таламус, подкорковые структуры

Для цитирования: Галунова А.Б., Волкова Л.И. Характер патологических изменений при магниторезонансной томографии ЦНС у пациентов с очаговыми формами острого клещевого энцефалита. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 26-33. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-26-33>.

@ Галунова А.Б., Волкова Л.И.
@ Galunova A.B., Volkova L.I.

NATURE OF PATHOLOGICAL CHANGES ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE CNS IN PATIENTS WITH FOCAL FORMS OF ACUTE TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Alla B. Galunova¹, Larisa I. Volkova²¹ Sverdlovsk regional clinical hospital № 1, Ekaterinburg, Russia² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

1 allagalunova@yandex.ru

2 vli@okb1.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>**Abstract**

Introduction. Tick-borne encephalitis (TBE) is a widespread natural focal viral neuroinfection in Russia and the Sverdlovsk region. The high level of morbidity, leading to disability, and the annual registration of focal forms and lethal cases determine the relevance of the search for early differential diagnostic criteria for acute tick-borne encephalitis (TBE). A promising direction in the early diagnosis of TBE is acquired by magnetic resonance imaging (MRI). **The aim of the study** was to study the features of the MRI picture in patients with focal forms of TBE. **Material and methods** The study included 38 patients with focal forms of OKE who were treated in the neurological department of Sverdlovsk regional clinical hospital № 1 since 2009 to 2019. **Results** In the acute period of focal forms of TBE, pathological changes of an inflammatory nature during MRI of the CNS were more often detected in the cerebral hemispheres (mainly in the white matter) in 40.4 % and subcortical structures in 36.8 %, in the brainstem in 16.7 %, less often in 6.1 % – in the region of the cerebellum and spinal cord. Bilateral nature and combined lesions of the CNS structures were detected 2 times more often. **Discussion** A detailed analysis of the localization and nature of MRI changes in the CNS in patients with severe focal forms of the disease, in contrast to single descriptions of the MRI picture of TBE according to the literature, made it possible to identify combined lesions of the frontal and parietal lobes characteristic of TBE in combination with pathological changes in the region of the thalamus and basal ganglia. **Conclusion** Identification of typical MRI changes in the CNS in patients with a clinical picture of viral encephalitis in the spring-summer period contributes to the early diagnosis of a severe course of TBE.

Keywords: tick-borne encephalitis, focal forms of TBE, MRI, pathological changes, thalamus, basal ganglia

For citation:

Galunova A.B., Volkova L.I. Nature of pathological changes on magnetic resonance imaging of the CNS in patients with focal forms of acute tick-borne encephalitis. Ural medical journal. 2022;21(6): 26-33. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-26-33>.

ВВЕДЕНИЕ

Клещевой энцефалит (КЭ) – широко распространенная на территории Российской Федерации природно-очаговая вирусная нейроинфекция. Ежегодно высокий уровень заболеваемости в Свердловской области, регистрация очаговых форм, часто приводящих к инвалидизации, и вероятность летальных исходов обуславливает медико-социальную и экономическую значимость данной нейроинфекции.

По данным Роспотребнадзора уровень заболеваемости КЭ в Российской Федерации в 2021 г. составил 0,64 на 100 тыс. населения (938 случаев), что соответствует показателям 2020 г. [1, 2]. Заболеваемость в Свердловской области в сезон 2021 г. составила 1,9 на 100 тыс. населения (83 случая), что в 1,9 раза выше по сравнению с 2020 г. (42 случая) и выше среднероссийских показателей в 2,96 раза [3]. Ежегодно регистрируются тяжелые очаговые формы ОКЭ, их доля за период 2000–2018 гг. составила $10,9 \pm 5,8$ % (от 4,0 % до 22,7 %). Средний показатель смертности от КЭ по Свердловской области за период 2000–2019 гг. – $0,09 \pm 0,06$ на 100 тыс. населения (от 0 до 0,25); в 2021 г. дан-

ный показатель составил 0,046 на 100 тыс. населения (2 случая) при уровне летальности 2,4 % [3].

Перспективное направление в ранней диагностике ОКЭ приобретает магниторезонансная томография (МРТ). По данным литературы при МРТ-исследовании головного и/или спинного мозга пациентов с ОКЭ выявляются воспалительные энцефалитические очаги – гиперинтенсивные в Т2-режиме и гипоинтенсивные в Т1-режиме. Литературные описания патологических изменений на МРТ ЦНС преимущественно основаны на единичных описаниях клинических случаев очаговых форм заболевания. При этом большинство авторов отмечает, что наиболее часто патологический сигнал при МРТ-исследовании регистрируется в области таламуса (до 80–90 % случаев, чаще билатерально) [4–18], реже – в области хвостатого ядра [4–10, 17], скорлупы [5–7], бледного шара [5, 7], черной субстанции [7], красного ядра [7], в области ствола мозга [4, 7, 9–13, 15–17, 19–22], в полушариях головного мозга [6–8, 19–23], мозжечке [4, 6, 9, 10, 16, 24], мозолистом теле [6, 15, 20, 21, 25],

гиппокампе [7, 26], в единичных случаях отмечается поражение внутренней капсулы [7], ретикулярной формации ствола мозга [7], медиальной и латеральной петли [7] и гемисферное поражение головного мозга [6]. Описаны случаи формирования патологических очагов в области передних рогов спинного мозга на различных уровнях, чаще – на уровне шейного утолщения [7, 8, 13, 15, 16, 23, 27–35]. Нередко очаги поражения на МРТ выявляются еще до получения серологического подтверждения диагноза, на момент поступления пациента и проведения дифференциальной диагностики вариантов острых вирусных энцефалитов.

Представляет клинический интерес определение специфических особенностей патологических изменений в ЦНС, выявляемых при МРТ-исследовании головного и/или спинного мозга в острый период очаговых форм ОКЭ.

Цель исследования – выявить особенности патологических изменений при МРТ ЦНС у пациентов с очаговыми формами ОКЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение МРТ особенностей очаговых форм острого клещевого энцефалита (ОКЭ) основано на собственных наблюдениях 38 пациентов с достоверным диагнозом острого клещевого энцефалита, очаговыми формами заболевания.

Пациенты были пролечены в неврологическом отделении Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (СОКБ № 1) за десятилетний период (2009–2019 гг.). Исследование получило одобрение ЛЭК СОКБ № 1.

В исследование включены только пациенты, у которых выявлены острые изменения воспалительного характера в головном и/или спинном мозге при МРТ-исследовании.

Группа проспективного продольного исследования была представлена 27 женщинами (71,1 %) и 11 мужчинами (28,9 %), средний возраст пациентов составил $42,5 \pm 16,0$ года (от 16 до 73 лет).

Всем пациентам было проведено МРТ-исследование головного и/или спинного мозга («Magnetom Trio A System» фирмы «Siemens» 3T) на $19,8 \pm 13,72$ день болезни (с 4 по 63 день болезни) в зависимости от времени госпитализации (перевода) в неврологическое отделение СОКБ № 1 и тяжести состояния пациента.

Клиническая картина очаговых форм ОКЭ представлена у большинства пациентов (92,1 %, $n = 35$) многоуровневыми формами ОКЭ: энцефалополиоэнцефаломиелитическая форма ($n = 26$), энцефалополиоэнцефалитическая ($n = 8$) и энцефалополиомиелитическая ($n = 1$). Реже выявлялись одноуровневые очаговые формы ОКЭ (7,9 %, $n = 3$): энцефа-

литическая ($n = 2$) и полиомиелитическая ($n = 1$).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft Excel XP (в т. ч. определение функции квантиль) и программы «Biostat». При параметрическом распределении количественных данных показатели представлены в виде $M \pm SD$. Для сравнения частоты признака (качественные данные) использовался критерий Хи-квадрат Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного МРТ-исследования в структурах головного и/или спинного мозга выявлены единичные или множественные разнокалиберные очаги гиперинтенсивного сигнала на T2W, FLAIR и pDW режимах, дополнительно описывались признаки локального или диффузного отека головного мозга с или без дислокационного синдрома.

Анализ локализаций поражения нервной системы, выявленных при МРТ-исследовании, показал преобладание патологических изменений в области полушарий головного мозга (40,4 %, $n = 46$) и подкорковых структурах (36,8 %, $n = 42$), реже наблюдалось поражение стволовых структур (16,7 %, $n = 19$). Патологические очаги в мозжечке и спинном мозге выявлялись в единичных случаях: 2,6 % ($n = 3$) и 3,5 % ($n = 4$) соответственно (рис. 1). Двусторонний характер выявляемых изменений отмечался в 2,2 раза чаще (68,4 %, $n = 36$) при всех локализациях, в отличие от односторонних патологических очагов (31,6 %, $n = 78$, $p < 0,001$), достоверно чаще – при поражении ствола мозга (89,5 %, 17 случаев из 19, $p < 0,001$) и подкорковых структур (66,7 %, 28 случаев из 42, $p = 0,003$), особенно в подгруппе базальных ганглиев (75,0 %, 15 случаев из 20, $p = 0,019$).

В области больших полушарий изменения чаще выявлялись в лобных (37,0 %) и теменных (34,8 %) долях, реже – в височных долях (13,0 %), полуовальных центрах (3 случая), в области внутренней капсулы (2 случая), по одному случаю отмечено поражение затылочной доли и мозолистого тела, также однократно процесс носил распространенный характер в виде гемисферного поражения с вовлечением лобной, теменной и височной долей. Отмечена тенденция к большей частоте двустороннего процесса (58,7 % против 41,3 %, $p = 0,100$).

Воспалительно-деструктивный процесс выявлялся преимущественно в белом веществе (66,7 % случаев, $n = 18$, $p = 0,029$), реже – субкортикально (25,9 %, $n = 7$), в единичных случаях в области коры (3,7 %, $n = 1$), только в одном случае по типу панэнцефалита (сочетанное поражение белого и серого вещества мозга) (3,7 %, $n = 1$).

Поражение подкорковых структур было обна-

Изолированное и комбинированное поражение головного и/или спинного мозга у больных с очаговыми формами ОКЭ (n = 38)

Уровни поражения		Частота поражений		p
		N = 38		
		абс.	%	
1	Одноуровневое поражение ЦНС: (ПГМ – 7, ПКС – 4, СМ – 2)	13	34,2	p = 0,012
2	Комбинированное поражение	25	65,8	
2.1	Двухуровневое поражение ЦНС: – ПГМ+ПКС – 7 (18,4 %) – ПГМ+СтМ – 2 (5,4 %) – ПКС+СтМ – 7 (18,4 %) – М+СтМ – 1 (2,6 %)	17	44,8	p = 0,491
2.2	Трехуровневое поражение ЦНС: – ПГМ+ПКС+СтМ – 6 (15,8 %) – ПГМ+ПКС+М – 1 (2,6 %)	7	18,4	p < 0,001
2.3	Четырехуровневое поражение ЦНС: – ПГМ+ПКС+М +СМ – 1 (2,6 %)	1	2,6	p < 0,001

ружено у большинства пациентов (68,4 %, у 26 из 38). Патологические изменения чаще выявлялись в зрительных буграх (50,0 %) и базальных ганглиях (47,6 %) (рис. 2). Достоверно чаще наблюдалось двустороннее поражение подкорковых структур (28 случаев, 66,7 %, $p = 0,003$), особенно в подгруппе базальных ганглиев – 15 случаев (53,6 %) против 5 (35,7 %), $p = 0,019$. Среди базальных ганглиев чаще воспалительные изменения отмечались в структурах стриопаллидарной системы: хвостатое ядро и бледный шар (по 4 случая), чечевицеобразное ядро (3 случая), скорлупа (1 случай).

Поражение ствола головного мозга отмечалось у 42,1 % пациентов (16 из 38). Нейровизуализационные признаки патологических изменений чаще выявлялись в варолиевом мосту (47,4 %, $n = 9$) и среднем мозге (42,1 %, $n = 8$), реже – в продолговатом мозге (10,5 %, $n = 2$) (рис. 3). Патологические изменения в области среднего мозга в половине случаев локализовались в ножках мозга. У 13 пациентов (81,3 %) выявленные МРТ-изменения были ограничены одной областью ствола мозга, и лишь у трех больных патология имела распространенный характер (1 случай сочетанного поражения мезэнцефального и мостового уровней, 1 случай мостового и каудального и в одном случае произошло вовлечение всех трех уровней ствола мозга).

Редко воспалительно-деструктивные изменения выявлялись в мозжечке (2,6 % случаев, 3 пациента), при этом отмечено преобладание двустороннего характера поражения и отсутствие изолированного поражения мозжечка.

Поражение спинного мозга на уровне шейного и/или поясничного утолщения при проведении МРТ-исследования было отмечено у четырех пациентов из семи обследованных. МРТ изменения носили двусторонний характер и в трех случаях против одного наблюдались в области шейного утолщения.

При анализе локализаций структурных повреждений головного и/или спинного мозга (табл. 1), выявленных при МРТ-диагностике у больных с очаговыми формами ОКЭ, достоверно в два раза чаще диагностировалось комбинированное поражение структур ЦНС над изолированным (65,8 % и 34,2 % соответственно, $p = 0,012$). При этом одновременное вовлечение в процесс двух областей выявлялось в 17 случаях (44,8 %) и достоверно реже – сочетанное поражение трех (18,4 %, $p < 0,001$) и четырех областей ЦНС (21,0 %, $p < 0,001$).

Среди пациентов с комбинированным поражением ($n = 25$) чаще (60,0 %, $n = 15$) выявлялось сочетанное поражение подкорковых структур (ПКС) и полушарий головного мозга (ПГМ) и сочетание поражения подкорковой области и ствола головного мозга (СтМ) (28,0 %, $n = 7$). В единичных случаях отмечалось сочетанное вовлечение в патологический процесс полушарий головного мозга и ствола мозга (8,0 %, $n = 2$), поражения мозжечка и ствола мозга (4,0 %, $n = 1$). При изолированном поражении структур ЦНС (13 случаев, 34,2 %) преобладали изменения в области полушарий головного мозга (7 случаев, 18,4 %), у четырех пациентов – в подкорковой области, в двух случаях – в спинном мозге.

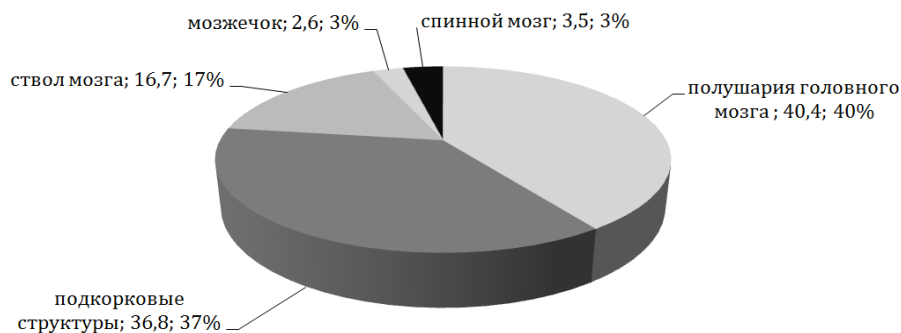


Рис. 1. Локализации патологических изменений на МРТ ЦНС у пациентов с очаговыми формами ОКЭ.

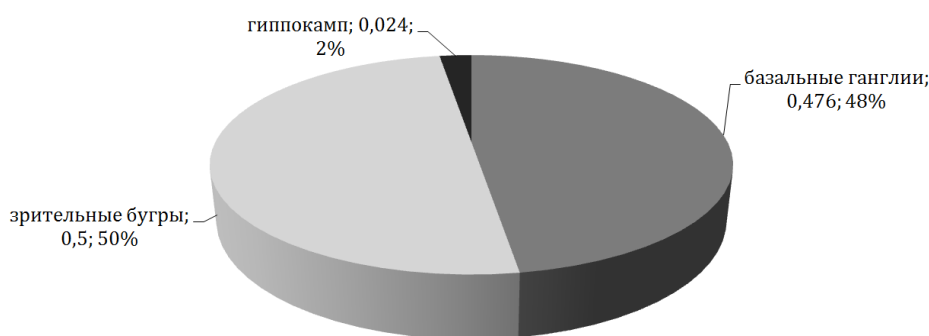


Рис. 2 Структура поражения подкорковой области при МРТ-диагностике очаговых форм ОКЭ

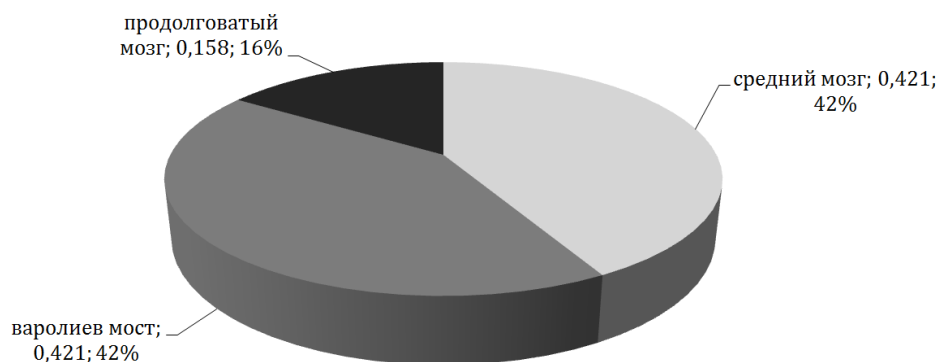


Рис. 3. Структура поражения стволовых структур при МРТ-исследовании

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение МРТ ЦНС при острых вирусных энцефалитах позволяет уточнить локализацию патологических изменений, характер и глубину поражения структур нервной системы, свидетельствовать о тяжести течения заболевания. МРТ-изменения при вирусных энцефалитах характеризуются специфическими особенностями по локализации и распространенности поражения ЦНС, что может способствовать дифференциальной диагностике этиологии энцефалитов, особенно в случаях с атипичным течением, при позднем получении диагности-

чески значимой сероконверсии, неоднозначных результатах ИФА и ПЦР тестов.

При герпетическом (некротическом) энцефалите (ГЭ), вызванном вирусом простого герпеса МРТ-картина наиболее изучена и характеризуется выявлением гиперинтенсивных очагов в Т2-режиме в лобно-височных областях (преимущественно в области орбито-фронтальной, нижней и средней височных долей), реже изменения отмечаются в гиппокампе и парагиппокампальной извилине, миндалевидном теле, теменной и затылочных долях полушарий мозга и поясничной извилине [21]. При цитомегаловирусном (ЦМВ) энцефалите чаще наблюдается пора-

жение перивентрикулярной области. МРТ-картина при Эпштейна-Барр-вирусном энцефалите характеризуется выявлением патологических изменений в таламусе билатерально и односторонне в базальных ганглиях [9], аналогичные изменения описаны при японском энцефалите [21]. МРТ-картина при коревом энцефаломиелите характеризуется изменениями в хвостатом ядре с двух сторон, скорлупе и в стриатуме, семиовальном центре [14].

МРТ-особенности острых форм клещевого энцефалита по данным литературы имеют описательный характер, основаны на нейрорадиологических изменениях при единичных клинических случаях очаговых форм заболевания. Большинство авторов отмечает, что наиболее часто патологический сигнал при МРТ-исследовании регистрируется в области таламуса (чаще билатерально) [4–18], что соответствует описанию МРТ при другом флавивирусе – японском энцефалите и при энцефалите, вызванном вирусом Эпштейна-Барр. Реже патологические изменения описаны в других отделах подкорковых образований [4–10, 17], в области ствола мозга [9–13, 15–17, 19–22], в полушариях головного мозга [6–8, 19–23], мозжечке [4, 6, 9, 10, 16, 24], мозолистом теле [6, 15, 20, 21, 25], спинном мозге [7, 8, 13, 15, 16, 23, 27–35], другие локализации поражения ЦНС отмечены в единичных случаях [6, 7].

Проведенное исследование по выявлению патологических изменений МРТ картины ОКЭ на достаточно большой группе пациентов с редко встречающимися очаговыми формами заболевания (n = 38) позволило определить ряд специфических нейровизуализационных изменений, частотные характеристики и варианты сочетанного поражения структур ЦНС. Определено, что доминирующими локализациями патологического процесса при тяжелых очаговых формах ОКЭ являются полушария головного мозга – 40,4 % (преимущественно лобные (37,0 %) и теменные (34,8 %) доли с поражением белого вещества в 66,7 % случаев) и подкорковые структуры – 36,8 % (до 50,0 % зрительные бугры и 47,6 % базальные ганглии). Реже изменения были

отмечены в стволе мозга – 16,7 % (в 42,1 % случаев в области среднего мозга и варолиева моста), в единичных случаях – в мозжечке и спинном мозге. Для МРТ-картины очаговых форм ОКЭ характерен двусторонний характер поражения при всех локализациях процесса и комбинированное поражение нескольких областей ЦНС – 65,8 % случаев, с наиболее частым вовлечением в патологический процесс двух уровней ЦНС (44,8 % случаев, чаще комбинация поражения подкорковых структур и головного мозга или ствола мозга), что было ассоциировано с тяжестью клинической картины заболевания. Проведенное исследование показало, что МРТ-картина очаговых форм ОКЭ характеризуется полиочаговым характером поражения ЦНС, что соответствует патоморфологической картине заболевания.

Выявленные изменения дополняют нейрорадиологическую характеристику ОКЭ, представленную в литературных источниках [36, 37], и свидетельствуют о панэнцефалитическом поражении головного мозга, характерного для этого варианта острого вирусного энцефалита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ-исследование головного и/или спинного мозга в остром периоде клещевого энцефалита позволяет в ранние сроки заболевания (в т. ч. до получения результатов серологического тестирования) провести дифференциальную диагностику с другими острыми вирусными энцефалитами, оценить степень выраженности и распространенности воспалительных изменений в структурах ЦНС. Выделенные в результате исследования особенности патологических изменений при МРТ у пациентов с ОКЭ будут способствовать не только решению вопроса этиологии энцефалита, но и оценке прогноза неблагоприятного течения заболевания с формированием очаговых форм, сопровождающихся выраженным неврологическим дефицитом, высоким риском развития летального исхода, позволят более своевременно назначать адекватную патогенетическую и симптоматическую терапию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Андаев Е.И., Никитин А.Я., Яценко Е.В. с соавт. Тенденция развития эпидемического процесса клещевого вирусного энцефалита в Российской Федерации, лабораторная диагностика, профилактика и прогноз на 2021 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2021;1:6–16. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-1-6-16>.
2. URL: <http://www.rosпотреbnadzor.ru> (дата обращения: 22.09.2022).
3. URL: <http://www.66/rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 22.09.2022).
4. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: a prospective study of 656 patients. *Brain*. 1999;122(Pt11):2067–2078. <https://doi.org/10.1093/brain/122.11.2067>.
5. Alkadhi H., Kollias S.S. MRI in tick-borne encephalitis. *Neuroradiology*. 2000;42(10):753–755. <https://doi.org/10.1007/s002340000396>.
6. von Stülpnagel C., Winkler P., Koch J. et al. MRI-imaging and clinical findings of eleven children with tick-borne encephalitis and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(1):45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.10.008>.
7. Horger M., Beck R., Fenchel M. et al. Imaging Findings in Tick-Borne Encephalitis With Differential Diagnostic Considerations. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(2):420–427. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.7911>.
8. Lenhard Th., Ott D., Jakob N.J. et al. Predictors, neuroimaging characteristics and long-term outcome of severe european tick-borne encephalitis: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154143>.

9. Ludlow M., Kortekaas J., Herden Ch. et al. Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2016;131(2):159–184. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1511-3>.
10. Růžek D., Dobler G., Niller H.H. May early intervention with high dose intravenous immunoglobulin pose a potentially successful treatment for severe cases of tick-borne encephalitis? *BMC Infect Dis.* 2013;13:306 <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-306>.
11. Bender A., Schulte-Altedorneburg G., Walther E.U., Pfister H-W. Severe tick borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(1):135–137. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004/040469>.
12. Valdueza J.M., Weber J.R., Harms L., Bock A. Severe tick borne encephalomyelitis after tick bite and passive immunisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(5):593–594. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.5.593>.
13. Ponfick M., Hacker S., Gdynia H-J. et al. Meningoencephaloradiculomyelitis after tick-borne encephalitis virus infection: a case series. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):776–782. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03651.x>.
14. Вирусные энцефалиты у детей: проблемы вопроса / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, М.В. Иванова [и др.] // Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль, 2006. 51 с.
15. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П. с соавт. Нейроинфекции у детей. *Детские инфекции.* 2014;1:8–18.
16. Ferrari S., Toniolo A., Monaco S. et al. Viral Encephalitis: Etiology, Clinical Features, Diagnosis and Management. *Open Infect Dis J.* 2009;3(1):1–12. <https://doi.org/10.2174/1874279300903010001>.
17. Lorenzl S., Pfister H.W., Padovan C., Yousry T. MRI abnormalities in tick-borne encephalitis. *Lancet.* 1996;347(9002):698–699. [https://doi.org/10.106/S0140-6736\(96\)91256-8](https://doi.org/10.106/S0140-6736(96)91256-8).
18. Granger D.M., Lopansri B.K., Butcher D. et al. Tick-borne encephalitis among U.S. travelers to Europe and Asia – 2000–2009. *JAMA.* 2010;303(21):2132–2135.
19. Herzig R., Patt C.M., Prokes T. An uncommon severe clinical course of European tick-borne encephalitis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2002;146(2):63–67. <https://doi.org/10.5507/bp.2002.013>.
20. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Диагностика, лечение и профилактика клещевых инфекций у детей. *Практическая медицина.* 2008;7(31):31–37.
21. Pfister H.W., Lorenzl S., Yousry T. Neuroradiographic manifestations of encephalitis. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1393–1394. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711063371916>.
22. Jones N., Spierl W., Koch J. et al. Tick-borne encephalitis in a 17-day-old newborn resulting in severe neurologic impairment. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(2):185–186. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000253056.34894.5f>.
23. Iff T., Meier R., Olah E. et al. Tick-borne meningo-encephalitis in a 6-week-old infant. *Eur J Pediatr.* 2005;164(12):787–788. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1753-5>.
24. Васильев В.С., Пронько Н.В., Кононов В.Н. Клинико-эпидемиологические и анатомические особенности случая крайне тяжелого течения клещевого энцефалита у ребенка. *Журнал Гродневского государственного медицинского университета.* 2007;4:164–165.
25. Vollmann H., Hagemann G., Mentzel H.J. et al. Isolated reversible splenic lesion in tick-borne encephalitis: a case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(5):430–433. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.01.010>.
26. Veje M., Studahl M., Norberg P. et al. Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in urine. *J Clin Microbiol.* 2014;52(11):4111–4112 <https://doi.org/10.1128/JCM.02428-14>.
27. S.Marjelund, A.Jaaskelainen, T.Tikkakoski, S.Tuisku, O.Vapalahti Gadolinium enhancement of cauda equina: a new MR imaging finding in the radiculitic form of tick-borne encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(5):995–997.
28. Beer S., Brune N., Kesselring J. Detection of anterior horn lesions by MRI in central European tick-borne encephalomyelitis. *J Neurol.* 1999;246(12):1169–1171. <https://doi.org/10.1007/s004150050537>.
29. Herpe B., Schuffenecker I., Pillot J. et al. Tickborne encephalitis, southwestern France. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(7):1114–1116. <https://doi.org/10.3201/eid1307.070041>.
30. Enzinger C., Melisch B., Reischl A. et al. Polyradiculitis as a predominant symptom of tick-borne encephalitis virus infection. *Arch Neurol.* 2009;66(7):904–905. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.117>.
31. Сабитов А.У., Илларионова И.В., Бацкалевич Н.А. Дифференциальная диагностика полиомиелита и редкой очаговой формы клещевого энцефалита (клинический случай). *Уральский медицинский журнал.* 2015;4(127):33–35.
32. Stich O., M. Reinhard M., Rauer S. MRI scans of cervical cord provide evidence of anterior horn lesion in a patient with tick-borne encephalomyeloradiculitis. *Eur J Neurol.* 2007;14(6):e5–e6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01774.x>.
33. Cruciatti B., Beltrame A., Ruscio M. et al. Neurological manifestation of tick-borne encephalitis in North-Eastern Italy. *Neurol Sci.* 2006;27(2):122–124 <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0612-0>.
34. Pfefferkorn T., Feddersen B., Schulte-Altedorneburg G. et al. Tick-borne encephalitis with polyradiculitis documented by MRI. *Neurology.* 2007;68(15):1232–1233. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259065.58968.10>.
35. Seliger C., Schulte-Mattler W., Bogdahn U., Uhl M. Clinical reasoning: a 49-year-old man with fever and proximal weakness of his arms. *Neurology.* 2014;82(8):e65–e69. <https://doi.org/10.1212/WNL0000000000000138>.
36. Marjelund S., Tikkakoski T., Tuisku S., Räisänen S. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis. Report of four cases and review of the literature. *Acta Radiol.* 2004;45(1):88–94. <https://doi.org/10.1080/02841850410003356>.
37. Pichler A., Sellner J., Harutyunyan G. et al. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis. *J Neurol Sci.* 2017;375:266–269. <https://doi.org/10.1061/j.jns.2017.02.003>.

Сведения об авторах:

А. Б. Галунова – врач-невролог;
Л. И. Волкова – доктор медицинских наук, профессор.

Information about the author

A. B. Galunova – Neurologist;
L. I. Volkova – Doctor of Science (Medicine),
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 получило одобрение локального этического комитета СОКБ № 1.
Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sverdlnsk regional clinical hospital No. 1.

Информированное согласие подписали все пациенты.
Informed consent was signed by all patients.

Статья поступила в редакцию 04.04.2022; одобрена после рецензирования 17.08.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 04.04.2022; approved after reviewing 17.08.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 34-43.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 6. P. 34-43.

Научная статья
УДК 616.99:595.421:616.072
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-34-43.

ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ОСТРОГО ВЕСТИБУЛЯРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, ПОСТУПИВШИХ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ИНСУЛЬТ

Анна Александровна Монак¹, Алексей Александрович Кулеш²,
Юлия Владимировна Каракулова³

¹ Городская клиническая больница № 4, Пермь, Россия

^{2,3} Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

1 monak1993a@gmail.com

2 aleksey.kulesh@gmail.com

3 julia.karakulova@mail.ru

Аннотация

Введение. Анализ семиотики и этиологической структуры центрального острого вестибулярного синдрома (ц-ОБС) у пациентов, поступивших в неврологическое отделение с подозрением на инсульт, важен для разработки алгоритмов дифференциальной диагностики для своевременного выявления кандидатов на реперфузионную терапию и раннюю вторичную профилактику. **Цель исследования** – изучить клинические характеристики и определить этиологическую структуру ц-ОБС у пациентов, поступающих в неврологическое отделение с подозрением на инсульт. **Материалы и методы.** Обследованы 59 пациентов, в экстренном порядке поступивших в неврологическое отделение с подозрением на инсульт. Проводилась подробная оценка отоневрологического статуса (шкалы NIHSS и eNIHSS, алгоритмы STANDING и HINTS+), поиск причины инсульта и нейровизуализация (МРТ DWI). **Результаты.** У 34 пациентов из 59 установлен ц-ОБС. Спонтанный нистагм наблюдался у 70 % пациентов, взор-индуцированный нистагм – у 94 %, односторонний положительный импульсный тест поворота головы – у 18 %, острое снижение слуха – у 21 %, невыраженная мозжечковая дисфункция – у 56 %. У трети пациентов визуализированы очаги поражения головного мозга – инфаркты в бассейнах мозжечковых артерий (n = 9) и два церебеллярных кровоизлияния. У семи пациентов из данной подгруппы установлена возможная вестибулярная мигрень. У двух пациентов в итоге диагностирована возможная болезнь Меньера. Этиология ц-ОБС осталась неизвестной у 12 пациентов. **Обсуждение.** Данное исследование показало, что принципиальное суждение о характере ОБС в соответствии с алгоритмами STANDING и HINTS+ при первичном и повторном осмотре не отличалось, что подтверждает эффективность использования данных диагностических инструментов в экстренных условиях. **Заключение.** У каждого третьего пациента с ц-ОБС, поступившего с подозрением на инсульт в неврологическое отделение, определяется очаг поражения головного мозга по данным нейровизуализации; у четверти пациентов в конечном итоге диагностируется возможная вестибулярная мигрень и болезнь Меньера; у остальных пациентов этиология головокружения остается неизвестной.

Ключевые слова: головокружение, острый вестибулярный синдром, инсульт, этиология

Для цитирования: Монак А.А., Кулеш А.А., Каракулова Ю.В. Особенности центрального острого вестибулярного синдрома у пациентов, поступивших в неврологическое отделение с подозрением на инсульт. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 34-43. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-34-43>.

@ Монак А.А., Кулеш А.А., Каракулова Ю.В.
@ Monak A.A., Kulesh A.A., Karakulova Ju.V.

PECULIARITIES OF CENTRAL ACUTE VESTIBULAR SYNDROME IN PATIENTS ADMITTED TO THE NEUROLOGICAL DEPARTMENT WITH SUSPECTED STROKE

Anna A. Monak¹, Aleksey A. Kulesh², Julija V. Karakulova³¹ City Clinical Hospital № 4, Perm, Russia^{2,3} E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia¹ monak1993a@gmail.com² aleksey.kulesh@gmail.com³ julia.karakulova@mail.ru**Abstract**

Introduction. Analysis of the semiotics and etiological structure of central acute vestibular syndrome (c-AVS) in patients admitted to the neurological department with suspected stroke is important for the development of differential diagnostic algorithms for the timely identification of candidates for reperfusion therapy and early secondary prevention. **The aim of the study** was to study the clinical characteristics and determine the etiological structure of the c-AVS in patients admitted to the neurological department with suspected stroke. **Materials and methods** We examined 59 patients who were urgently admitted to the neurological department with suspected stroke. A detailed assessment of the otoneurological status (NIHSS and eNIHSS scales, STANDING and HINTS+ algorithms), search for the cause of stroke, and neuroimaging (DWI MRI) were performed. **Results** Thirty-four out of 59 patients had c-AVS. Spontaneous nystagmus was observed in 70 % of patients, blast-induced nystagmus in 94 %, unilateral positive impulse test of head rotation in 18 %, acute hearing loss in 21 %, and unexpressed cerebellar dysfunction in 56 %. One third of patients had visualized foci of cerebral lesions – infarcts in cerebellar artery basins (n = 9) and 2 cerebellar hemorrhages. Possible vestibular migraine was diagnosed in seven patients of this subgroup. Two patients were eventually diagnosed with possible Meniere's disease. The etiology of ts-OVS remained unknown in 12 patients. **Discussion** This study showed that the principle judgment on the nature of AVS according to STANDING and HINTS+ algorithms did not differ at the primary and repeated examinations, which confirms the effectiveness of using these diagnostic tools in emergency conditions. **Conclusion** One in three patients with c-AVS admitted to a neurological department with suspected stroke is identified by neuroimaging; a quarter of patients are eventually diagnosed with possible vestibular migraine and Meniere's disease; in the remaining patients the etiology of dizziness remains unknown.

Keywords: vertigo, acute vestibular syndrome, stroke, etiology

For citation:

Monak A.A., Kulesh A.A., Karakulova Ju.V. Peculiarities of central acute vestibular syndrome in patients admitted to the neurological department with suspected stroke. Ural medical journal. 2022;21(6): 34-43. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-34-43>.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с современными подходами вестибулярное головокружение подразделяется на центральное (поражение вестибулярных ядер ствола и/или вестибулярных путей головного мозга) и периферическое (поражение вестибулярного нерва или лабиринта), а также на острое, эпизодическое или хроническое [1, 2]. Ключевым понятием в синдромологии острого головокружения является острый вестибулярный синдром (ОВС), под которым понимается внезапно развившееся головокружение длительностью более 24 часов, сопровождающееся тошнотой, рвотой, нистагмом и неустойчивостью при ходьбе. В этиопатогенезе ОВС доминирует вестибулярный нейронит, но у 10–25 % пациентов диагностируется вертебробазилярный инсульт – ведущая причина центрального ОВС (ц-ОВС) [3–6]. Однако при первом контакте с пациентом, который предъявляет жалобы на вестибулярное головокружение, невозможно дифференцировать острый и эпизодический вестибулярный синдром, «центральный» манифестация которого может быть связана, в частности, с

вестибулярной мигренью – заболеванием, имеющим чрезвычайно вариабельную клиническую картину [7]. Дифференциальная диагностика ц-ОВС особенно ответственна в условиях приемного отделения, когда решается вопрос о проведении внутривенного тромболизиса и далее при назначении пациенту агрессивных режимов вторичной профилактики (в частности, двойной антитромбоцитарной терапии). При этом клиническая диагностика при ОВС базируется на тщательной оценке нистагма, окулоцефалического рефлекса, стволовых функций, координации, а также слуха, что зачастую представляет трудности для врачей-неврологов, не имеющих специальной подготовки по отоневрологии, особенно в условиях экстренной помощи [6]. Мы полагаем, что анализ семиотики и этиологической структуры ц-ОВС послужит первым шагом для разработки алгоритмов дифференциальной диагностики.

Цель исследования – изучить клинические характеристики и определить этиологическую структуру центрального острого вестибулярного синдрома у пациентов, поступающих в неврологическое отделение с подозрением на инсульт.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования. Обследованы 59 пациентов, в экстренном порядке поступивших в неврологическое отделение Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «ГКБ № 4» г. Перми с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. Проводилось выборочное включение пациентов. Критерии включения: изолированный ОВС и проведение МРТ головного мозга. В исследование не включены пациенты, у которых ОВС сочетался с признаками поражения черепных нервов и/или проводниковыми расстройствами.

Методы клинической диагностики. Сбор анамнеза помимо стандартных разделов включал описание характера головокружения, наличие тошноты, рвоты, головной боли и инфекционного заболевания в ближайшие две недели. Оценивали следующие характеристики нистага: наличие спонтанного нистага, направление, наличие взор-индуцированного нистага и соответствие нистага закону Александра. При помощи замедленной видеосъемки оценивали импульсный тест поворота головы (ИТПГ) с обеих сторон. Помимо общепринятых позиций неврологического статуса определяли наличие туловищной атаксии (способность пациента сидеть на каталке/кровати без опоры на руки) и косой девиации (тест с попеременным прикрытием глаз) [6].

Количественную оценку неврологического статуса проводили при помощи шкал NIHSS и eNIHSS [8]. Синдромальный диагноз ОВС устанавливали на основании алгоритмов STANDING (спонтанный или позиционный нистагм, ИТПГ, выраженность атаксии) [9] и HINTS+ (нистагм, ИТПГ, косая де-

виация, острое снижение слуха) [10]. Данное обследование проводили дважды: при поступлении пациента в стационар (неврологом по оказанию экстренной помощи, который не проходил специального обучения по проблемам головокружения) и на следующее утро (неврологом, прошедшим соответствующее обучение). При первичной и повторной оценке выполняли видеозапись нистага, которую впоследствии дополнительно анализировали. Мобильность при выписке оценивали при помощи индекса Ривермид, а степень независимости пациентов – с использованием модифицированной шкалы Рэнкина.

Стандартное инструментальное и обследование. Пациентам проводили обследование, направленное на поиск причины острого нарушения мозгового кровообращения, включавшее дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, трансторакальную и чреспищеводную (по показаниям) эхокардиографию, транскраниальную доплерографию с пузырьковым тестом (bubble-test), электрокардиографию и холтеровское мониторирование сердечного ритма (от 24 до 72 часов).

Нейровизуализация и ангиовизуализация. При поступлении в стационар проводили компьютерную томографию (КТ) головного мозга, при наличии показаний – КТ-ангиографию и КТ-перфузию. Всем пациентам на 3–7 сутки выполняли МРТ-исследование головного мозга на магнито-резонансном томографе GE Healthcare Brivo MR355 со значением напряженности магнитного поля 1,5Т. Протокол исследования включал следующие импульсные последовательности: T2, T1, FLAIR

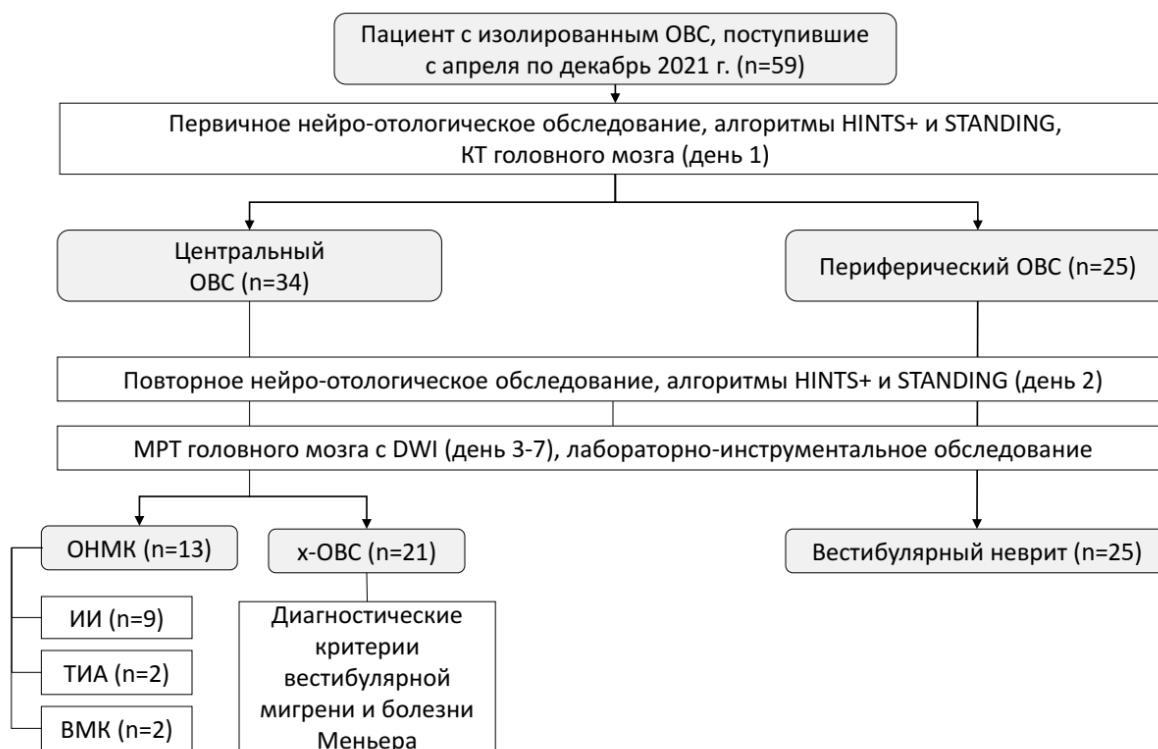


Рис. 1. Дизайн исследования

(Fluid Attenuation Inversion Recovery), градиентную последовательность T2 Star Weighted ANgiography (SWAN), диффузионно-взвешенное изображение (Diffusion-weighted imaging, DWI).

Отологический статус. Всех пациентов консультировал оториноларинголог, выполнялась тональная аудиометрия.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. На основании анализа распределения данных для всех количественных показателей (за исключением возраста пациентов оценивалось среднее значение и стандартное отклонение) рассчитывали медиану и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]), а для всех качественных данных определяли доли классов в структуре с последующим выражением в процентах (%). Сравнительный анализ двух независимых групп по качественному признаку выполняли с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-square), двух связанных выборок по качественному признаку при помощи критерия Хи-квадрат МакНемара (McNemar's Chi-Square).

Этическая экспертиза. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России (протокол № 6 от 19.05.22). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил $63,2 \pm 11,1$ года. На основании первичного обследования у 34 пациентов из 59 установлен ц-ОБС (табл. 1).

За время лечения в стационаре головокружение регрессировало у 33 пациентов (97 %) с медианным показателем 3 (2–4) дня. У 19 пациентов (57 %) регресс головокружения отмечался в первые три дня, у одного пациента головокружение сохранялось на момент выписки, у остальных

обследованных симптом регрессировал к 4–8 дню лечения. У 21 пациента (84 %) регрессировал спонтанный нистагм. Вызванный взором нистагм регрессировал у всех пациентов (табл. 2). Синдромальная и нозологическая характеристика головокружения представлена в табл. 3. Примеры МРТ и КТ у пациентов с ОБС вследствие инсульта представлены на рис. 2. Пациенты с ц-ОБС вследствие инсульта и пациенты с ОБС неустановленной этиологии (х-ОБС) различались по ряду позиций отоневрологического статуса (табл. 4).

Различий подгрупп сосудистого ц-ОБС и х-ОБС по возрасту, полу, статусу курения, наличию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, приему антитромботических препаратов, индексу массы тела и липидному спектру не выявлено. При этом в группе сосудистого ц-ОБС наблюдалась тенденция к большей частоте фибрилляции предсердий [3 (23,1 %) vs 1 (4,8 %), $p = 0,11$], больший процент проведения внутривенного тромболизиса [5 (38,5 %) vs 2 (9,5 %), $p = 0,043$], более высокие показатели систолического АД [150 [140; 165] vs 140 [130; 145], $p = 0,015$], NIHSS [2 [2; 3] vs 0 [0; 1], $p = 0,004$] и eNIHSS [4 [4; 5] vs 2 [1; 3], $p = 0,001$] при поступлении, а также шкалы Рэнкина при выписке [2 [1; 4] vs 1 [0; 1], $p = 0,036$]. В сравнении с пациентами с ц-ОБС вследствие инсульта пациенты с х-ОБС отличались более редкой частотой горизонтально-ротаторного нистагма (46,1 % vs 14,2 %) при тенденции к большей встречаемости чисто горизонтального нистагма (7,6 % vs 38 %), отсутствием вертикального нистагма ($p = 0,021$), меньшей представленностью адиадохоксизма (76,9 % vs 33,3 %) и дисметрии в пяточно-коленной пробе (76,9 % vs 33,3 %) при наличии тенденции к меньшей атаксии в позе Ромберга ($p = 0,052$; $p = 0,056$).

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с ц-ОБС

Показатель	Значение	
	абс.	%
Женщин	11	32,3
Индекс массы тела > 25 кг/м ²	24	70,5
Артериальная гипертензия	30	88,2
Ишемическая болезнь сердца	8	23,5
Сахарный диабет	3	8,8
Курение	4	11,7
Фибрилляция предсердий	4	11,7
АД систолическое при поступлении > 140 мм рт.ст.	25	73,5
Прием антигипертензивных препаратов	15	44,1
Прием антитромботических препаратов	9	26,4
Общий холестерин > 5,2 ммоль/л	19	55,8
ЛПНП > 1,8 ммоль/л	31	91
NIHSS при поступлении 0–5 баллов	34	100
Внутривенный тромболизис	7	20,5
Шкала Рэнкина при выписке 0–2 балла	26	76,4

Таблица 2

Жалобы и неврологический статус при поступлении и повторном осмотре

Симптомы / признаки	Первичный осмотр		Повторный осмотр		P-value (McNemar's Chi-Square)
	абс.	%	абс.	%	
Жалобы и анамнез					
Острое развитие головокружения	34	100	34	100	> 0,05
Ощущение вращения	31	91	31	91	> 0,05
Ощущение падения	4	11,7	4	11,7	> 0,05
Ощущение раскачивания	2	5,8	2	5,8	> 0,05
Ощущение неустойчивости	15	44,1	15	44,1	> 0,05
Тошнота	29	85,3	29	85,3	> 0,05
Рвота	26	76,4	26	76,4	> 0,05
Инфекционные заболевания в ближайшие две недели	0	0	0	0	> 0,05
Неврологический статус					
Спонтанный нистагм	24	70,5	18	52,9	= 0,036
горизонтальный	10	29,4	9	26,4	> 0,05
горизонтально-ротаторный	13	38,2	9	26,4	= 0,017
вертикальный	3	8,8	3	8,8	> 0,05
Взор-индуцированный нистагм	32	94	27	79,4	> 0,05
однонаправленный	17	50	12	35,2	> 0,05
разнонаправленный	15	44,1	15	44,1	> 0,05
Закон Александра	13	38,2	7	20,5	= 0,021
Косая девиация	0	0	0	0	> 0,05
Положительный ИТПГ с одной стороны	6	17,6	5	14,7	> 0,05
Положительный ИТПГ с обеих сторон	2	5,9	2	5,9	> 0,05
Острое снижение слуха	7	20,5	3	8,8	> 0,05
Туловищная атаксия	12	35,2	2	5,9	= 0,010
Дисметрия в пальце-носовой пробе	19	55,8	18	52,9	> 0,05
Дисметрия в пяточно-коленной пробе	19	55,8	17	50	> 0,05
Адиадохокинез	14	41,1	17	50	> 0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что пациенты с ц-ОВС характеризуются преимущественно пожилым возрастом, преобладанием мужчин, наличием неблагоприятного сердечно-сосудистого и метаболического профиля в виде повышения массы тела, дислипидемии и артериальной гипертензии (у большинства обследованных), ишемической болезни сердца (у четверти пациентов), фибрилляции предсердий и сахарного диабета 2 типа (у каждого десятого больного). У 75 % включенных в исследование пациентов наблюдалось повышенное АД при поступлении в стационар, однако антигипертензивные препараты до госпитализации принимали меньше половины пациентов. У всех обследованных выраженность неврологического дефицита при поступлении ограничивалась 5 баллами по шкале NIHSS, что соответствует малому неврологическому дефициту. При этом каждому пятому пациенту проведен внутривенный тромболизис. У 75 % пациентов по итогу первого этапа лечения в неврологическом отделении достигнут благоприятный функциональный исход.

Известно, что более 60 % пациентов описывают сразу несколько типов головокружения, а половина респондентов при повторном опросе через 6 минут по-другому излагают свои ощущения [3, 11]. Однако в проведенном исследовании значимых различий в оценке жалоб и анамнеза при первичном и экспертном осмотре не выявлено, что, на наш взгляд, обусловлено относительной стереотипностью интенсивного острого головокружения в сравнении с полиморфностью ощущений при эпизодическом вестибулярном синдроме. У девяти из 10 пациентов головокружение оценивалось как вращательное, у каждого десятого имело место ощущение падения; неустойчивость испытывали почти половина обследованных. Тошнота и рвота сопутствовали головокружения в большинстве случаев.

Частота выявления спонтанного нистагма снизилась с 70 % при первичном осмотре до 53 % при повторной оценке, при этом уменьшилась также встречаемость горизонтально-ротаторного нистагма. Примечательно, что спонтанный вертикальный нистагм, который имел место у каждого десятого обследованного, остался неизменным

Синдромальная и нозологическая характеристика головокружения

Характеристика	Количество	
	абс.	%
Результат NIHSS при поступлении		
NIHSS 0	16	47
NIHSS 1–3	15	44
NIHSS 4–5	3	9
Результат eNIHSS при поступлении		
eNIHSS 0	0	0
eNIHSS 1–3	19	56
eNIHSS 4–6	15	44
Данные МРТ		
Очаг инфаркта	9	27
задняя нижняя мозжечковая артерия	3	9
верхняя мозжечковая артерия	3	9
передняя нижняя мозжечковая артерия	3	9
Внутримозговое кровоизлияние в мозжечок	2	6
ЛОП-статус		
Острая сенсоневральная тугоухость	3	8,8
Нозологическая характеристика		
Ишемический инсульт	9	27
кардиоэмболический инсульт	2	6
атеротромботический инсульт	3	9
лакунарный инсульт	1	3
Неизвестной этиологии	2	6
Диссекция	1	3
Геморрагический инсульт	2	6
ТИА	2	6
Острый вестибулярный синдром иного генеза:	21	62
Возможная вестибулярная мигрень	7	21
Возможная болезнь Меньера	2	6
Причина неизвестна	12	35

при динамическом наблюдении. Взор-индуцированный нистагм отмечался у 94 % пациентов при первичном осмотре, что в основном и определило постановку синдромального диагноза ц-ОБС. Примерно в равной степени центральный нистагм имел однонаправленный и разнонаправленный характер. Известно, что взор-индуцированный нистагм – важный признак центральной вестибулярной дисфункции вследствие поражения ствола или мозжечка, в частности, таких структур, как пирамиды, втулочка, миндалина, а также часть двубрюшной и нижней полулуной долек мозжечка [12]. Важно, что у пяти пациентов взор-индуцированный нистагм исчез ко второму осмотру. В целом изменчивость характеристики нистагма, включая ключевые для постановки диагноза параметры, обосновывает необходимость его видеофиксации.

Несмотря на то что у всех пациентов диагностирован ц-ОБС, нистагм подчинялся закону Александра в 38 % случаев при первичном и у каждого пятого пациента при повторном осмотре. Как известно, данный феномен, который заключается в увеличении интенсивности (амплитуды и частоты) нистагма при взгляде в сторону его быстрого компонента,

является типичным признаком периферической вестибулярной дисфункции [13]. Однако не исключено, что наличие закона Александра при полном подавлении спонтанного нистагма вследствие фиксации взгляда могло имитировать односторонний взор-индуцированный нистагм и служить причиной некорректной диагностики ц-ОБС [14].

Косая девиация, которая представляет собой расхождение глаз по вертикали вследствие нарушения отолито-окулярного рефлекса и является признаком поражения ствола мозга [15], не зафиксирована ни у одного пациента. Следует отметить, что в исследовании J.C. Kattah и соавт. (2009) косая девиация наблюдалась у четверти пациентов с ц-ОБС, однако ее оценка, включая выполнение фундоскопии в сомнительных случаях, проводилась нейроофтальмологом [15], что, на наш взгляд, неприменимо в сложившейся отечественной традиции экстренной неврологии.

Примечательно, что в обследованной подгруппе пациентов с ц-ОБС односторонний положительный ИТПГ наблюдался в 15 % случаев, у двух пациентов отмечено нарушение окулоцефалического рефлекса с обеих сторон. Известно, что поврежде-

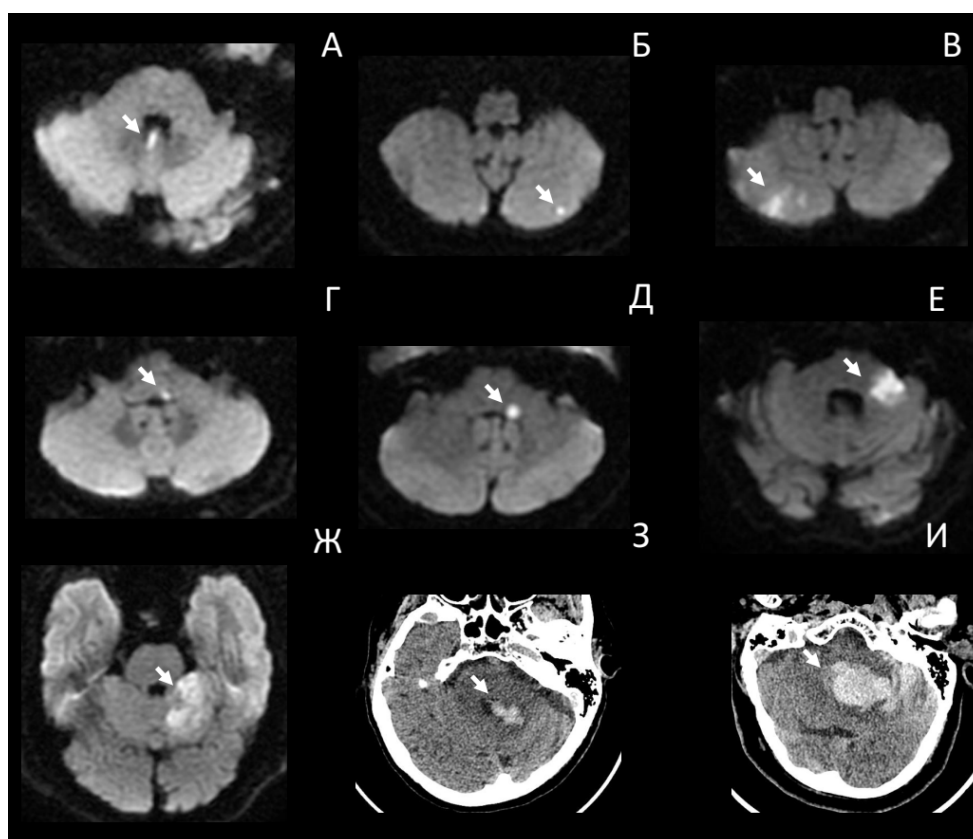


Рис. 2. Примеры очагов поражения головного мозга у пациентов с ц-ОБС: А, Б, В – инфаркты в бассейне задней нижней мозжечковой артерии (МРТ DWI); Г, Д, Е – инфаркты в бассейне передней нижней мозжечковой артерии (МРТ DWI); Ж – инфаркт в бассейне верхней мозжечковой артерии (МРТ DWI); З, И – мозжечковые кровоизлияния (КТ)

Таблица 4

Сравнение отоневрологического статуса пациентов с ц-ОБС вследствие инсульта и х-ОБС

Показатели	ц-ОБС вследствие инсульта, n = 13		х-ОБС, n = 21		P-value (Pearson Chi-square)
	абс.	%	абс.	%	
Тошнота	11	84,6	19	90,5	> 0,05
Рвота	11	84,6	15	71,4	> 0,05
Неустойчивость	8	61,5	7	33,3	> 0,05
Спонтанный нистагм	8	61,5	10	47,6	> 0,05
Горизонтальный нистагм	1	7,6	8	38	= 0,051
Горизонтально-ротаторный нистагм	6	46,1	3	14,2	= 0,041
Вертикальный нистагм	3	23	0	0	= 0,021
Взор-индуцированный нистагм	10	76,9	17	81,0	> 0,05
Однонаправленный нистагм	3	23,1	9	42,8	> 0,05
Разнонаправленный нистагм	7	53,8	7	33,3	> 0,05
Закон Александра	2	15,4	5	23,8	> 0,05
Косая девиация	0	0	0	0	> 0,05
Положительный ИТПГ с одной стороны	2	15,4	3	14,2	> 0,05
Острое снижение слуха	0	0	3	14,2	> 0,05
Туловищная атаксия	5	38,5	7	33,3	> 0,05
Атаксия в позе Ромберга (глаза открыты)	10	76,9	9	42,9	= 0,052
Атаксия в позе Ромберга (глаза закрыты)	11	84,6	11	52,4	= 0,056
Дисметрия в пальце-носовой пробе	4	30,1	6	28,6	> 0,05
Дисметрия в пяточно-коленной пробе	10	76,9	7	33,3	= 0,014
Адиadoхокинез	10	76,9	7	33,3	= 0,014

ние центральных путей вестибулоокулярного рефлекса может наблюдаться при поражении зоны входа вестибулярного нерва в ствол головного мозга или при инфаркте лабиринта. Положительный тест при инсульте нередко сопровождается нарушением слуха, что указывает на окклюзию передней нижней мозжечковой артерии [6, 16], однако такая ситуация имела место только у одного пациента (очаг инфаркта не визуализирован). У двух из пяти пациентов с односторонним положительным ИТПГ выявлен очаг инфаркта (рис. 2).

Следует отметить, что диагностическая значимость ИТПГ зависит от опыта врача и может снижаться при наличии выраженного спонтанного нистагма. Показано, что при выполнении ИТПГ ординаторами-неврологами для диагностики вестибулярного нейронита в приемном отделении его чувствительность составляет 88 %, а специфичность – 64 % [17]. Острое одностороннее снижение слуха, подтвержденное отоларингологом, наблюдалось у трех пациентов, ни у одного из них очаг инфаркта мозга не визуализирован. В данной ситуации не исключается инфаркт лабиринта, верификация которого возможна при дополнительном МРТ-исследовании с оценкой проходимости артерии улитки и отсроченным (через 4 часа) контрастированием [18, 19].

В неврологическом статусе пациентов не наблюдалось двигательных и сенсорных расстройств, а также признаков дисфункции черепных нервов (за исключением VIII), при этом у половины обследованных имела место динамическая атаксия. Туловищная атаксия, важный признак ц-ОБС, наблюдалась у трети пациентов при поступлении и у 6 % больных при повторном осмотре. Динамика данного показателя может быть обусловлена как регрессом симптомов (в том числе на фоне проведения внутривенного тромболизиса), так и завышенной первичной оценкой, связанной с тем, что в силу общего состояния пациента (интенсивное головокружение, рвота) его не всегда возможно посадить.

Важно, что принципиальное суждение о характере ОБС в соответствии с алгоритмами STANDING и HINTS+ при первичном и повторном осмотре не отличалось, что подтверждает эффективность использования данных диагностических инструментов в экстренных условиях даже врачами-неврологами, не имеющими специальной подготовки по вопросам головокружения [9, 10].

У большинства включенных в исследование пациентов наблюдался регресс головокружения в течение первых трех дней. Спонтанный нистагм регрессировал за время лечения у 84 % пациентов, взор-вызванный нистагм – у всех. Примечательно, что в исследовании Kim M.B. и соавт. у 74 % пациентов с изолированным головокружением вследствие вертебробазилярного инсульта отмечалось усиление головокружения или отсроченное появление очагового неврологического дефицита в течение госпитализации [20].

У 47 % пациентов имел место нулевой результат NIHSS при поступлении, у 44 % обследованных результат шкалы соответствовал малому инсульту (0–3

балла), у 9 % пациентов – инсульту средней степени тяжести (4–5 балла). Таким образом, 9 из 10 пациентов в соответствии с результатами исследования POINT [21] и рекомендациями ESO 2021 г. [22] являются кандидатами на терапию АСК и клопидогрелем, тогда как каждому десятому пациенту может быть назначена двойная антитромбоцитарная терапия АСК и тикагрелором [23]. Также данная характеристика выраженности неврологического дефицита свидетельствует о том, что пациенты с ОБС в большинстве случаев не рассматриваются в качестве кандидатов на реперфузионную терапию. В соответствии с рекомендациями ESO, внутривенный тромболизис при малом инсульте целесообразен только в ситуации его инвалидизирующего характера, который определяется, в частности, неспособностью пациента к передвижению [24]. Поэтому наличие выраженной туловищной атаксии, на наш взгляд, должно указывать на инвалидизирующий характер инсульта и служить аргументами для проведения тромболизиса.

У трети пациентов с ц-ОБС при проведении МРТ визуализирован острый инфаркт, который с одинаковой частотой располагался в бассейнах задней и передней нижней мозжечковой артерии, а также верхней мозжечковой артерии. У двух пациентов имело место церебеллярное кровоизлияние (рис. 1). В исследовании Kim M.B. и соавт. у 78 % пациентов наблюдался инфаркт мозжечка, у 17 % обследованных – поражение продолговатого мозга и у 1,4 % пациентов – инфаркт моста [20]. В недавнем исследовании 46 пациентов с инсультом и ОБС в 30 % случаев выявлен инфаркт в бассейне задней нижней мозжечковой артерии, по 7 % – в зоне передней нижней/верхней мозжечковой или задней мозговой артерии, у 7 % – в бассейне перфорантов базиллярной артерии; также у 7 % обследованных наблюдалось внутримозговое кровоизлияние, что близко к результатам нашей работы [25].

С точки зрения причины мозговой катастрофы выявлены как ведущие патогенетические механизмы, так и диссекция у одного пациента. У двух пациентов диагностирована ТИА, что на первый взгляд противоречит определению ОБС. Однако в настоящем исследовании ОБС устанавливался на основании наличия у пациента головокружения на момент первого контакта с врачом.

Для пациентов с ц-ОБС, у которых не был диагностирован инсульт, характерно преобладание горизонтального спонтанного нистагма, тогда как для пациентов с сосудистым ц-ОБС – горизонтально-ротаторного. При этом ни у одного пациента с несосудистым ц-ОБС не зафиксирован вертикальный нистагм, который имел место у четверти пациентов с инсультом. Также значительно реже в группе несосудистого ц-ОБС отмечался адиадохизм и дисметрия в пяточно-коленной пробе. В исследовании С.М. Kim с соавт. взор-индуцированный меняющий направление нистагм наблюдался у 48 % пациентов с вертебробазилярным инсультом [20], тогда как в работе B. Nham (2021) у пациентов с данным типом инсульта горизонтальный, вертикальный, торсионный спонтанный нистагм выявлен в 69 %, 25 %, 6 % и 37 % случаев соответственно [25]. При тщательном сборе анамнеза у семи паци-

ентов из группы несосудистого ц-ОБС установлена возможная вестибулярная мигрень, у двух пациентов – возможная болезнь Меньера. В итоге этиология ц-ОБС осталась неизвестной у 12 пациентов. Мы можем предположить два объяснения этого феномена. Во-первых, у данных пациентов также могла иметь место вестибулярная мигрень или болезнь Меньера, однако сбор анамнеза и/или особенности течения заболеваний не позволили верифицировать их в соответствии с диагностическими критериями. Во-вторых, у пациентов с ц-ОБС неизвестной этиологии мог быть инсульт, однако стандартная методика выполнения МРТ (DWI с толщиной среза 5 мм) не позволила визуализировать мелкие очаги. При проведении дальнейших исследований целесообразно применять тонкосрезовую последовательность DWI (2 мм). Также гиподиагностика инфаркта мозга могла быть обусловлена достаточно широким временным интервалом для проведения нейровизуализации – 3–7-й день. В последующих исследованиях целесообразно ограничить данный промежуток до 3–5 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что пациенты с ц-ОБС, в экстренном порядке поступившие

с подозрением на инсульт в неврологическое отделение, преимущественно характеризуются высоким сердечно-сосудистым риском и, несмотря на малый неврологический дефицит, в каждом пятом случае рассматриваются в качестве кандидатов на проведение внутривенного тромболитика. В течение первых суток заболевания субъективные характеристики головокружения неизменны, однако существенно меняется частота и особенности нистагма, что обосновывает необходимость его видеофиксации. Подтверждена высокая эффективность диагностических алгоритмов STANDING и HINTS+ в условиях реальной неврологической практики. У двоих из трех обследованных с ц-ОБС очагов инфаркта или кровоизлияния не выявлено, данные пациенты отличаются от пациентов с сосудистым ц-ОБС преобладанием горизонтального спонтанного нистагма, отсутствием вертикального нистагма и более редкой частотой координатных нарушений. Почти у половины из этих пациентов имеется возможная вестибулярная мигрень (чаще) или возможная болезнь Меньера (реже). В остальных случаях (треть пациентов с ц-ОБС) требуется дополнительная нейровизуализация (МРТ с тонкосрезовым DWI), углубленное отоневрологическое обследование и динамическое наблюдение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки : уч. пособие. 3-е изд., доп. М.: МИА, 2019. 208 с.
2. Newman-Toker D.E., Edlow J.A. TiTrATE: A Novel, Evidence-Based Approach to Diagnosing Acute Dizziness and Vertigo. *Neurol Clin.* 2015;33(3):577–viii. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.011>.
3. Edlow J.A., Gurley K.L., Newman-Toker D.E. A New Diagnostic Approach to the Adult Patient with Acute Dizziness. *J Emerg Med.* 2018;54(4):469–483. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.12.024>.
4. Saber Tehrani A.S., Kattah J.C., Kerber K.A. et al. Diagnosing Stroke in Acute Dizziness and Vertigo: Pitfalls and Pearls. *Stroke.* 2018;49(3):788–795. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016979>.
5. Парфенов В.А. Вестибулярный нейронит. Медицинский Совет. 2021;(2):31–36.
6. Кулеш А.А., Демин Д.А., Гусева А.Л., Виноградов О.И., Парфенов В.А. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. Российский неврологический журнал. 2021;26(4):50–59.
7. Lempert T., von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin.* 2019;37(4):695–706. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.003>.
8. Olivato S., Nizzoli S., Cavazzuti M. et al. e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(12):2953–2957. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.011>.
9. Vanni S., Pecci R., Edlow J.A. et al. Differential Diagnosis of Vertigo in the Emergency Department: A Prospective Validation Study of the STANDING Algorithm. *Front Neurol.* 2017;8:590. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00590>.
10. Newman-Toker D.E., Kerber K.A., Hsieh Y.H. et al. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Acad Emerg Med.* 2013;20(10):986–996. <https://doi.org/10.1111/acem.12223>.
11. Newman-Toker D.E., Cannon L.M., Stofferahn M.E. et al. Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: a cross-sectional study conducted in an acute care setting. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(11):1329–1340. <https://doi.org/10.4065/82.11.1329>.
12. Choi K.D., Kim J.S. Vascular vertigo: updates. *J Neurol.* 2019;266(8):1835–1843. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9040-3>.
13. Jeffcoat B., Shelukhin A., Fong A. et al. Alexander's Law revisited. *J Neurophysiol.* 2008;100(1):154–159. <https://doi.org/10.1152/jn.00055.2008>.
14. Strupp M., Magnusson M. Acute Unilateral Vestibulopathy. *Neurol Clin.* 2015;33(3):669–685. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.012>.
15. Kattah J.C., Talkad A.V., Wang D.Z. et al. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke.* 2009;40(11):3504–3510. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.551234>.
16. Newman-Toker D.E., Curthoys I.S., Halmagyi G.M. Diagnosing Stroke in Acute Vertigo: The HINTS Family of Eye Movement Tests and the Future of the "Eye ECG". *Semin Neurol.* 2015;35(5):506–521. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564298>.
17. Machner B., Erber K., Choi J.H. et al. Usability of the head impulse test in routine clinical practice in the emergency department to differentiate vestibular neuritis from stroke. *Eur J Neurol.* 2021;28(5):1737–1744. <https://doi.org/10.1111/ene.14707>.
18. Liqun Z., Park K.H., Kim H.J. et al. Acute Unilateral Audiovestibulopathy due to Embolic Labyrinthine Infarction. *Front Neurol.* 2018;9:311. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00311>.
19. Nam H.W., Yoo D., Lee S.U. et al. Pearls & Oysters: Labyrinthine Infarction Mimicking Vestibular Neuritis. *Neurology.* 2021;97(16):787–790. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012297>.
20. Kim M.B., Boo S.H., Ban J.H. Nystagmus-based approach to vertebrobasilar stroke presenting as vertigo without initial neurologic signs. *Eur Neurol.* 2013;70(5–6):322–328. <https://doi.org/10.1159/000353285>.
21. Johnston S.C., Easton J.D., Farrant M. et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379(3):215–225. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800410>.

22. Dawson J., Merwick Á., Webb A. et al. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. *Eur Stroke J* 2021;6(2):CLXXXVII-CXCI. <https://doi.org/10.1177/23969873211000877>.
23. Johnston S.C., Amarenco P., Denison H. et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3):207–217. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916870>.
24. Berge E., Whiteley W., Audebert H. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I-LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>.
25. Nham B., Reid N., Bein K. et al. Capturing vertigo in the emergency room: three tools to double the rate of diagnosis. *J Neurol*. 2022;269(1):294–306. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10627-1>.

Сведения об авторе

А. А. Монак – врач-невролог;
А. А. Кулеш – доктор медицинских наук, профессор;
Ю. В. Каракулова – доктор медицинских наук, профессор.

Information about the author

A. A. Monak – neurologist;
A. A. Kulesh – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Y. V. Karakulova – Doctor of Science (Medicine), 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 ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 6 от 19.05.22).

Ethics approval. The study was approved by the local ethical committee of E.A. Wagner Perm State Medical University (№ 6 from 19.05.22).

Информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми пациентами.

Informed consent to participate in the study was signed by all patients.

Статья поступила в редакцию 20.06.2022; одобрена после рецензирования 22.08.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 20.06.2022; approved after reviewing 22.08.2022; accepted for publication 08.11.2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА РОДИТЕЛЕЙ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

О. И. Бородкина¹, Н. И. Вишняков², Л. В. Кочорова³, Е. В. Плотникова⁴, О. Г. Никитина⁵

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

^{2,3} Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Россия

¹ oiborodkina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0936-5757>

² Orgzdrav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9362-4514>

³ Larisakochorova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9016-8602>

⁴ Radtaksa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1233-7781>

⁵ Nikoks@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5526-6138>

Аннотация

Введение. Эффективность любого вида медицинской помощи для детей наблюдается и измеряется специалистами и родителями, участие которых особенно важно в процессе реабилитации детей с последствиями заболеваний перинатального периода. **Цель работы** – выявить отношение родителей к организации многоуровневой медицинской реабилитации детей с последствиями заболеваний перинатального периода. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов социологического опроса 295 родителей, чьи дети проходили реабилитацию/абилитацию в службе катамнеза одного из первых в Российской Федерации центре катамнеза, созданного в Санкт-Петербурге на базе ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий». **Результаты и обсуждение.** В службу катамнеза более чем через месяц после выписки из стационара обратились 80,0 % (N = 236) из тех, кто отметил неудовлетворительное состояние ребенка. Опрошенные родители очень высоко оценили работу кабинета катамнеза с их детьми. Средний балл оценки по пятибалльной шкале составил $4,96 \pm 0,1$. Родители отметили, что во время посещений отделения катамнеза всех детей осматривали врачи-специалисты в соответствии с профилем заболевания ребенка, почти двум третям детей (62,9 %, N = 186) проводили лабораторные исследования, 37,0 % (N = 109) – инструментальные исследования и более чем половине (57,1 %, N = 168) была проведена психолого-педагогическая диагностика развития. Всем родителям после окончания курса реабилитации/абилитации специалистами Центра были даны рекомендации о дальнейших действиях. В целом системой организации оказания медицинской помощи оказалось удовлетворено подавляющее большинство (92,7 %, N = 273) опрошенных родителей. Результаты показывают высокую эффективность реабилитационной службы. **Заключение.** По результатам анализа проведенного анкетирования была определена достаточно высокая удовлетворенность родителей организацией реабилитационной/абилитационной помощи детям.

Ключевые слова: реабилитация детей, служба катамнеза, заболевания перинатального периода, социологический опрос родителей.

Для цитирования: Бородкина О.И., Вишняков Н.И., Кочорова Л.В. с соавт. Результаты опроса родителей об организации медицинской реабилитации детей с последствиями заболеваний перинатального периода. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 44-50. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-44-50>.

@ Бородкина О.И., Вишняков Н.И., Кочорова Л.В., Плотникова Е.В., Никитина О.Г.
@ Borodkina O.I., Vishnyakov N.I., Kochorova L.V., Plotnikova E.V., Nikitina O.G.

RESULTS OF A SURVEY OF PARENTS ABOUT THE ORGANIZATION OF MEDICAL REHABILITATION FOR CHILDREN WITH THE CONSEQUENCES OF PERINATAL DISEASESO. I. Borodkina¹, N. I. Vishnyakov², L. V. Kochorova³, E. V. Plotnikova⁴, O. G. Nikitina⁵¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia^{2,3} First St. Petersburg State Medical University named after I.I. acad. I.P. Pavlova, St. Petersburg, Russia⁴ Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies, St. Petersburg, Russia⁵ St. Petersburg City Polyclinic № 51, St. Petersburg, Russia¹ oiborodkina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0936-5757>² Orgzdrav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9362-4514>³ Larisakochorova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9016-8602>⁴ Radtaksa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1233-7781>⁵ Nikoks@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5526-6138>**Abstract**

Introduction. The effectiveness of any type of medical care for children is observed and measured by specialists and parents, whose participation is especially important in the rehabilitation of children with the consequences of diseases of the perinatal period. **The aim of the work** was to identify parents' attitudes toward the organization of multilevel medical rehabilitation of children with the consequences of perinatal diseases. **Materials and methods** An analysis of the results of a sociological survey of 295 parents whose children underwent rehabilitation/rehabilitation in the catamnesis service of one of the first catamnesis centers in the Russian Federation, established in St. Petersburg on the basis of the Children's City Multiprofile Clinical Specialized Center of High Medical Technologies was conducted. **Results and discussion** More than one month after discharge from the hospital, 80.0 % (N = 236) of those who noted an unsatisfactory state of the child applied to the follow-up service. The parents interviewed rated the work of the catamnesis office with their children very highly. The average rating on a five-point scale was 4.96 ± 0.1 . Parents noted that during the visit to the follow-up care unit all the children were examined by the medical specialists according to the profile of the disease, almost two-thirds of the children (62,9 %, N = 186) had laboratory tests, 37,0 % (N = 109) had instrumental studies, and more than half (57,1 %, N = 168) underwent psycho-pedagogical diagnostics of development. All parents were given recommendations for further action by specialists at the Center after the rehabilitation/ habilitation course was completed. On the whole, the vast majority (92.7 %, N = 273) of the parents surveyed were satisfied with the system of organization of medical aid. The results show the high efficiency of the rehabilitation service. **Conclusion** According to the results of the analysis of the questionnaire, parents' satisfaction with the organization of rehabilitation and habilitation assistance for children was quite high.

Keywords: rehabilitation of children, catamnesis service, diseases of the perinatal period, sociological survey of parents

For citation:

Borodkina O.I., Vishnyakov N.I., Kochorova L.V. et al. Results of a survey of parents about the organization of medical rehabilitation for children with the consequences of perinatal diseases. Ural medical journal. 2022;21(6): 44-50. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-44-50>.

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы со здоровьем перинатального периода неизбежно ведут к проблемам развития в последующие годы жизни ребенка. По данным ВОЗ примерно 15 % населения мира имеют ту или иную форму инвалидности [1–3]. Организация качественной медицинской помощи таким детям является важной задачей современного здравоохранения [4, 5].

Эффективность любого вида медицинской помощи для детей наблюдается и измеряется специалистами и родителями, участие которых особенно важно в процессе реабилитации детей с последствиями заболеваний перинатального периода. Роль семьи в социализации каждого ребенка трудно переоценить, а когда ребенок имеет особенности развития, роль семьи неизмеримо возрастает [6]. Направление, по которому будет развиваться ребенок с перинатальной патологией, зависит не

только от характера и степени патологии, но и в значительной мере от отношения его родителей к наличию у ребенка соответствующих проблем и их участия в его реабилитации, лечении, воспитании и образовании [7, 8].

Служба катамнеза организована для оказания высококвалифицированной специализированной медицинской помощи глубоко недоношенным детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, а также детям, перенесшим критические состояния в раннем неонатальном периоде и требующим динамического наблюдения. Поэтому нами в процессе проведения исследования были опрошены родители, чьи дети прошли медицинскую реабилитацию в службе катамнеза, созданной на базе СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (ДГБ № 1).

Цель работы – выявить отношение родителей к организации многоэтапной медицинской реабилитации детей с последствиями заболеваний перинатального периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов социологического опроса родителей, чьи дети проходили реабилитацию/абилитацию в службе катамнеза одного из первых в Российской Федерации центра катамнеза, созданного в Санкт-Петербурге на базе ДГБ № 1, специализированного многопрофильного стационара, предназначенного для оказания медицинской помощи детскому населению, включающего госпитальную базу на 600 коек, консультативную поликлинику, диагностическую службу, вспомогательные подразделения. Больница работает как специализированный детский центр высоких технологий.

Оценка родителями организации реабилитации детей с последствиями перинатальной патологии была проведена в 2021 году по специально разработанной «Анкете родителей детей с последствиями перинатальной патологии». Всего в опросе приняли участие 295 респондентов, из которых 99 % (N = 292) составили матери и 1 % (N = 3) – другие родственники (отцы), чьи дети проходили реабилитацию/абилитацию в службе катамнеза. При проведении статистического анализа был использован пакет программ StatSoft – Statistica 7.0.

Средний возраст респондентов составил 34,95 ± 1,7 года. Из общего числа опрошенных родителей большая часть (34,1 %, N = 101) были неработающими гражданами, существенная часть (26,8 %, N = 79) – работающими, при этом почти каждый четвертый родитель (22,0 %, N = 65) был сотрудником коммерческой организации и 17,1 % (N = 50) – служащими. Высокий удельный вес неработающих объясняется тем, что более половины респондентов (54,0 %, N = 159) признались, что появление ребенка с особенностями развития привело к вынужденному отказу от рабочей деятельности одного из родителей.

Социальное положение несколько отличалось у лиц разного возраста, но эти различия оказались незначительными. Среди респондентов как наиболее молодой (до 30 лет), так и наиболее старшей (40 лет и более) возрастной группы доля неработающих оказалась более значительной (60,0 % и 50,0 %), чем в возрастной группе 30–39 лет (28,1 %). При этом в группе респондентов из неполных семей не было неработающих родителей.

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами; от всех родителей, участвующих в социологическом опросе, было получено информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для высокой эффективности лечения и реабилитации детей с последствиями заболеваний перинатального периода необходима преемственность на всех этапах оказания медицинской помощи.

1-й этап – это родильный зал, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

В целом большая часть (73,2 %, N = 216) опрошенных матерей отметили, что роды проходили

в родильном доме, остальные 26,8 % (N = 79) – в перинатальном центре. При этом 2/3 респондентов (63,4 %, N = 187) отметили, что первый этап осуществлялся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, 24,1 % (N = 71) – в отделении реанимации родильного дома или перинатального центра в Санкт-Петербурге и Ленинградской области и 12,5 % (N = 37) – в реанимации не нуждались.

2-й этап реабилитации – это отделения патологии новорожденных и патологии раннего возраста.

3-й этап реабилитации осуществляется в созданных кабинетах и отделениях катамнеза. На данном этапе активно осуществляется катамнестическое наблюдение мультидисциплинарной бригадой врачей.

На вопрос «Как Вы узнали о службе катамнеза?» получены следующие ответы:

- большая часть респондентов (78,0 %, N = 230) была направлена при выписке из отделения патологии новорожденных и патологии раннего возраста детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий;

- почти каждый десятый (9,8 %, N = 29) оказался направлен поликлиникой по месту жительства;

- 7,4 % (N = 22) направлены из других стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области;

- 4,9 % (N = 14) указали, что узнали о службе в системе Internet.

Большая часть (89,2 %, N = 263) матерей отвечали, что обратились в службу катамнеза ДГБ № 1, так как доверяют врачам этой медицинской организации, почти каждая четвертая (22 %, N = 65) ответила, что обратилась в базовый стационар в связи с отсутствием службы катамнеза по месту жительства, 17,1 % (N = 50) отметили отсутствие нужных специалистов по месту жительства, 14,6 % (N = 43) – в связи со сложным заболеванием у ребенка и 2,4 % (N = 7) – по направлению.

Более половины детей (58,5 %, N = 173) наблюдались в службе катамнеза регулярно, 22,0 % (N = 65) – на момент проведения исследования повторно и примерно такая же часть (19,5 %, N = 57) – впервые. При этом большая часть пациентов (70,8 %, N = 209) получали медицинскую помощь в кабинете катамнеза, 61,0 % (N = 180) – в отделении катамнеза и 22,0 % (N = 65) – в Центре реабилитации.

Можно отметить, что доля родителей, обратившихся в службу катамнеза более чем через месяц после выписки из стационара, увеличивалась с возрастом матерей: с 20,0 % в группе до 30 лет, 40,0 % – 30–39 лет и 50,0 % – 40 лет и старше, что подтверждает больший риск возникновения перинатальной патологии с увеличением возраста матери. Также доля родителей, обратившихся более чем через месяц, в два раза больше в полных семьях (40,5 % против 25,0 %). Большая часть (45,5 %) родителей с поздним обращением в службу катамнеза зафиксирована в многодетных семьях.

Состояние своего ребенка на момент обращения в службу катамнеза большая часть респондентов (87,8 %, N = 259) оценивала как удовлетворительное и 12,2 % (N = 36) – как неудовлетворительное. Причем 80,0 % (N = 29) из тех, кто от-

метил неудовлетворительное состояние ребенка, обратились в службу катамнеза более чем через месяц после выписки из стационара.

Подавляющее большинство (87,8 %, N = 259) детей наблюдались в кабинете катамнеза (первая ступень третьего этапа реабилитации). Консультативные осмотры специалистами по профилю были проведены всем детям, в том числе почти каждый третий ребенок (30,6 %, N = 90) был осмотрен одним специалистом, 19,4 % (N = 57) – двумя специалистами, такая же доля – тремя специалистами, 8,3 % (N = 25) – четырьмя, а почти каждого четвертого (22,2 %, N = 66) ребенка проконсультировали пять специалистов. Среднее количество консультирующих специалистов на одного ребенка – $2,7 \pm 0,5$.

Респонденты отметили, что во время посещений кабинета катамнеза чаще всего (70,7 %, N = 209) детей осматривал педиатр, более половины детей (53,3 %, N = 157) консультировал офтальмолог и практически такую же часть (48,8 %, N = 144) – невролог. Почти каждого третьего ребенка (31,7 %, N = 93) консультировал ортопед, 14,6 % (N = 43) – кардиолог, почти каждого десятого (9,8 %, N = 29) – пульмонолог, 7,3 % (N = 21) – хирург и 2,4 % (N = 7) – врачи других специальностей.

Посещения и консультации в кабинете катамнеза проводятся как за счет средств фонда обязательного медицинского страхования (ОМС), по программе добровольного медицинского страхования (ДМС), так и за счет личных средств граждан. Анализ данных социологического опроса показал: большая часть (66,7 %, N = 197) респондентов отметили, что их ребенок посещал кабинет катамнеза и получал консультации специалистов только за счет средств ОМС, 5,6 % (N = 16) – ДМС, и значительная часть (27,8 %, N = 82) – за счет ОМС и личных средств. Таким образом, наибольшее количество пациентов получали медицинскую помощь в рамках программы гарантированных государством медицинских услуг.

Опрошенные родители очень высоко оценили работу кабинета катамнеза с их детьми. Средний балл оценки по пятибалльной шкале составил $4,96 \pm 0,1$.

Если кабинет катамнеза можно признать стратегическим направлением, то отделение катамнеза представляет собой тактические принципы, которые лабильны в отношении выбора методов реабилитации (абилитации). В отделении катамнеза проходит углубленное междисциплинарное медицинское обследование, определяется реабилитационный потенциал ребенка, проводится психолого-педагогическая диагностика с определением функциональных особенностей и ограничений ребенка.

С учетом того, что к реабилитации и лечению ребенок может присоединиться на любом этапе, а при отсутствии показаний к дальнейшему лечению и реабилитации ребенок направляется в детскую поликлинику по месту жительства, то неудивительно, что отделение катамнеза (вторая ступень третьего этапа реабилитации) посещали не все дети, чьи родители приняли участие в анкетировании, а 85,4 % (N = 252).

Всем детям, посещавшим отделение катамнеза, были проведены различные обследования. Анализ ответов родителей показал, что одно обследование было проведено у 22,9 % детей (N = 67), в такой же доле два обследования, несколько большей (28,6 %, N = 85) оказалась доля детей, которым было проведено по три обследования разного вида и 25,7 % (N = 76) – по четыре обследования. В среднем каждому ребенку было проведено $2,57 \pm 0,1$ обследования.

Родители отметили, что во время посещений отделения катамнеза всех детей осматривали врачи-специалисты в соответствии с профилем заболевания ребенка, почти 2/3 (62,9 %, N = 186) детей проводились лабораторные исследования, 37,0 % (N = 109) – проводились инструментальные исследования и более чем половине (57,1 %, N = 168) предоставлена психолого-педагогическая диагностика развития.

Из ответов родителей следовало, что все дети посещали отделение катамнеза и лечились в нем за счет средств ОМС, однако только за счет средств полиса ОМС лечились 77,1 % (N = 227), тогда как каждый пятый родитель (20,0 %, N = 59) отметил, что сверх этого за личные средства приобретал дополнительные услуги и 2,9 % (N = 9) приобрели дополнительные услуги за счет средств ДМС.

Участники социологического опроса также очень высоко оценили работу кабинета катамнеза. Средний балл по пятибалльной шкале составил $4,92 \pm 0,1$.

Дневной стационар городского реабилитационного центра в составе ДГБ № 1, который является 3-й ступенью в службе катамнеза, на момент проведения социологического исследования посещали только 49,5 % (N = 146) детей опрошенных нами родителей, при этом подавляющее большинство (87,5 %, N = 258) были направлены в него врачом кабинета катамнеза, а 12,5 % (N = 37) – врачами амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга.

В среднем каждый ребенок получал медицинскую и психолого-педагогическую помощь в Центре у $3,9 \pm 1,2$ специалистов. При оказании помощи детям в Центре, как показали результаты анкетирования, практически все пациенты (94,6 %, N = 279) получили медицинскую помощь у педиатра, значительная часть (75,0 %, N = 221) – у невролога, и такой же процент – у психолога. Почти 2/3 (62,5 %, N = 184) получили помощь логопеда и дефектолога, более 1/3 (37,5 %, N = 111) – Монтессори-терапевта, почти 1/3 (31,3 %, N = 92) – эрготерапевта, каждый четвертый (25,0 %, N = 74) – рефлексотерапевта, реже всего медицинскую помощь получали дети у мануального терапевта (6,3 %, N = 19).

Очень важным является вопрос времени нахождения родителей с детьми в реабилитационном Центре в течение одного дня госпитализации. Анализ результатов анкетирования показал, что более половины (58,8 %, N = 173) родителей находились в Центре каждый день в течение госпитализации в дневной стационар 2–3 часа, в равных долях распределились родители со временем нахождения в Центре менее 2 и более 3 часов. Естественно, что на ежедневное нахождение в Центре

Таблица 1

Распределение ответов родителей детей разных возрастных групп по оценке состояния после наблюдения в службе катамнеза

Состояние ребенка после наблюдения в службе катамнеза	Возраст ребенка									
	< 6 мес		от 6 мес. до 1 года		от 1 года до 2-х лет		2 года и >		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
улучшилось	65	56,5	42	41,6	58	100,0	15	68,2	187	63,4
не изменилось							7	31,8	7	2,4
рано судить	29	25,2	24	23,8					36	12,2
нет ответа	21	18,3	35	34,6					65	22,0
Количество детей	115	100,0	101	100,0	58	100,0	22	100,0	295	100,0

оказывали влияние и социальные факторы. Так, можно отметить, что никто из родителей, участвующих в анкетировании и имеющих в семье троих детей, не находился в Центре более 3 часов.

Всем родителям после окончания курса реабилитации/абилитации специалистами Центра были даны рекомендации о дальнейших действиях. Каждый четвертый (25,0 %, N = 74) родитель отметил, что его ребенку предлагалось дальнейшее наблюдение в службе катамнеза, такой же части (25,0 %, N = 74) было рекомендовано провести повторный курс реабилитации/абилитации и 6,3 % (N = 19) – амбулаторное наблюдение по месту проживания (все дети проживали за пределами Санкт-Петербурга). Значительной части (12,5 %, N = 37) детей предлагалось и наблюдение в службе катамнеза и повторный курс реабилитации; такой же части пациентов было рекомендовано амбулаторное наблюдение по месту проживания и повторный курс реабилитации, и еще 12,5 % (N = 37) рекомендовано наблюдение в службе катамнеза, повторный курс реабилитации и наблюдение по месту жительства.

Участники социологического опроса высоко оценили работу Центра. Средний балл по пятибалльной шкале составил $4,53 \pm 0,1$.

По мнению большинства (63,4 %, N = 187) участников социологического опроса, состояние их ребенка после наблюдения в службе катамнеза улучшилось, только 2,4 % (N = 7) не отметили изменений, 12,2 % (N = 36) считают, что на момент проведения исследования еще рано оценивать состояние здоровья ребенка, а 22,0 % (N = 65) не ответили на данный вопрос.

Оценка состояния различалась у родителей в зависимости от возраста ребенка. Естественно, что в возрасте до одного года довольно трудно полностью оценить динамику последствий перинатальных поражений детей, поэтому именно среди родителей, чьи дети были в возрастных группах до 6 месяцев и от 6 месяцев до года, оказались те, кто указал, что о состоянии ребенка еще «рано судить» (25,2 % (N = 29) и 23,8 % (N = 24) соответственно), как и те, кто не ответил на вопрос (18,3 % (N = 21) и 34,6 % (N = 35) соответственно) (табл. 1).

Рождение ребенка с отставанием в развитии неизбежно влечет за собой «родительский кри-

зис», поэтому раннее сопровождение специалистами (например, психологами) имеет очень большое значение. К сожалению, только 22,0 % (N = 65) респондентов отметили, что на первом и втором этапах (реанимация и отделение патологии новорожденных) работал психолог (подавляющее большинство 85,0 % (N = 251) из детей проходили лечение и реабилитацию в базовом стационаре). При этом результаты анализа ответов показали, что с рождением ребенка 28,0 % (N = 83) матерей испытывают стресс, 40,0 % (N = 118) – тревогу, более половины (56,0 %, N = 165) матерей испытывают уменьшение контактов с окружающими, каждая пятая (21,0 %, N = 62) – изоляцию от общества.

Большинство родителей отметили, что в службе катамнеза с ними проводили консультации по методам ухода, взаимодействия, питания, физической активности ребенка, в том числе с целью непрерывности проведения реабилитации/абилитации. При этом 80,6 % (N = 238) отметили, что консультации проводились в кабинете катамнеза, 62,9 % (N = 186) – в отделении катамнеза и 64,7 % (N = 191) – в Центре реабилитации развития. Дополнительной услугой, которую получили 53,5 % (N = 158) опрошенных, является консультация психолога для родителей.

В целом системой организации реабилитации оказались удовлетворены подавляющее большинство (92,7 %, N = 273) опрошенных родителей, только 2,4 % (N = 7) были удовлетворены частично и 4,9 % (N = 15) не ответили на вопрос.

Аналогичным образом распределились и ответы участников анкетирования по оценке удовлетворенности отношением к пациентам врачей и медицинских сестер: полностью удовлетворены 97,6 % (N = 288) и 2,4 % (N = 7) не ответили на вопрос.

Только каждый десятый (9,8 %, N = 29) респондент выразил свои замечания и пожелания по работе службы катамнеза. При этом половина замечаний была связана с организационными трудностями при записи детей на реабилитацию, 25,0 % (N = 74) – с некоторыми недочетами маршрутизации в Центре для неходячих детей, 25,0 % (N = 74) предложили увеличить число сеансов физиотерапии. Почти каждый третий

респондент (29,3 %, N = 86) выразил благодарность медицинскому персоналу и высоко оценил эффективность проведенной реабилитации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты опроса родителей выявили большую значимость созданной службы катамнеза для реабилитации детей с последствиями заболеваний перинатального периода. Кроме того, проведенное социологическое исследование позволило определить возможные направления развития данного вида медицинской помощи, поскольку, к сожалению, комплексных программ, посвященных абилитации и реабилитации детей с последствиями перинатальных патологий, пока не разработано.

Полученные в результате исследования мнения родителей представляются крайне важными, так как современный подход к медицинской помощи, сложившийся в XX веке, ориентирован на семью. Это предполагает включение семьи в качестве партнера специалистам по уходу и оказанию поддержки больным [9, 10], то есть родители становятся не только учителями своего ребенка и помощниками врачей, но полноценными участниками процесса реабилитации [11].

В семье, где рождается ребенок с особыми потребностями, возникает множество проблем, которые, безусловно, влияют на психологическое состояние родителей, что подтверждено как нашим исследованием, так и другими авторами [12,

13, 14]. Многие родители детей с перинатальной патологией отмечают, что реабилитация им нужна на постоянной основе, особенно если у ребенка есть тяжелые нарушения в развитии [15].

Как отмечается в «Государственном докладе о положении детей и семей, имеющих детей за 2019 год»: «Государство признает охрану здоровья детей как одно из важнейших и необходимых условий их физического и психического развития. Дети независимо от их семейного и социального благополучия подлежат особой охране, включая заботу об их здоровье и надлежащую правовую защиту в сфере охраны здоровья, и имеют приоритетные права при оказании медицинской помощи» [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анкетирования выявили достаточно высокую удовлетворенность родителей организацией многоэтапной реабилитационной/абилитационной помощи, однако не следует забывать, что семья с больным ребенком сталкивается не только с медицинскими проблемами, но и психологическими, социальными, экономическими, поэтому проведение социологических исследований в области педиатрической реабилитационной помощи будет способствовать выявлению существующих в этой области проблем для формирования надлежащей политики, программ, руководств и распределения ресурсов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Инвалидность и здоровье. Всемирная организация здравоохранения. 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health> (дата обращения: 01.06.2022).
2. Макаров О.В., Козлов П.В., Дуленков А.Б. с соавт. Пути профилактики перинатальной заболеваемости и смертности при недоношенной беременности. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2009;4:70–75.
3. Зелинская Д.И., Ширяева Л.В. Потери здоровья детского населения при болезнях эндокринной системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;57(1):18–21.
4. Вишняков Н.И., Кочорова Л.В., Самойлова И.Г. Распространенность инфекционной заболеваемости среди детей и подростков Северо-Западного федерального округа. Экология человека. 2019;5:56–59.
5. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 432 с.
6. Guillaume S., Michelin N., Amrani E. et al. Parents' expectations of staff in the early bonding process with their premature babies in the intensive care setting: a qualitative multicenter study with 60 parents. BMC Pediatr. 2013;13:18. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-18>.
7. Boykova M., Kenner C. Transition from hospital to home for parents of preterm infants. J Perinat Neonatal Nurs. 2012;26(1):81–87. <https://doi.org/10.1097/JPN.0b013e318243e948>.
8. Kerbl R., Sperl W., Strassburg H.M. et al. Overview of habilitation and rehabilitation for children and adolescents in Europe. J Pediatr. 2016;172:233–235. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.078>.
9. Shonkoff J.P., Meisels S.J. Handbook of Early Childhood Intervention. Cambridge: Cambridge University Press. 2000. 734 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511529320>.
10. Об утверждении Концепции развития ранней помощи в Российской Федерации на период до 2020 года: Распоряжение Правительства РФ от 31 августа 2016 года № 1839-п. URL: <https://docs.cntd.ru/document/420374012> (дата обращения 01.06.2022).
11. Валитова И.Е. Реабилитационная активность матери при неврологической патологии ребенка раннего возраста. Психология. Психофизиология. 2021;14(1):76–87.
12. Тюрина Н.Ш. Социально-педагогические условия формирования абилитационной компетентности родителей, имеющих детей с нарушениями психофизического развития младенческого и раннего возраста. Современные исследования социальных проблем. 2010;4–1:202–209.
13. Кулагина Е.В. Образование детей-инвалидов и детей с ограниченными возможностями: тенденции и критерии регулирования. Социологические исследования. 2015;9(377):94–101.
14. Захарова Е.И., Строгалина А.И. Особенности принятия родительской позиции у матерей младенцев. Перинатальная психология и психология родительства. 2006;2:28–38.
15. Вдовина М.В., Мозговая Т.М. Семья с ребенком-инвалидом: ресурсы ранней помощи (опыт социологического исследования). Теория и практика общественного развития. 2018;9:11–17.

16. Государственный доклад о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации за 2019 год. URL: <https://mintrud.gov.ru/docs/1392> (дата обращения: 01.06.2022).

Сведения об авторах:

Бородкина Ольга Ивановна – доктор социологических наук;
Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук,
профессор;
Кочорова Лариса Валерьяновна – доктор медицинских
наук, профессор;
Плотникова Елена Владимировна – старший научный
сотрудник;
Никитина Оксана Григорьевна – кандидат медицинских
наук.

Information about the authors

Olga I. Borodkina – Doctor of Science
(Sociology);
Nikolai I. Vishnyakov – Doctor of Science
(Medicine), Professor;
Larisa V. Kochorova – Doctor of Science
(Medicine), Professor;
Elena V. Plotnikova – Senior researcher;
Oksana G. Nikitina – Ph.D. in 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 не требуется.
Ethics approval is not required.

Информированное согласие было получено от всех родителей, участвующих в социологическом опросе.
Informed consent was obtained from all parents participating in the survey.

Статья поступила в редакцию 01.06.2022; одобрена после рецензирования 22.09.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 01.06.2022; approved after reviewing 22.09.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 51-57.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 6. P. 51-57.

Научная статья
УДК 616-053.3-02:612.664.1
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-51-57.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАКРОЭЛЕМЕНТОВ ГРУДНОГО МОЛОКА (КАЛЬЦИЯ, ФОСФОРА, МАГНИЯ) В РАЗВИТИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Наталья Сергеевна Соколова¹, Татьяна Викторовна Бородулина²,
Наталья Евгеньевна Санникова³

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ nssokolova88@mail.ru

² tborodulina@mail.ru

³ nesannikova@mail.ru

Аннотация

Введение. Первый год жизни ребенка, особенно первые шесть месяцев характеризуются высокими темпами роста и развития. Влияние характера вскармливания и питания является одним из факторов, определяющих гармоничность развития, формирование иммунологической реактивности и устойчивости к инфекционным заболеваниям. **Цель исследования** – оценить обеспеченность кормящих женщин микронутриентами (фосфор, кальций, магний) и определить их влияние на физическое и нервно-психическое развитие детей первых шести месяцев жизни. **Материалы и методы.** Под проспективным наблюдением находились дети в возрасте от 5 дней до 6 месяцев жизни и их кормящие матери (n = 53). Проводилось изучение анамнестических данных, объективное обследование, оценка физического и нервно-психического развития; определение уровня кальция, фосфора и магния в сыворотке крови кормящих матерей и определение содержания кальция, фосфора, магния, витамина D в грудном молоке. **Результаты.** Показатели физического развития у большинства обследуемых детей находились в пределах ± 2 сигмальных отклонений (SD). При оценке нервно-психического развития (НПР) преобладали дети с I группой. В пробах грудного молока нами обнаружен дефицит кальция, фосфора, магния, витамина D (52,8 %; 5,6 %; 17,0 %; 7,7 % соответственно). **Обсуждение.** Недостаточность кальция в нативном молоке оказывает влияние на формирование отставания НПР ребенка, развитие подострого рахита, атопического дерматита. При вскармливании грудным молоком с высоким содержанием фосфора масса тела ребенка возрастает. Однако чем выше уровень магния в материнском молоке, тем ниже индекс z-score по показателям масса тела / длина и ИМТ / возраст у детей. Низкое содержание магния в грудном молоке приводит к развитию атопического дерматита и большей восприимчивости ребенка к респираторным инфекциям. **Заключение.** Недостаточное обеспечение кормящей женщины микронутриентами, выявленные отклонения в состоянии здоровья ребенка диктуют необходимость внедрения в амбулаторно-поликлинический прием участкового врача-педиатра мониторинга фактического питания кормящей женщины, оценки ее нутритивного статуса с целью профилактики отклонений в состоянии здоровья ребенка.

Ключевые слова: дети до года, грудное вскармливание, грудное молоко, кормящие женщины

Для цитирования: Соколова Н.С., Бородулина Т.В., Санникова Н.Е. Физиологическая роль макроэлементов грудного молока (кальция, фосфора, магния) в развитии детей первого года жизни. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 51-57. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-51-57>.

@ Матюкевич М.Ч., Снежицкий В.А.
@ Matsiukevich M.Ch., Snezhitskiy V.A.

THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF MACRONUTRIENTS IN BREAST MILK (CALCIUM, PHOSPHORUS, MAGNESIUM) IN THE DEVELOPMENT OF CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFENatalia S. Sokolova¹, Tatiana V. Borodulina², Natalia E. Sannikova³

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ nssokolova88@mail.ru² tborodulina@mail.ru³ nesannikova@mail.ru**Abstract**

Introduction. The first year of life of a child, especially the first six months, is characterized by high rates of growth and development. The influence of the nature of feeding and nutrition is one of the factors determining the harmony of development, the formation of immunological reactivity and resistance to infectious diseases.

The aim of the study was to assess the provision of micronutrients (phosphorus, calcium, magnesium) to nursing women and to determine their impact on the physical and neuropsychological development of children in the first six months of life. **Materials and methods** Babies aged 5 days to 6 months and their nursing mothers (n = 53) were prospectively followed up. Anamnestic data, objective examination, evaluation of physical and neuropsychological development, determination of calcium, phosphorus, and magnesium levels in the blood serum of nursing mothers, and determination of calcium, phosphorus, magnesium, and vitamin D in breast milk were studied. **Results** The indicators of physical development in most of the examined children were within ± 2 sigma deviations (SD). In the evaluation of neuropsychological development, Group I children predominated. We found calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D deficiency in breast milk samples (52.8 %; 5.6 %; 17.0 %; 7.7 %, respectively). **Discussion** Calcium deficiency in natal milk affects the formation of delayed neuropsychological development of the child, the development of subacute rickets, atopic dermatitis. When breast milk with high phosphorus content is fed, the child's body weight increases. However, the higher the level of magnesium in mother's milk, the lower the z-score on body weight / length and BMI / age in children. Low levels of magnesium in breast milk lead to the development of atopic dermatitis and greater susceptibility of the child to respiratory infections. **Conclusion** Inadequate provision of micronutrients to a nursing woman and the identified deviations in the child's health status dictate the need to introduce the monitoring of the actual nutrition of a nursing woman and the assessment of her nutritional status in order to prevent deviations in the health status of the child into outpatient visits of a district pediatrician.

Keywords: infant, breastfeeding, breast milk, breastfeeding mother

For citation:

Sokolova N.S., Borodulina T.V., Sannikova N.E. The physiological role of macronutrients in breast milk (calcium, phosphorus, magnesium) in the development of children of the first year of life. Ural medical journal. 2022;21(6):51-57. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-51-57>

ВВЕДЕНИЕ

Первый год жизни ребенка, особенно первые шесть месяцев характеризуются высокими темпами роста и развития [1]. Характер вскармливания и питания является одним из факторов, определяющих гармоничность развития, формирование иммунологической реактивности и устойчивости к инфекционным заболеваниям [2, 3]. «Золотым стандартом» физиологического питания на первом году жизни является грудное молоко. Многими авторами показано, что состав нутриентов в грудном молоке весьма изменчив и зависит от возраста женщины, ее индекса массы тела, хронических заболеваний, питания во время беременности и в период кормления грудью [4, 5, 6]. Результаты научных исследований по обеспеченности нутриентами беременных и кормящих женщин, проведенных в России, выявили наличие дефицита витаминов и микроэлементов у значительной

части обследованных [7]. Известно, что недостаточное питание значимого влияния на макро-нутриентный состав грудного молока не оказывает, при этом доказано, что рацион кормящей женщины может влиять на его микронутриентный состав [8, 9, 10]. Такие макроэлементы грудного молока, как кальций, фосфор и магний являются эссенциальными для формирования костной системы и психомоторного развития ребенка [11, 12, 13].

Цель исследования – оценить обеспеченность кормящих женщин микронутриентами (фосфор, кальций, магний) и определить их влияние на физическое и нервно-психическое развитие детей первых шести месяцев жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились дети в возрасте от 5 дней до 6 месяцев жизни и их кормящие матери (диада «мать – ребенок», n = 53).

Критерии включения детей в исследование: гестационный возраст 38–42 недели, отсутствие органической патологии центральной нервной системы, наследственных и генетических заболеваний, врожденных нарушений обмена веществ, ВИЧ-инфекции.

Критерии исключения детей из исследования: смешанное вскармливание, масса тела при рождении менее 2500 г, врожденные нарушения обмена веществ, наследственные и генетические заболевания, органические поражения центральной нервной системы.

Критерии включения кормящих женщин в исследование: отсутствие субкомпенсированной и декомпенсированной хронической соматической патологии, отсутствие эндокринных заболеваний, отсутствие приема лекарственных препаратов в связи с заболеванием.

Проводилось изучение анамнестических данных, объективное обследование, оценка физического и нервно-психического развития. Антропометрические показатели оценивались с использованием данных ВОЗ – программы WHO Anthro (версия 3.2.2) и расчетом индекса Z-score для следующих показателей: масса тела относительно длины; масса тела относительно возраста; индекс массы тела относительно возраста. Нервно-психическое развитие оценивалось качественно-количественным методом с определением группы развития [14].

Лабораторные методы исследования проводили методом спектрального анализа с индуктивно-связанной плазмой (ICP-OES) на оптическом эмиссионном спектрометре «ICAP 6300 Duo» фирмы «ThermoScientific» (США) в Институте высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук. Лабораторные методы включали: определение уровня кальция, фосфора и магния в сыворотке крови кормящих матерей, определение содержания кальция, фосфора, магния и витамина D в грудном молоке.

С помощью анкетно-опросного метода было изучено фактическое питание кормящих матерей.

Результаты лабораторных исследований обработаны методами вариационной статистики. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$), медианного значения (Me), интерквартильного интервала (Q1; Q3), доверительного интервала (95 % CI). Для оценки взаимосвязей между средними показателями исследуемых групп использовался параметрический (t-критерий Стьюдента), для оценки дискретных переменных – критерий χ^2 (хи-квадрат). При проведении анализа считались результаты статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициентов Спирмена при ненормаль-

ном и Пирсона – при нормальном распределении исследуемых показателей (r). Все расчеты проводились с помощью пакета программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ анамнестических данных обследуемых матерей в парах «мать – ребенок» показал высокую распространенность отягощенного акушерского анамнеза (69,8 %, $n = 37$), в частности медицинских аборт, самопроизвольного прерывания (невынашивания) беременности, бесплодия. Большинство детей (71,7 %, $n = 38$) родились от первой или от второй беременности.

При оценке состояния здоровья детей в периоде новорожденности отмечено, что первая группа здоровых диагностирована у 7,5 % ($n = 4$) детей. Вторую группу здоровья имели большинство обследуемых – 92,5 % ($n = 49$), что обусловлено наличием патологии центральной нервной системы, внутриутробного инфицирования, трофических нарушений.

Характеристика антропометрических показателей обследуемых детей при рождении представлена в таблице 1.

При оценке нервно-психического развития (НПР) в возрасте 1 месяца преобладали дети с I группой НПР (97,1 %), II группа 1 степень определена у 2,9 % обследуемых. К шести месяцам количество детей с I группой заметно снижалось (72,9 %), а количество детей со II группой НПР при отставании на один эпикризный срок по 1 или 2 показателям (движения общие, активная речь) увеличивалось до 27,1 % ($p = 0,0005$).

При клиническом обследовании у детей выявлялись симптомы микронутриентной недостаточности, характеризующие нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Со стороны костно-мышечной системы определяли костные деформации, увеличение лобных, теменных и затылочных бугров (55,7 %), податливость краев большого родничка (58,6 %).

В первом полугодии жизни 56,6 % ($n = 30$) детей перенесли острые респираторные заболевания от одного до трех раз. Атопический дерматит диагностирован у 26,4 % ($n = 14$) детей, подострый рахит к 6 месяцам имели 58,5 % ($n = 31$) наблюдаемых детей.

С учетом исключительно грудного вскармливания детей в первом полугодии жизни нами проведена оценка нутритивного статуса кормящих женщин.

Частотный метод оценки фактического питания женщин показал несбалансированность рационов по основным группам продуктов. Продукты, содержащие полноценный животный белок (мясо, молоко и кисломолочные продукты), ежедневно употребляли 69,8–77,5 % кормящих женщин. Прак-

Таблица 1

Показатели физического развития детей при рождении, $n = 53$

Антропометрический показатель	$M \pm m$
Масса тела, кг	$3431 \pm 53,29$
Длина тела, см	$52,3 \pm 0,28$
Окружность головы, см	$34,3 \pm 0,18$
Окружность грудной клетки, см	$33,4 \pm 0,20$

Таблица 2

Показатели физического развития обследуемых детей при расчете индекса Z-score в динамике наблюдения

Индекс Z-score	1 месяц		6 месяцев		p
	абс.	%	абс.	%	
Длина тела относительно возраста					
< -2	1	1,89	1	1,92	-
-1 – -2	5	9,43	4	7,69	0,7251
± 1	29	54,72	33	63,46	0,4036
+1 – +2	14	26,42	9	17,31	0,2404
>+2	4	7,55	5	9,62	0,7251
Средняя величина Z-score	0,335 ± 0,140		0,415 ± 0,140		0,6841
±2	48	90,6	47	88,7	0,7481
Масса тела относительно длины					
< -2	1	1,92			-
-1 – -2	8	15,38	4	7,84	0,7380
± 1	38	73,08	38	74,51	-
+1 – +2	5	9,62	9	17,65	0,2478
>+2	-	-	-	-	-
Средняя величина Z-score	-0,234 ± 0,107		0,181 ± 0,107		0,0069
±2	52	98,1	53	100	-
Индекс массы тела относительно возраста					
< -2	-	-	-	-	-
-1 – -2	5	9,80	5	9,62	-
± 1	42	82,35	38	73,08	0,3697
+1 – +2	4	7,84	9	17,31	0,1358
>+2	-	-	-	-	-
Средняя величина Z-score	-0,062 ± 0,105		0,071 ± 0,109		0,3729
± 2	53	100	53	100	-

Таблица 3

Содержание микронутриентов в сыворотке кормящих женщин, n = 53

Макроэлементы	M ± m	Референсное значение [15]
Кальций, мг/л	73,46 ± 5,02	86–100
Фосфор, мг/л	43,69 ± 8,90	24–44
Магний, мг/л	15,95 ± 0,60	16–26

Таблица 4

Содержание микронутриентов в грудном молоке, n = 53

Нутриент, мкг/мл	M ± m; 95 % CI	Медиана Q1; Q3	Min – max	3 мес. лактации Медиана, min – max [16]
Кальций	240,8 ± 10,58 [219,4–262,2]	254,9 (175,3–299,8)	(96,7–339,6)	255
Фосфор	164,8 ± 6,03 [151,9–177,8]	162,5 (151,4–180,5)	(110,0–214,3)	130
Магний	37,6 ± 1,27 [35,06–40,19]	38,62 (32,3–42,4)	(21,7–58,8)	30,2 14–40,2
Витамин D	0,144 ± 0,02 [0,11–0,18]	0,12 (0,09–0,16)	(0,00–0,33)	0,12 0,036–0,29

тически каждая третья женщина в свой ежедневный рацион включала колбасные изделия (28,3 %). Овощи как основной источник пищевой клетчатки в достаточном количестве (не менее 500 г) ежедневно употребляли 34,0 % матерей. Необходимо отметить,

что в избыточном количестве женщины употребляли хлеб и хлебобулочные изделия, крупы, макаронные изделия (от 43,4 % до 73,6 % респондентов).

Для оценки обеспеченности микронутриентами организма лактирующих женщин определен

уровень содержания кальция, фосфора, магния в сыворотке крови (табл. 3).

Для оценки качественного состава грудного молока, а также его влияния на параметры физического развития детей нами изучено содержание кальция, фосфора, магния и витамина D в зрелом женском молоке (срок лактации $3,95 \pm 0,08$ мес.).

Содержание микронутриентов в исследуемых пробах зрелого грудного молока представлено в таблице 4.

Корреляционный анализ между уровнем содержания микронутриентов в грудном молоке и показателями физического развития ребенка в 6 месяцев выявил прямую связь средней силы между длиной тела ребенка в 6 месяцев и уровнем кальция в грудном молоке ($r = 0,52, p < 0,05$); между массой тела, ИМТ ребенка в 6 месяцев и уровнем фосфора в материнском молоке определена прямая связь средней силы ($r = 0,67, p < 0,05$); при оценке взаимосвязи между массой тела, ИМТ и уровнем магния в материнском молоке – обратная связь средней силы ($r = -0,39, p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал важную роль недостаточности кальция в грудном молоке на формирование отставания НПР ребенка по таким показателям, как движения общие и развитие активной речи ($r = 0,41, p < 0,05$). Состояние подострого рахита чаще наблюдалось у детей, вскармливаемых грудным молоком с низким содержанием кальция ($r = -0,57, p < 0,05$). Низкий уровень содержания в грудном молоке кальция и магния ассоциировался с атопическим дерматитом у ребенка ($r = -0,72; r = -0,37, p < 0,05$ соответственно). Дети, получающие грудное молоко с низким содержанием магния, чаще переносили респираторные инфекции ($r = -0,49, p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая нутритивный статус кормящих женщин, а именно содержание кальция, фосфора и магния в сыворотке крови лактирующих женщин, можно утверждать, что уровень этих элементов в крови зависит от экзогенного поступления с продуктами питания.

В последнее время отмечается сокращение потребления молочных продуктов в рационе питания населения всех возрастов [15]. Кроме того, нерациональное питание, пищевые пристрастия, повышенное потребление женщинами в больших количествах продуктов с высоким содержанием фосфора (вареные и полукопченые колбасные изделия, сосиски, сыры, хлебобулочные и кондитерские изделия) также усугубляют дефицит кальция за счет образования нерастворимых соединений кальция и фосфора в кишечнике, что уменьшает абсорбцию кальция. Доказано, что во время беременности происходит активный транспорт магния через плаценту в организм плода, что приводит к формированию гипомagneзиемии у женщины, поэтому для кормящей матери важно адекватное поступление с пищей макроэлементов для восполнения дефицита в организме [16].

Микронутриентная недостаточность у кормящих женщин часто клинически не имеет проявле-

ний, однако во время лактации истощаются депо нутриентов у кормящей матери, необходимые для выработки относительно постоянного по составу макро- и микронутриентов грудного молока [17]. Связь между уровнем микронутриентов в грудном молоке и состоянием питания матери неоднозначна. Выделяют группу микронутриентов, на уровень которых влияет рацион питания матери, – это тиамин, рибофлавин, витамин B6, витамин B12, холин, ретинол, витамин A, витамин D, селен, йод, ПНЖК, и есть группа микронутриентов, состав которых не зависит от потребления определенных продуктов женщинами: кальций, фолиевая кислота, железо, медь, цинк, витамин K [18, 19]. Однако если кормящая женщина еще во время беременности испытывала дефицит микронутриентов, то вероятность продукции грудного молока, дефицитного по микронутриентному составу, достаточно велика [7, 20].

В первые шесть месяцев жизни источником кальция для детей на естественном вскармливании является грудное молоко. В рационе взрослого человека содержание кальция к содержанию магния и фосфора должно быть 2:1:1 [21]. Известно, что оптимальное соотношение кальция, магния и фосфора в грудном молоке обеспечивает высокую их биодоступность для ребенка. Физиологическая потребность кальция для детей первых трех месяцев составляет 400 мг в сутки, для детей 4–6 месяцев – 500 мг в сутки [22]. Однако для эффективного усвоения кальция необходимы фосфор, магний, витамин D и другие микронутриенты.

В данном исследовании диагностирован дефицит кальция в 52,8 % пробах грудного молока, фосфора – в 5,6 %, магния – в 17,0 % пробах. Дефицит витамина D установлен только у 7,7 % женщин, необходимо отметить, что забор проб грудного молока производился в весенне-летний период и женщины получали профилактическую дозу витамина D (1000 МЕ).

Корреляционный анализ показал, что чем выше уровень кальция в грудном молоке, тем больше длина тела ребенка в шесть месяцев. В свою очередь недостаточность кальция в нативном молоке оказывает влияние на формирование отставания НПР ребенка, а также развитие подострого рахита, атопического дерматита. При вскармливании грудным молоком с высоким содержанием фосфора масса тела ребенка возрастает. Однако чем выше уровень магния в материнском молоке, тем ниже индекс z-score по показателям масса тела / длина и ИМТ / возраст у детей. Низкое содержание магния в грудном молоке приводит к развитию атопического дерматита и большей восприимчивости ребенка к респираторным инфекциям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточное обеспечение кормящей женщины микронутриентами, выявленные отклонения в состоянии здоровья ребенка диктуют необходимость внедрения в амбулаторно-поликлинический прием участкового врача-педиатра мониторинга фактического питания кормящей женщины, оценки ее нутритивного статуса с целью профилактики отклонений в состоянии здоровья ребенка, находящегося на исключительно грудном вскармливании.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Современные подходы к оценке показателей физического развития у детей первых месяцев жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(2):15–21.
2. Samuel T.M., Zhou Q., Giuffrida F. et al. Nutritional and nonnutritional composition of human milk is modulated by maternal, infant, and methodological factors. Front Nutr. 2020;7:576133. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.576133>.
3. Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. Роль питания в процессе постнатального становления желудочно-кишечного тракта ребенка. Трудный пациент. 2020;18(1-2):47–52.
4. Gidrewicz D.A., Fenton T.R. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. BMC Pediatr. 2014;14:216. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-216>.
5. Dror D.K., Allen L.H. Retinol-to-fat ratio and retinol concentration in human milk show similar time trends and associations with maternal factors at the population level: a systematic review and meta-analysis. Adv Nutr. 2018;9(Suppl. 1):332–346. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy021>.
6. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Облогина И.С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? Медицинский Совет. 2017;19:24–29.
7. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Батулин А.К. с соавт. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(6):625–630.
8. Pannaraj P.S., Li F., Cerini C. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. JAMA Pediatr. 2017;171(7):647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>.
9. Huang Z., Hu Y.M. Dietary patterns and their association with breast milk macronutrient composition among lactating women. Int Breastfeed J. 2020;15(1):52. <https://doi.org/10.1186/s13006-020-00293-w>.
10. Padilha M., Danneskiold-Samsøe N.B., Brejnrod A. et al. The human milk microbiota is modulated by maternal diet. Microorganisms. 2019;7(11):502. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110502>.
11. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И. Биологическая роль макроэлементов – Mg, Ca, P (лекция 3). Сибирский медицинский журнал. 2004;47(6):96–99.
12. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А. с соавт. Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков. Медицинский совет. 2020;1:30–40.
13. Taylor S.N. Calcium, Magnesium, Phosphorus, and Vitamin D. World Rev Nutr Diet. 2021;122:122–139. <https://doi.org/10.1159/000514742>.
14. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия: учебное пособие / под ред. В.А. Доскина, М.В. Лещенко. М.: Медицинское информационное агентство, 2020. 592 с.
15. Ших Е.В., Махова А.А., Емельяшенков Е.Е. Прием витаминно-минерального комплекса – рациональный путь восполнения дефицита поступления кальция в условиях недостаточного потребления ребенком молочных продуктов. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(3):192–198.
16. Дегтярева М.В., Карпова А.Л., Сенькевич О.А., Жакота Д.А. Обмен химических элементов у новорожденных. Часть 1. Распределение магния в организме. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019;3(25):59–65.
17. Khodabakhshi A., Mehrad-Majd H., Vahid F., Safarian M. Association of maternal breast milk and serum levels of macronutrients, hormones, and maternal body composition with infant's body weight. Eur J Clin Nutr. 2018;72(3):394–400. <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0022-9>.
18. Pérez-Escamilla R., Buccini G.S., Segura-Pérez S., Piwoz E. Perspective: should exclusive breastfeeding still be recommended for 6 months? Adv Nutr. 2019;10(6):931–943. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz039>.
19. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Павлович С.В., Ладодо О.Б. Оптимизация обеспеченности микронутриентами кормящих женщин и новорожденных на исключительно грудном вскармливании посредством обогащения рациона женщины. Гинекология. 2021;23(3):222–227.
20. Малявская С.И., Карамян В.Г., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Обеспеченность витамином D рожениц и новорожденных в диаде «мать – дитя» в условиях приарктической зоны РФ в зимний период. Акушерство и гинекология. 2018;3:58–62.
21. Палагина М.В. Функциональные продукты питания, обогащенные биоусвояемым кальцием. Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. 2010;4(316):55–57.
22. Ковалёва Ф.Ф., Сайфутдинова А.Р. Анализ содержания кальция в грудном молоке и его заменителях как программирование здоровья ребенка. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019;6:7–10.

Сведения об авторах:

Н.С. Соколова – ассистент кафедры, врач-педиатр;
Т.В. Бородулина – доктор медицинских наук, доцент;
Н.Е. Санникова – доктор медицинских наук, профессор.

Information about the authors

N.S. Sokolova – Assistant of the department, pediatrician;
T.V. Borodulina – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
N.E. Sannikova – Doctor of Science (Medicine), 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 ФГБОУ ВО УГМУ

Минздрава России, протокол № 4 от 20 апреля 2018 года.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (No. 4 of April 20, 2018).

Информированное согласие. Обязательным условием участия в исследовании являлось подписание родителями (законными представителями) добровольного информированного согласия.

Informed consent signed by parents (legal representatives) was a prerequisite for participation in the study.

Статья поступила в редакцию 17.09.2022; одобрена после рецензирования 18.10.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 17.09.2022; approved after reviewing 18.10.2022; accepted for publication 08.11.2022.

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯРНОГО ПРИЕМА СТАТИНОВ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19 И В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЫПИСК ИЗ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ.

ЧАСТЬ 2. АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ, ВЫПИСАННЫХ ИЗ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ

Екатерина Сергеевна Клячина¹, Ольга Георгиевна Смоленская²,
Андрей Геннадьевич Макарович³, Светлана Сергеевна Веденская⁴

¹⁻⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ katrina.s.sharm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

² o.smolenskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

³ makar-e343@mail.ru

⁴ svedenskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

Аннотация

Введение. В настоящее время имеются данные о благоприятном влиянии статинов среди пациентов в остром периоде COVID-19. Гораздо меньше известно о влиянии приема статинов на состояние здоровья у пациентов в ближайшем периоде после выздоровления от COVID-19, особенно у больных с сопутствующей кардиологической патологией. **Цель исследования.** Оценить взаимосвязь регулярного приема статинов с развитием сердечно-сосудистых событий у выписанных пациентов с сердечно-сосудистой патологией в острый период COVID-19 и в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное наблюдательное исследование пациентов, переболевших COVID-19, имеющих в анамнезе (до COVID-19) сердечно-сосудистые патологии, при которых показан регулярный прием гиполипидемических препаратов. С пациентами, выписанными из инфекционного госпиталя, через три месяца были проведены телефонные беседы и очные визиты. **Результаты.** В течение первых трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя у пациентов, не принимающих статины, зарегистрировано 9 (21,95 %) новых сердечно-сосудистых событий. В группе пациентов, принимавших статины, зарегистрировано 1 (3,03 %) сердечно-сосудистое событие. Шансы развития сердечно-сосудистых событий у пациентов в группе пациентов, не принимающих статины, были в 9 раз выше, чем при регулярном приеме (ОШ 0,11; 95 % ДИ: 0,01–0,92), $p = 0,036$. **Обсуждение.** Положительный эффект от приема статинов, наблюдаемый у выписанных пациентов после COVID-19, может быть обусловлен их дополнительными pleiotropic эффектами. **Выводы.** Использование статинов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией было связано со значительным снижением сердечно-сосудистых событий в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя.

Ключевые слова: COVID-19, осложнения COVID-19, статины

Для цитирования: Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Макарович А.Г., Веденская С.С. Влияние регулярного приема статинов на развитие сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19 и в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя. Часть 2. Анализ пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 58-68. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-58-68>.

@ Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Макарович А.Г., Веденская С.С.

@ Klyachina E.S., Smolenskaya O.G., Makarochkin A.G., Vedenskaya S.S.

EFFECT OF REGULAR STATIN INTAKE ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN THE ACUTE PERIOD OF COVID-19 AND WITHIN THREE MONTHS AFTER DISCHARGE FROM THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL.

PART II. ANALYSIS OF PATIENTS DISCHARGED FROM THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL

Ekaterina S. Klyachina¹, Olga G. Smolenskaya², Andrej G. Makarochkin³, Svetlana S. Vedenskaya⁴

¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ katrina.s.sharm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

² o.smolenskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

³ makar-e343@mail.ru

⁴ svedenskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

Abstract

Introduction. Currently, there is evidence of a beneficial effect of statins among patients in the acute period of COVID-19. Much less is known about the effect of taking statins on the health of patients in the immediate period after recovery from COVID-19, especially in patients with concomitant cardiological pathology. **The aim of the study** was to evaluate the relationship of regular statin intake with the development of cardiovascular events in discharged patients with cardiovascular pathology during the acute period of COVID-19 and within 3 months after discharge from the infectious diseases hospital. **Materials and methods** A retrospective, cohort, observational study of patients who have had COVID-19 and have a history (before COVID-19) of cardiovascular pathologies, in which regular intake of hypolipidemic drugs is indicated, was conducted. Telephone and face-to-face visits were conducted with patients discharged from the infectious diseases hospital after 3 months. **Results** During the first three months after discharge from the infectious diseases hospital, 9 (21,95 %) new cardiovascular events were registered in patients not taking statins. In the subgroup of patients taking statins, 1 (3,03 %) cardiovascular event was registered. The chances of developing cardiovascular events in patients in the subgroup of patients not taking statins were 9 times higher than with regular administration (OR 0,11; 95 % CI: 0,01–0,92), $p = 0,036$. **Discussion** The positive effect of taking statins observed in discharged patients after COVID-19 may be due to their additional pleiotropic effects. **Conclusion** The use of statins in patients with cardiovascular pathology was associated with a significant decrease in cardiovascular events within 3 months after discharge from the infectious diseases hospital.

Keywords: COVID-19, complications COVID-19, statins

For citation:

Klyachina E.S., Smolenskaya O.G., Makarochkin A.G., Vedenskaya S.S. Effect of regular statin intake on the development of cardiovascular events in the acute period of COVID-19 and within three months after discharge from the infectious diseases hospital. Part II. Analysis of patients discharged from the infectious diseases hospital. Ural medical journal. 2022;21(6): 58-68. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-58-68>.

ВВЕДЕНИЕ

Статины (ингибиторы ГМГКоА-редуктазы) прочно заняли свое место в лечении кардиологической патологии за счет снижения синтеза эндогенного холестерина и, как следствие, уменьшения атеросклеротического поражения сосудов [1, 2]. Однако, кроме гиполипидемических эффектов, статины обладают нелипидными, плеiotропными свойствами, включая противовоспалительное, иммуномоделирующее, антитромботическое, антиоксидантное действия, благоприятно влияют на эндотелиальную дисфункцию [3, 4]. За последнее время также доказано, что статины оказывают прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2, ингибируя его основную протеазу [5]. Эти дополнительные свойства могут быть эффективными при кардиоваскулярных и тромбоземболических осложне-

ниях COVID-19, а также благоприятно влиять на долгосрочные исходы в постковидном периоде.

В настоящее время имеются данные о благоприятном влиянии статинов среди пациентов в остром периоде COVID-19 [6]. Гораздо меньше известно о влиянии приема статинов на состояние здоровья у пациентов в ближайшем и отдаленном периоде после выздоровления от COVID-19.

Цель исследования – оценить взаимосвязь регулярного приема статинов с развитием сердечно-сосудистых событий у выписанных пациентов с сердечно-сосудистой патологией в острый период COVID-19 и в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное обсервационное исследование пациентов, переболев-

ших COVID-19, имеющих в анамнезе (до COVID-19) сердечно-сосудистую патологию (ССП), при которой показан регулярный прием гиполипидемических препаратов. С пациентами, выписанными из инфекционного госпиталя через три месяца, были проведены телефонные консультации и очные визиты. При выявлении новых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые появились после выписки из инфекционного госпиталя, осложнений или ухудшения течения имеющихся ССЗ больные были обследованы в клинике.

На очных визитах проводили лабораторную и инструментальную диагностики: общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование коагулограммы, электрокардиограмма, ультразвуковое исследование сердца, суточное мониторирование электрокардиограммы (по показаниям).

Критерии включения: в исследование были включены пациенты, госпитализированные в инфекционный госпиталь, развернутый на базе ЦГКБ № 1 г. Екатеринбурга, в период с июня по август 2020 г. и октябрь 2020 – январь 2021 г., с подтвержденным диагнозом COVID-19 средне-тяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения; возраст – старше 18 лет; наличие в анамнезе (до госпитализации по поводу COVID-19) одного или нескольких сопутствующих ССЗ, зарегистрированных документально, при которых показан регулярный прием гиполипидемических препаратов: хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), артериальная гипертензия (АГ), ишемический инсульт.

Критерии исключения: пациенты моложе 18 лет; повышенная чувствительность к любым компонентам препаратов из группы статинов; заболевания печени в активной стадии; цирроз печени любой этиологии; повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза более чем в три раза по сравнению с ВГН; заболевания скелетных мышц; беременность / период грудного вскармливания; дефицит лактазы; пациенты, имеющие в анамнезе ОНМК по геморрагическому типу.

Диагноз COVID-19 был подтвержден на основании результатов лабораторной диагностики (ПЦР-тест), инструментальной диагностики (КТ органов грудной клетки) и клинической картины.

Первоначально проведен анализ 484 историй болезни. Из них 387 больных (79,96 %) были выписаны из стационара с выздоровлением по поводу COVID-19. У остальных 97 (20,04 %) человек заболевание закончилось летальным исходом. Критериям включения из 387 пациентов соответствовали 77 (19,9 %) человек, 310 (80,1 %) больных не соответствовали, в связи с чем не были включены в анализ.

При проведении телефонных консультаций с тремя пациентами не удалось установить связь, судьба их неизвестна. В основное исследование было включено 74 (19,12 %) человека, которые соответствовали критериям включения.

Статистический анализ был проведен при помощи программы IBM SPSS Statistics 26 версии. Использованы стандартные методы описательной статистики: количественные данные проверены на нормальность распределения (критерий Шапиро – Илка, Колмогорова – Смирнова), при нормальном распределении данные представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения, для ненормального распределения – в виде медианы и 25/75 перцентилей, для категориальных переменных определены доли. Сравнительный анализ категориальных переменных выполнен с помощью критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера, также определено ОШ с 95 % ДИ. Сравнительный анализ количественных показателей проведен при помощи U-критерия Манна – Уитни.

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты (74 человека) для дальнейшего анализа была разделены на две группы: группа 1 – пациенты, регулярно принимающие статины ($n = 33$; 44,59 %); группа 2 – пациенты, не принимающие статины до госпитализации, во время госпитализации и после выписки из инфекционного госпиталя ($n = 41$; 55,41 %).

В результате сравнения пациентов этих групп не было выявлено статистически значимых различий по возрасту и полу, однако в группе больных, принимающих статины, пациенты были немного старше: средний возраст пациентов, принимающих статины, составил $69,94 \pm 8,88$ полных лет, не принимающих статины – $63,39 \pm 10,81$, $p = 0,056$. Мужчин в группе 1 было 18 (54,55 %), в группе 2 – 22 (53,66 %), $p = 0,563$. Женщин – 15 (45,45 %) и 19 (46,34 %) соответственно, $p = 0,563$. При анализе степени тяжести состояния пациентов в момент госпитализации достоверных различий выявлено не было, но тяжелое течение COVID-19 наиболее часто наблюдалось среди пациентов, не принимающих статины (группа 1: $n = 3$; 9,09 %; группа 2: $n = 10$; 24,39 %, $p = 0,125$) (табл. 1).

При анализе лабораторных показателей при поступлении в инфекционный госпиталь обращает внимание статистически значимое более низкое значение СРБ у пациентов, принимавших статины: в группе 1 СРБ составил $39,95 [19,2 - 55,7]$ мг/л, в группе 2 – $72,26 \pm 51,33$ мг/л, $p = 0,048$. Отличия между уровнем лейкоцитов, тромбоцитов, МНО, ПТИ, АЧТВ оказались статистически не значимы (табл. 1).

При анализе групп лекарственных препаратов, которые пациенты регулярно использовали для лечения ССЗ, выявлено, что β -адреноблокаторы статистически значимо чаще использовали в группе пациентов, принимающих статины, что возможно связано с наибольшей распространенностью инфаркта миокарда в анамнезе у этих больных (группа 1: $n = 26$; 78,79 %; группа 2: $n = 22$;

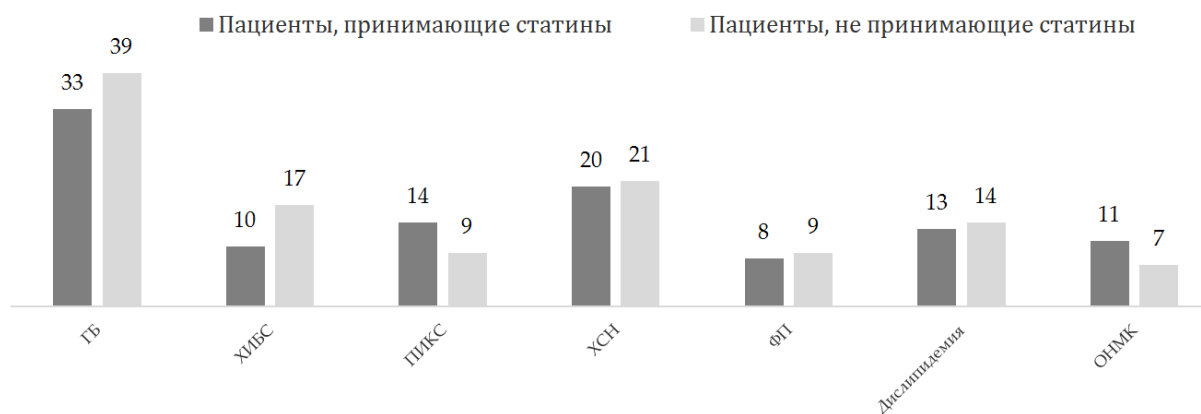


Рис. 1. Соотношение больных принимавших и не принимавших статины при различной сердечно-сосудистой патологии среди пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя

Таблица 1

Характеристика выписанных пациентов				
Характеристики пациентов		Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 41)	p
Возраст (полных лет)		69,94 ± 8,88	65,39 ± 10,81	0,056
мужчины	абс.	18	22	0,563
	%	54,55	53,66	
женщины	абс.	15	19	0,563
	%	45,45	46,34	
средняя степень тяжести COVID-19	абс.	28	31	0,392
	%	84,85	75,61	
тяжелая степень тяжести COVID-19	абс.	3	10	0,125
	%	9,09	24,39	
крайне тяжелое течение COVID-19	абс.	2	0	0,195
	%	6,06	0	
Лабораторные показатели в острый период COVID-19, при поступлении в инфекционный госпиталь				
СРБ, мг/л		39,95 [19,2–55,7]	75,26 ± 51,33	0,048
Тромбоциты, 10 ⁹ /л		211,54 ± 90,71	187 [158–221]	0,752
ПТИ, %		97 [88,9–100,9]	92 [88–100]	0,211
МНО		1,05 [1,0–1,12]	1,09 [1,0–1,2]	0,412
АЧТВ, сек		29,65 [26,6–36,45]	31,29 ± 4,49	0,848
Лейкоциты, 10 ⁹ /л		5,9 [4,9–7,4]	6,93 ± 2,73	0,539

53,66 %; $p = 0,024$). Также пациенты использовали ингибиторы РААС, блокаторы кальциевых каналов, антиагреганты, антикоагулянты, сердечные гликозиды, петлевые, тиазидные и калийсберегающие диуретики, различия между группами достоверно не отличались. Из 74 человек только 33 (44,59 %) пациента принимали статины: аторвастатин оказался наиболее часто назначаемым препаратом ($n = 29$; 87,88 %), розувастатин и симвастатин принимали четверо больных ($n = 2$; 6,06 %; $n = 2$; 6,06 % соответственно) (табл. 2).

В период наблюдения больных (1 и 2 волна COVID-19 инфекции) в острый период болезни все пациенты ($n = 74$; 100 %) получали лечение согласно рекомендациям МЗ России в полном объеме.

В структуре сопутствующей ССП гипертоническая болезнь занимала ведущее место и наблюдалась у 72 (97,3 %) человек. Из них только 33 (45,83 %) пациента принимали статины до поступления в инфекционный госпиталь [7], во время стационарного лечения и после выписки, а 39 (54,17 %) больных не использовали их в комплексной терапии. ХИБС

Перечень групп принимаемых лекарственных препаратов среди выписанных пациентов

Фармакологическая группа		Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 41)	p
В- адреноблокатор	абс.	48		0,024
	%	64,86		
	абс.	26	22	
	%	78,79	53,66	
Ингибиторы РААС	абс.	50		0,395
	%	67,57		
	абс.	24	26	
	%	72,73	63,41	
Блокатор кальциевых каналов	абс.	21		0,799
	%	28,38		
	абс.	10	11	
	%	30,3	26,83	
Антиагреганты	абс.	42		0,284
	%	56,76		
	абс.	21	21	
	%	63,64	51,22	
Антикоагулянты	абс.	9		0,501
	%	12,16		
	абс.	5	4	
	%	15,15	9,76	
Сердечные гликозиды	абс.	1		0,446
	%	1,35		
	абс.	1	0	
	%	3,03	0	
Петлевой диуретик	абс.	6		0,686
	%	8,11		
	абс.	2	4	
	%	6,06	9,76	
Тиазидный диуретик	абс.	8		0,725
	%	10,81		
	абс.	3	5	
	%	9,1	12,2	
Калийсберегающий диуретик	абс.	9		0,176
	%	12,16		
	абс.	6	3	
	%	18,18	7,32	
Статины	абс.	33	0	0,001
	%	44,59	0	
аторвастатин	абс.	29		
	%	87,88		
розувастатин	абс.	2		
	%	6,06		
симвастатин	абс.	2		
	%	6,06		

Сопутствующая патология у выписанных пациентов

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология		Группа 1 (n = 33)		Группа 2 (n = 41)	p
Гипертоническая болезнь	абс.	72			
	%	97,3			
	абс.	33		39	0,499
	%	45,83		54,17	
ХИБС	абс.	27			
	%	36,48			
	абс.	10		17	0,322
	%	37,04		62,96	
Перенесенный инфаркт миокарда	абс.	23			
	%	31,08			
	абс.	14		9	0,059
	%	60,87		39,13	
Хроническая сердечная недостаточность	абс.	41			
	%	55,41			
	абс.	20		21	0,419
	%	48,74		51,26	
Фибрилляция предсердий	абс.	17			
	%	22,97			
	абс.	8		9	1,00
	%	47,06		52,94	
Ишемическое ОНМК	абс.	18			
	%	24,32			
	абс.	11		7	0,172
	%	61,11		38,89	

Таблица 4

Новые сердечно-сосудистые события и ухудшение основной кардиологической патологии у пациентов на госпитальном этапе и в течение трех месяцев после выписки

Сердечно-сосудистое событие		Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 41)	P
Сердечно-сосудистые события на госпитальном этапе				
Острый инфаркт миокарда	абс.	0	1	1,0
	%	0	2,44	
Нарушения сердечного ритма	абс.	3	3	1,0
	%	9,09	7,32	
Всего	абс.	3	4	1,0
	%	9,09	9,76	
Новые сердечно-сосудистые события пациентов в течение трех месяцев после выписки				
Ишемический инсульт	абс.	0	6	0,03
	%	0	14,63	
Тромбоэмболия легочной артерии	абс.	0	1	1,0
	%	0	2,44	
Транзиторная ишемическая атака	абс.	1	0	0,446
	%	3,03	0	
Нестабильная стенокардия	абс.	0	1	1,0
	%	0	2,44	
Нарушения сердечного ритма	абс.	0	1	1,0
	%	0	2,44	
Все сердечно-сосудистые события	абс.	1	9	0,036
	%	3,03	21,95	
Ухудшение основной кардиологической патологии				
Ухудшение течения стабильной стенокардии	абс.	1	4	0,373
	%	3,03	9,76	
Нестабильное АД	абс.	9	10	0,795
	%	27,27	24,39	

установлена у 27 (36,48 %) пациентов, в 1,7 раза чаще в группе не принимавших статины. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 23 (31,08 %) человека, из них только 14 (60,87 %) принимали статины. У 17 (22,97 %) госпитализированных была фибрилляция предсердий, из них 8 (47,06 %) больных принимали статины в комплексной терапии. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в анамнезе задокументировано у 18 (24,32 %) пациентов, статины принимали из них 11 (61,11 %) человек. Среди выписанных больных клинические признаки ХСН были у 41 (55,41 %) пациента, из них 20 (48,78 %) использовали статины (табл. 3).

За период госпитализации у пациентов из двух групп зарегистрировано семь новых сердечно-сосудистых событий, большинство из них касалось нарушений ритма и проводимости. В группе па-

циентов, принимающих статины, – три события в виде нарушений сердечного ритма (экстрасистолическая аритмия, фибрилляция предсердий, замедление АВ-проведения). В группе 2 – четыре события: один повторный острый инфаркт миокарда, три нарушения сердечного ритма и проводимости (экстрасистолическая аритмия, фибрилляция предсердий, неполная блокада левой ножки п. Гисса). Частота сердечно-сосудистых событий в двух группах была статистически не значима ($p = 1,0$) (табл. 4). Стоит заметить, что в обеих группах нарушения сердечного ритма наблюдалось чаще, чем инфаркт миокарда. Объяснением этого факта может служить прием на госпитальном этапе комбинации препаратов, влияющих на увеличение интервала QT (азитромицин и гидроксихлорохин). Кроме того, нарушения сердечного ритма и проводимости у пяти человек (83,33 %) наблюдались

несмотря на регулярный прием бисопролола. В настоящее время достоверно известно о кардиотоксичности гидроксихлорохина и азитромицина как в монотерапии, так и в комбинации [8], но нет данных о их взаимодействии с β -адреноблокаторами.

В течение первых трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя у пациентов, не принимавших статины, зарегистрировано девять (21,95 %) новых сердечно-сосудистых событий: ишемический инсульт – у шести (14,63 %) человек, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у одного (2,44 %) больного, нестабильная стенокардия – у одного (2,44 %) пациента, нарушения сердечного ритма – у одного (2,44 %) выписанного (табл. 4). Средний возраст этих пациентов составил $70,3 \pm 8,53$ полных года.

В группе пациентов, принимавших статины, зарегистрировано одно (3,03 %) нежелательное событие, – транзиторная ишемическая атака у пациентки 70 лет, которая имела сопутствующую гипертоническую болезнь и ОНМК по ишемическому типу в анамнезе.

В соответствии с полученными данными частота сердечно-сосудистых событий была статистически значимо выше в группе пациентов, не принимающих статины, по сравнению с пациентами, регулярно принимавшими статины ($p = 0,036$). Шансы развития сердечно-сосудистых событий у пациентов в группе 2 (не принимающих статины) были в девять раз выше, чем при регулярном приеме (ОШ 0,11; 95 % ДИ: 0,01–0,92). Связь между признаками наличия сердечно-сосудистого события и приемом статинов была средней ($V = 0,275$), что свидетельствует о том, что события будут чаще развиваться в больших выборках.

В результате сравнения течения основных ССЗ в двух группах после выписки из инфекционного госпиталя ухудшение течения стабильной стенокардии реже наблюдалось у пациентов, принимавших статины (группа 1: $n = 1$; 3,03 %; группа 2: $n = 4$; 9,76 %, $p = 0,373$). Нестабильное артериальное давление наблюдалось у 19 (25,68 %) человек (группа 1: $n = 9$; 27,27 %; группа 2: $n = 10$; 24,39 %; $p = 0,795$).

В течение трех месяцев летальный исход зарегистрирован только у одного (1,35 %) пациента с повторным ОНМК, который не принимал гиполипидемическую терапию.

Таким образом, около половины пациентов, нуждающихся в регулярном приеме статинов, не использовали препараты этой группы в комплексном лечении как до заболевания COVID-19 и во время пребывания в стационаре, так и после выписки, что возможно явилось причиной более частых сердечно-сосудистых событий среди этих больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование различных групп лекарственных препаратов у кардиологических больных оказывает разное влияние на прогноз течения болезни и на летальный исход заболевания. Среди них статины завоевали одно из лидирующих мест. Все представите-

ли этой группы показали в клинических исследованиях выраженное снижение кардиологической и общей смертности [1, 2], кроме этого, за счет большого количества нелипидных эффектов они обладают способностью нормализовать функцию эндотелия сосудов, снижать агрегацию тромбоцитов и уменьшать проявления системного воспаления, что очень важно для кардиологических больных на фоне вирусной инфекции COVID-19. Одним из наиболее изученных представителей группы статинов является аторвастатин. Еще в начале XXI века были получены результаты влияния аторвастатина на твердые конечные точки у больных с острым коронарным синдромом [9, 10], пациентов с сахарным диабетом 2 типа [11], артериальной гипертонией [12], у пациентов с ИБС и после инфаркта миокарда [13, 14], а также в исследовании по регрессии коронарного атеросклероза [15].

Положительные клинические эффекты аторвастатина связаны как с выраженным снижением уровня ХС ЛПНП на 30–50 %, так и нелипидными (плейотропными) эффектами. При вторичном анализе результатов исследования PROVE-IT TIMI-22 оказалось, что наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось у пациентов, достигших «двойной» цели – уровня ХС ЛПНП менее 2 ммоль/л и уровня высокочувствительного С-реактивного протеина (вЧСРП) менее 2 г/л.

В REVERSAL при помощи современной методики внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения была показана возможность замедления прогрессии коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином (80 мг/сут). За 18 месяцев уровень ЛПНП снизился до 2,8 ммоль/л (-25,2 %) в группе правастатина и до 2,0 ммоль/л (-46,3 %) – в группе аторвастатина. Целевого значения (ниже 2,6 ммоль/л) достигли 67 % больных группы правастатина и 97 % группы аторвастатина. Также отмечено снижение на 5,2 % уровня СРП в группе правастатина и на 36,4 % в группе больных, получавших аторвастатин. Таким образом, в исследовании REVERSAL применение аторвастатина в максимальной дозе остановило прогрессирование атеросклеротических изменений коронарных артерий.

За годы пандемии коронавирусной инфекции были получены новые результаты положительного влияния применения статинов.

По данным нашего исследования регулярный прием статинов был связан со снижением сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19 и в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя. Благоприятный эффект длительного приема статинов, наблюдаемый в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде, вероятно, может быть обусловлен их дополнительными защитными эффектами: противовоспалительным, антитромботическим, иммуномодулирующим и уменьшающим эндотелиальную дисфункцию.

Противовоспалительный эффект статинов сложен и заключается в ингибировании гена MYD88, подавлении активации пути NF- κ B. Вследствие чего, возможно, эти препараты предотвращают выраженное воспаление у пациентов с COVID-19 [16, 17]. По данным исследования X.J. Zhang с соавт. у пациентов, получавших статины, в остром периоде COVID-19 наблюдались более низкие уровни интерлейкина 6, СРБ и количества нейтрофилов [6]. По результатам нашего анализа применение статинов также ассоциировалось со сниженным уровнем СРБ при поступлении больных в стационар. В группе пациентов, принимающих статины до поступления в стационар, средний уровень СРБ был статистически значимо ниже и составил 52,1 [20,75–92,85] мг/л, в сравнении с больными, которые не использовали препараты этой группы, – 94,2 [39,6–131,4] мг/л ($p = 0,008$).

Было доказано, что SARS-CoV-2 поражает эндотелий сосудов в различных органах [18]. При COVID-19 эндотелиальная дисфункция может усиливаться, предрасполагая пациентов к микро- и макрососудистым тромботическим событиям [19]. Известно, что статины улучшают эндотелиальную дисфункцию у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с риском их развития [20]. В этот процесс вовлечено несколько механизмов, в том числе сверхэкспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота, ингибирование провоспалительных путей, дезактивация тромбоцитов и антитромботические свойства [21, 22]. Эти эффекты, вызванные статинами, могут быть полезны для пациентов с COVID-19 в разные периоды заболевания.

Также в работе R.R. Rodrigues-Diez с соавт. было показано, что статины могут модулировать проникновение вируса SARS-CoV-2, воздействуя на липидные клеточные рафты (субдомены плазматической мембраны), снижая в них концентрацию липидов [23]. При коронавирусной инфекции липидные рафты помогают взаимодействию между белком S и рецептором ACE2, тем самым способствуя вирусному эндоцитозу. Истощение запасов холестерина и разрушение липидных рафт может снизить экспрессию вирусных частиц путем ингибирования проникновения вируса в клетки-хозяева [24]. Кроме того, статины подавляют экспрессию CD-147 и ограничивают взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ-2, что приводит к ограничению проникновения вируса в клетки-хозяина [25]. Следовательно, препараты, подавляющие синтез

холестерина (статины), могут быть полезны для подавления репликации вируса, оказывая защитные эффекты [23]. Возможно, эти данные объясняют то, что среди пациентов, принимавших статины, была установлена тенденция к уменьшению тяжелого и очень тяжелого течения болезни почти в 1,9 раза, хотя различия недостоверны (ОШ 0,53; 95 % ДИ 0,22–1,31). L.B. Daniels с соавт. сообщили, что использование статинов в течение 30 дней до госпитализации по поводу COVID-19 связано с более быстрым временем выздоровления и снижением риска тяжелого течения COVID-19 [26].

В период госпитализации (в первую и вторую волну COVID-19) у пациентов регистрировались нарушения сердечного ритма и проводимости в обеих группах, что в настоящей работе мы можем связать с приемом комбинации кардиотоксичных препаратов (азитромицина и гидроксихлорохина), за счет опосредованного влияния на процессы проводимости, в первую очередь благодаря гипокалиемии. Подтверждением этого являются результаты крупного исследования, проведенного N.S. Nguyen с соавт., в котором был проанализирован риск развития сердечно-сосудистых побочных реакций среди более 21 млн всех случаев приема данных препаратов. При сравнении комбинации гидроксихлорохина + азитромицин с монотерапией этими препаратами частота развития удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии была больше и составила 1,5 и 0,6 % соответственно (ОШ для зарегистрированных событий: 2,48, 95 % ДИ: 1,28–4,79) [8].

Мы не смогли проанализировать разницу исходов в зависимости от используемого статина, так как 40 (88,89 %) человек из 45 принимавших статины использовали аторвастатин. Однако в исследовании Rossi с соавт. отмечено, что прием симвастатина и аторвастатина снижал смертность у пациентов с COVID-19, тогда как у пациентов, получавших правастатин и розувастатин, такой разницы не наблюдалось [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период пандемии COVID-19 специализированная кардиологическая помощь должна быть доступна всем пациентам с целью назначения адекватной кардиотропной терапии, в том числе гиполлипидемической, для снижения риска неблагоприятного исхода и осложнений COVID-19.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
2. Montori V.M., Devereaux P.J., Adhikari N.K. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005;294(17):2203–2209. <https://doi.org/10.1001/jama.294.17.2203>.
3. Subir R., Jagat J.M., Kalyan K.G. Pros and cons for use of statins in people with coronavirus disease-19 (COVID-19). *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1225–1229. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.011>.
4. Adam O., Ulrich L., James L.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120(1):229–243. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308537>.

5. Reiner Z., Hatampour M., Banach M. et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. Arch Med Sci. 2020;16(3):490–496. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655>.
6. Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X. et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. Cell Metab. 2020;32(2):176–187. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.
7. Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Макарович А.Г., Веденская С.С. Влияние регулярного приёма статинов на развитие сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19 и в течение трёх месяцев после выписки из инфекционного госпиталя. Часть 1. Анализ пациентов с летальным исходом в период госпитализации. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):58–66. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-58-66>.
8. Nguyen L.S., Dolladille C., Drici M.D. et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Hydroxychloroquine and Azithromycin: An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. Circulation. 2020;142(3):303–305. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238>.
9. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(13):1711–1718. <http://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>.
10. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med. 2005;352(1):20–28. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa042378>.
11. Murad O., Palmer J., Sowers J., McFarlane S.I. Statins and CVD prevention in the diabetic population: implications of the CARDS trial. Curr Diab Rep. 2005;5(3):191–193. <http://doi.org/10.1007/s11892-005-0008-1>.
12. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B., Wedel H. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). Am J Cardiol. 2005;96(5A):39F–44F. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.025>.
13. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352(14):1425–1435. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>.
14. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294(19):2437–2445. <http://doi.org/10.1001/jama.294.19.2437>.
15. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(9):1071–1080. <http://doi.org/10.1001/jama.291.9.1071>.
16. Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of middle east respiratory syndrome infection. mBio. 2015;6(4):e01120. <http://doi.org/10.1128/mBio.01120-15>.
17. Koushki K., Shahbaz S.K., Mashayekhi K. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;6(10):175–199. <http://doi.org/10.1007/s12016-020-08791-9>.
18. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417–1418. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
19. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. Atherosclerosis. 2020;314:58–62. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>.
20. Reriani M.K., Dunlay S.M., Gupta B. et al. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18(5):704–716. <http://doi.org/10.1177/1741826711398430>.
21. Margaritis M., Channon K.M., Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. Antioxid Redox Signal. 2014;20(8):1198–1215. <http://doi.org/10.1089/ars.2013.5430>.
22. Penny W.F., Ben-Yehuda O., Kuroe K. et al. Improvement of coronary artery endothelial dysfunction with lipid-lowering therapy: heterogeneity of segmental response and correlation with plasma-oxidized low density lipoprotein. J Am Coll Cardiol. 2001;37(3):766–774. [http://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01180-3](http://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01180-3).
23. Rodrigues-Diez R.R., Tejera-Muñoz A., Marquez-Exposito L. Statins: could an old friend help in the fight against COVID-19? Br J Pharmacol. 2020;177(21):4873–4886. <http://doi.org/10.1111/bph.15166>.
24. Fernández-Oliva A., Ortega-González P., Risco C. Targeting host lipid flows: Exploring new antiviral and antibiotic strategies. Cell Microbiol. 2019;21(3):e12996. <http://doi.org/10.1111/cmi.12996>.
25. Sasidhar M.V., Chevoor S.K., Eickelberg O. Downregulation of monocytic differentiation via modulation of CD147 by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. PLoS One. 2017;12(12):e0189701. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0189701>.
26. Daniels L.B., Sitapati A.M., Zhang J. et al. Relation of statin use prior to admission to severity and recovery among COVID-19 inpatients. Am J Cardiol. 2020;136:149–155. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>.
27. Rossi R., Talarico M., Coppi F., Boriani G. Protective role of statins in COVID 19 patients: importance of pharmacokinetic characteristics rather than intensity of action. Intern Emerg Med. 2020;15(8):1573–1576. <http://doi.org/10.1007/s11739-020-02504-y>.

Сведения об авторах:

Е. С. Клячина – ассистент кафедры;
 О. Г. Смоленская – доктор медицинских наук, профессор;
 А. Г. Макаровичкин – кандидат медицинских наук;
 С. С. Веденская – кандидат медицинских наук.

Information about the authors

E. S. Klyachina – Department assistant;
 O. G. Smolenskaya – Doctor of Science (Medicine), Professor;
 A. G. Makarochkin – Ph.D. in medicine;
 S. S. Vedenskaya – Ph.D. in 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. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Ethics approval. The study is approved by the local ethics committee.

Информированное согласие подписали все участники исследования.

Informed consent was signed by all study participants.

Статья поступила в редакцию 30.05.2022; одобрена после рецензирования 22.08.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 30.05.2022; approved after reviewing 22.08.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 69-82.

Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 6. P. 69-82.

Научная статья

УДК 616-084:616-057

DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-69-82.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОЧИХ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ВРЕДНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ

Татьяна Федоровна Благинина¹, Евгения Владимировна Кардакова²,
Наталия Геннадиевна Платицына³, Татьяна Викторовна Болотнова⁴

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

¹ tatjanka1406@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7489-8122>

² kardakova74@list.ru

³ 931530@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7327-6655>

⁴ tatyana.bolotnova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9776-5506>

Аннотация

Введение. Проведенный периодический медицинский осмотр работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов показал высокую распространенность факторов риска и хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). **Цель исследования** – оценить эффективность пациентоориентированной профилактики ХНИЗ у рабочих, подвергающихся воздействию вредных производственных факторов в разных профессиональных категориях. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 656 работающих, которые после периодического медицинского осмотра получили одну программу профилактики ХНИЗ. Эффективность предпринимаемой программы пациентоориентированной профилактики оценивалась на следующих основаниях: динамика первичной заболеваемости ХНИЗ, распространенность факторов риска ХНИЗ и контроля ХНИЗ, временная и стойкая нетрудоспособность, частота обращений за медицинской помощью, регулярность и полнота заполнения медицинской документации, частота профилактических приемов терапевта и кардиолога в здравпункте, кардиоваскулярный и профессиональный риски. **Результаты.** Спустя один год после проведения пациентоориентированной профилактики был проведен контроль над течением ХНИЗ. Хороший результат достигнут у 43 % работающих, спустя пять лет – у 29 %. При этом более высокие результаты были получены в группе с 4–6 вредными производственными факторами. Ведущими факторами являлись общая вибрация и производственный шум, производственная пыль, сварочный аэрозоль. Отмечено снижение кардиоваскулярного риска на 47 % и профессионального риска на 30 %. Медиана временной нетрудоспособности составила 10,6 дня (95 % ДИ: 6,2–12,3) спустя один год в группе 2, что меньше на 5,2 дня; наименьшая медиана по времени возникновения ХНИЗ – 12,4 мес. (95 % ДИ: 7,7–15,1) в группе сравнения. **Обсуждение.** Ранее уже существовала организация лечебно-профилактической работы в цеховых здравпунктах. Применение в ней новых методов и инструментов доказывает эффективность пациентоориентированной профилактики ХНИЗ у работающих на промышленном предприятии. **Заключение.** Пациентоориентированная профилактика ХНИЗ проводилась в разных профессиональных группах. Полученные результаты продемонстрировали эффективность этой работы у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов.

Ключевые слова: профессионально обусловленные заболевания, пациентоориентированная профилактика, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиоваскулярный риск, профессиональный риск

Для цитирования: Благинина Т.Ф., Кардакова Е.В., Платицына Н.Г., Болотнова Т.В. Эффективность пациентоориентированной профилактики хронических неинфекционных заболеваний у рабочих, подвергающихся воздействию вредных производственных факторов. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 69-82. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-69-82>.

@ Балычкинова Т.В., Жуков В.В.

@ Balykchinova T.V., Zhukov V.V.

EFFECTIVENESS OF PATIENT-ORIENTED PREVENTION OF CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES IN WORKERS EXPOSED TO HARMFUL FACTORS OF PRODUCTIONTatyana F. Blaginina¹, Evgenia V. Kardakova², Natalia G. Platitsyna³, Tatyana V. Bolotnova⁴

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

¹ tatjanka1406@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7489-8122>² kardakova74@list.ru³ 931530@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7327-6655>⁴ tatyana.bolotnova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9776-5506>**Abstract**

Introduction. Conducted a periodic medical examination of workers under the influence of harmful factors of production has shown a high prevalence of risk factors and chronic non-infectious diseases (NCDs). **The aim of the study** was to evaluate the effectiveness of patient-oriented prevention of NCDs in workers exposed to hazardous industrial factors in different occupational categories. **Materials and methods** The study included 656 workers who received one NCDs prevention program after a periodic medical examination. The effectiveness of the undertaken patient-centered prevention program was evaluated on the following grounds: the dynamics of primary NCDs morbidity, the prevalence of NCDs risk factors and NCDs control, temporary and permanent disability, frequency of visits for medical care, regularity and completeness of medical records, the frequency of preventive appointments with a therapist and cardiologist in the health center, cardiovascular and occupational risks. **Results** One year after the patient-oriented prophylaxis, the course of NCDs was monitored. Good result was achieved in 43 % of workers, after 5 years – in 29 %. At the same time higher results were obtained in the group with 4–6 harmful industrial factors. The leading factors were general vibration and industrial noise, industrial dust, welding aerosol. The reduction of cardiovascular risk by 47 % and occupational risk by 30 % was registered. Median temporary disability was 10.6 days (95 % CI: 6.2–12.3) after 1 year in group 2, which was 5.2 days less; the lowest median time of NCDs was 12.4 months (95 % CI: 7.7–15.1) in the comparison group. **Discussion.** Previously, there was already an organization of therapeutic and preventive work in shop floor health posts. Its application of new methods and tools proves the effectiveness of patient-oriented prevention of NCDs among workers at an industrial enterprise. **Conclusion** Patient-oriented prevention of NCDs was carried out in different occupational groups. The results demonstrated the effectiveness of this work in workers exposed to harmful occupational factors.

Keywords: work-related diseases, patient-centered prevention, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular risk, occupational risk

For citation:

Blaginina T.F., Kardakova E.V., Platitsyna N.G., Bolotnova T.V. Effectiveness of patient-oriented prevention of chronic non-infectious diseases in workers exposed to harmful factors of production. Ural medical journal. 2022;21(6): 69-82. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-69-82>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Росстата каждый третий рабочий подвергается воздействию вредных производственных факторов и каждый пятый – воздействию опасных производственных факторов [1]. В неудовлетворительных санитарно-гигиенических условиях труда находится около 20 млн человек [2]. Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются многофакторными заболеваниями, где рабочая среда играет далеко не последнюю роль в этиологии, хотя влияют и факторы окружающей среды, образ жизни, а также индивидуальная восприимчивость организма [3–6].

В последнее время увеличился прирост профессиональных заболеваний, связанных с физическими факторами – производственным шумом и вибрацией [1, 8]. Однако профессиональные заболевания значительно уступают ХНИЗ у трудоспособного населения по их распространенно-

сти, возникновению временной и стойкой утраты трудоспособности. Они также связаны с влиянием вредных производственных факторов и факторов трудового процесса [4, 5, 7, 9, 10, 11]. Так, впервые выявленная инвалидность в РФ за 2020 г. трудоспособного населения составила 0,05 на 10 тыс. человек от профессиональных заболеваний, а от ХНИЗ – 32 на 10 тысяч человек [12].

Одними из самых распространенных производственно обусловленных заболеваний являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ишемический инсульт, некоторые злокачественные новообразования [10, 11, 13, 14]. В промышленно развитых странах расширяется перечень ХНИЗ, связанных с работой. Хотя проблема существует, но не разработано нормативной документации оценки профессионального риска у пациентов с ХНИЗ [15, 16, 17]. В 2019 году начался пересмотр существующего руковод-

ства по оценке профессионального риска для здоровья работников в мире и в РФ [5, 18, 19].

Многофакторные заболевания сегодня обусловлены вредными и опасными производственными факторами, рабочими факторами и факторами вне рабочего времени [7–9]. Одной из главных перспектив в практике по охране здоровья работающих является разработка пациентоориентированной (пациентцентричной) профилактики [20, 21, 22]. В нее входит ранняя и скрининговая диагностика болезней [4], связанных с работой; оценка индивидуализированного подбора инструментов для профилактики [17, 24] и профессионального риска [15]. Пациентоориентированный подход к профилактике ХНИЗ для работающих является сложным по управлению, так как, кроме медицинских, в его структуре присутствуют психологические и социально-экономические факторы, на которые можно воздействовать [22, 23]. Ежегодно по результатам периодических медицинских осмотров в организациях рекомендуется проведение профилактических мероприятий, таких как своевременное прохождение периодических осмотров, плановая вакцинация, использование средств защиты работников и контроль их использования. Однако распространенность более тяжелого течения ХНИЗ с коморбидными заболеваниями остается нерешенной проблемой [20].

Цель исследования – оценить эффективность пациентоориентированной профилактики ХНИЗ у рабочих, подвергающихся воздействию вредных производственных факторов и факторов трудового процесса в профессиональных группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2016–2021 гг. в здравпункте промышленного обрабатывающего предприятия г. Тюмени, условия труда которого характеризовались воздействием общей вибрации, производственной пыли, шума, тяжестью трудового процесса, повышенным уровнем микроклимата. Наше исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации.

Объектом исследования являлась репрезентативная выборка генеральной совокупности – 656 работающих на предприятии. Критерии включения: подписанное информированное согласие и возраст обследованных – от 18 до 75 лет, отсутствие противопоказаний к работе. Критерии исключения соответствовали перечню медицинских противопоказаний к работам с конкретными вредными производственными факторами (приложение 2 Приказа МЗ РФ № 29н от 01.04.2021 г. «Об утверждении порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников»). Работающие в условиях воздействия вредных производственных факторов после периодического медицинского осмотра

получили расширенную программу профилактики ХНИЗ в разных группах наблюдения в течение 2016 года. Затем были даны рекомендации по дальнейшему проведению профилактических мероприятий и продолжено проведение периодических медицинских осмотров.

В исследовании количество мужчин ($n = 453$, 69,1 %) преобладало над количеством женщин ($n = 203$, 30,9 %), $p < 0,001$. Профессиональные группы определялись по Международной стандартной классификации профессий ISCO-08 [25]. Средний возраст работающих составил $48,3 \pm 14,2$ года. Затем каждая профессиональная группа с учетом ведущего производственного фактора или одинакового комбинированного воздействия, количества вредных производственных факторов и стажа работы отнесена к трем профессиональным категориям.

Группу сравнения составили контрольно-управленческие профессии (инженеры, начальники участков, начальники отделов, технологи, водители) без вредных производственных факторов цехов (66 человек). В этой группе было 30 женщин и 36 мужчин, средний стаж – $27,1 \pm 15,4$ года; условия труда соответствовали классу 2.

Группу 1 составили мастера, контролеры, штукатуры (маляры), не работающие в цехах. В этой группе отмечаются 2–3 вредных производственных фактора, без вредных производственных факторов цехов ($M(SD)$ 2,3 $\pm$ 1,3). Здесь ведущими вредными производственными факторами являются физическое перенапряжение, статические нагрузки, работа на высоте. В группе работают 185 человек, из них 71 женщина и 114 мужчин. Средний стаж труда в этих условиях – $15,9 \pm 14,3$ года. Условия труда соответствуют классу 2.

Основную профессиональную группу производства (группу 2) составили машинисты, слесари-ремонтники, операторы, дозировщики, арматурщики, формовщики, монтажники, электрогазосварщики, отделочники. В данной группе отмечаются 4–6 вредных производственных факторов ($M(SD)$ 3,2 $\pm$ 1,6). Из них ведущими производственными факторами цехов являются воздействие вибрации и производственного шума, производственной пыли, сварочного аэрозоля, воздействие низких температур, физического напряжения. Здесь работает 405 человек, из них 102 женщины и 303 мужчины. Средний стаж труда в этих условиях – $27,7 \pm 13,8$ лет. В группе выявлены повышенные уровни вредных производственных факторов комбинированного воздействия факторов, что соответствует 3-му классу 2-й степени вредности. Средний возраст работающих в группах сопоставим, статистически значимой разницы не выявлено ($p = 0,526$). Статистически значимых различий по полу не выявлено ($p = 0,527$). В группе 2 были выделены подгруппы по этиологическому принципу:

– подгруппа 1 с воздействием локальной вибрации – арматурщики, бетонщики, плотники, мон-

тажники; 112 работающих (27,7 %);

– подгруппа 2 с воздействием общей вибрации и производственного шума – машинисты; 33 работающих (8,1 %);

– подгруппа 3 с воздействием производственного шума – мастера, операторы; 36 работающих (8,8 %);

– подгруппа 4 с воздействием сварочного аэрозоля – электрогазосварщики; 41 работающий (10,1 %);

– подгруппа 5 с воздействием аэрозоля фиброгенного и смешанного действия (бетонщики, слесари, электромонтеры, смазчики, формовщики, обмотчики, токари, столяры, дробильщики, изолировщики); 183 работающих (45,2 %).

Вредные производственные факторы и факторы трудового процесса оценены по специальной оценке условий труда сотрудниками Роспотребнадзора региона согласно Руководству Р. 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» [26]. Применены общепринятые методы исследований, включающие изучение запыленности воздуха рабочей зоны, определение уровней производственного шума, параметров микроклимата, тяжести и напряженности трудового процесса.

Для реализации поставленной цели были применены методы (см. ниже) на основании Приказа МЗ РФ № 29н от 01.04.2021 г. «Об утверждении порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников» и Приказа от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (ранее 2019 г. утратил силу Приказ Минздрава РФ от 21.12.2012 № 1344Н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения»). Всем пациентам проведены антропометрия, физикальное обследование, оценка относительного и абсолютного сердечно-сосудистого риска SCORE по шкале для стран высокого и очень высокого риска и профессионального риска [15]. Клинико-лабораторные методы исследования включали: общий анализ крови, общий анализ мочи с определением микроальбуминурии; биохимические методы исследования (глюкоза, общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды, АСТ, АЛТ, гликированный гемоглобин, мочевая кислота, креатинин с определением скорости клубочковой фильтрации СКД-EPI, С-реактивный белок). Инструментальные методы обследования представлены рентгенографией легких в двух проекциях, 12-канальной электрокардиографией в покое, спирометрией, пульсоксиметрией, холтеровским мониторингом артериального давления и ЭКГ, трансторакальной эхокардиографией, велоэргометрией, тональной пороговой аудиометрией, исследованием функции вестибулярного аппарата, биомикроскопией, офтальмоскопией глазного дна, визометрией, периметрией, измерением внутри-

глазного давления; паллестезиметрией, рефрактометрией, ультразвуковым исследованием органов брюшной полости (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек); ультразвуковым исследованием сонных артерий, маммографией обеих молочных желез в двух проекциях. Исследование включало осмотры специалистов: отоларинголога, офтальмолога, врача-терапевта, врача-невролога, врача-психиатра и врача-нарколога; осмотр кардиолога с предтестовой оценкой на ИБС, у женщин – осмотр врачом-акушером-гинекологом.

Оценка профессионального риска оценивалась с учетом функционального состояния организма методом Файна – Кинни при наличии или отсутствии ХНИЗ [15]. Рабочий стресс оценивался при анкетировании по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS [27]. Все диагнозы верифицированы на основании современных клинических рекомендаций МЗ РФ. Факторы риска ХНИЗ установлены в соответствии с диагностическими критериями методических рекомендаций «Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» под редакцией О. М. Драпкиной [28, 29].

Объем медицинской помощи и мероприятия на уровне специализированного приема «ЗД» назначались в условиях доступности для пациентов – в условиях врачебного здравпункта. Сюда включалась диагностика, дифференциальная лечебно-профилактическая помощь и динамическое наблюдение врачом общей практики и кардиологом. Интегральная оценка здоровья работающих оценивалась по диспансерным группам и группам здоровья. Временная нетрудоспособность и впервые возникшая стойкая потеря трудоспособности оценивалась в медицинской документации по предоставляемым листам нетрудоспособности в днях и по записям по поводу ХНИЗ.

На основании приказа № 433 от 14.01.2016 индивидуально у каждого пациента оценивалась по динамике первичная заболеваемость ХНИЗ, распространенность факторов риска ХНИЗ и достижение целевых показателей (< 65 – низкая эффективность, 65–74 % – средняя и 75–100 % высокая эффективность).

Анализировались следующие показатели:

– временная и стойкая нетрудоспособность (по продолжительности нетрудоспособности по поводу ХНИЗ и количеству стойкой нетрудоспособности у пациентов данного предприятия с ХНИЗ);

– временная нетрудоспособность (оценивалась при опросе пациентов, уточнялось количество дней временной нетрудоспособности по ХНИЗ у всех пациентов после выздоровления);

– частота обращений за медицинской помощью по поводу обострений ХНИЗ (при опросе после выписки), а также качество ведения медицинской документации (отмечалась недостаточность данных по факторам риска ХНИЗ при проведении предварительного медицинского осмотра);

– наличие информации о факторах риска и ХНИЗ при предварительном медицинском осмотре (по на-

личию записей и регулярности их заполнения и сопоставлению, записей о диспансерном наблюдении);

– регулярность проведения периодического медицинского осмотра (отмечалось в общем отчете о проведении периодического медицинского осмотра);

– регулярность предварительного и периодического медицинского осмотра;

– частота профилактических приемов терапевта и кардиолога в цеховом здравпункте, кардиоваскулярного и профессионального рисков [28];

– частота выездов в здравпункт терапевта и кардиолога (два раза и более);

– количество приемов в амбулаторных картах (у некоторых для достижения эффективности проведенного мероприятия их было больше, чем рекомендуется в рамках диспансерного наблюдения);

– динамическое изменение групп здоровья и диспансерных групп (их переходы).

Результаты исследования обработаны с помощью программ Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ данных проводили в программе Jamovi (Version 1.6, 2021 г.). Отношение шансов OR развития болезней, связанных с работой в зависимости от воздействия вредных производственных факторов, представляли до/после проведения лечебно-профилактических мероприятий через 1 год и 5 лет и двусторонний 95%-й доверительный интервал. Применяли критерий Вилкоксона. Учитывали поправку на популяционные факторы риска ХНИЗ: курение, гипергликемия, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия. У всех работающих учитывали стаж работы и время развития впервые возникших ХНИЗ. Также был проведен многофакторный дисперсионный анализ ANOVA в группах исследования. Он позволил определить связи между количественными и качественными показателями эффективности профилактики и контроля на основании динамики, распространенности факторов ХНИЗ в двух и более независимых группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика программ пациентоориентированной профилактики и ее результатов

Для решения поставленных задач была разработана расширенная профилактическая (корпоративная) программа на основе Приказа от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (ранее 2019 г. утр. силу приказ Минздрава РФ от 21.12.2012 № 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения») и модельных программ «Укрепление здоровья работающих» [30, 38, 39], применяемая в условиях здравпункта предприятия без отрыва от производства в течение 2016 года и имеющая некоторые отличия в группах наблюдения:

1. В группе сравнения программа по профилактике ХНИЗ включала: сопоставление факторов риска ХНИЗ при предварительном медицинском осмотре; диспансерное наблюдение с выездом на предприятие; диспансерное наблюдение по ХНИЗ и назначение лечения (два приема у терапевта и два приема у кардиолога по поводу имеющихся ХНИЗ, в некоторых ситуациях более четырех приемов); регулярное проведение периодических осмотров в течение пяти лет; краткое профилактическое вмешательство по стратегии краткого вмешательства по факторам риска ХНИЗ (1 этап) и дообследование; мониторинг достижения целевых показателей; оценка кардиоваскулярного и профессионального рисков в динамике; углубленное профилактическое консультирование по факторам ХНИЗ (2 этап).

2. В группе 1 программа по профилактике ХНИЗ включала: сопоставление факторов риска ХНИЗ при предварительном медицинском осмотре; диспансерное наблюдение с выездом на предприятие; диспансерное наблюдение по ХНИЗ и назначение лечения (два приема у терапевта и два приема у кардиолога по поводу имеющихся ХНИЗ, в некоторых ситуациях более четырех приемов); регулярное проведение

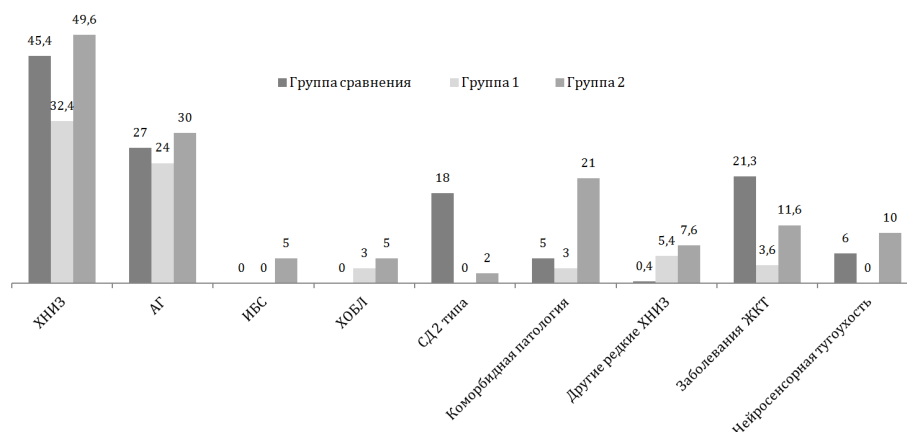


Рис. 1. Распространенность ХНИЗ в разных профессиональных группах после проведенного периодического медицинского осмотра, %

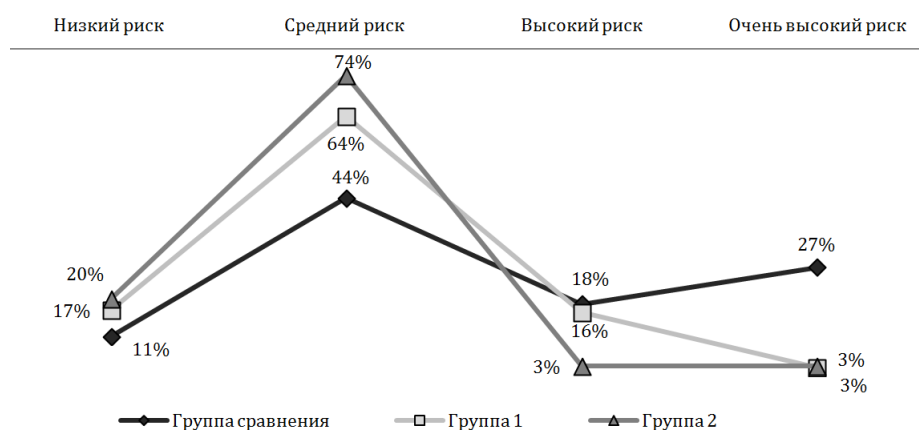


Рис. 2. Сердечно-сосудистый риск в разных профессиональных группах до проведения профилактических мероприятий, %

Таблица 1
Группы здоровья у работающих пациентов в профессиональных группах с разным набором вредных производственных факторов

Группа здоровья		Группа сравнения (n = 66)		Группа 1 (n = 185)		Группа 2 (n = 405)		P (ANOVA)
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	-
До наблюдения	1	6	9,1	26	14,3	87	21,6	0,003*
	2	12	18,2	92	49,7	29	7,2	0,089
	3а	29	45,4	60	32,4	202	49,6	0,047*
	3б	19	27,3	7	3,6	87	21,6	0,065
Спустя год	1	9	13,6	36	19,5	85	21,1	0,009*
	2	9	13,7	82	44,5	29	7,2	0,084
	3а	29	45,4	60	32,4	202	50,1	0,047*
	3б	19	27,3	7	3,6	87	21,6	0,065
Спустя 5 лет	1	9	13,2	36	19,5	64	16	0,003*
	2	9	15,1	82	44,5	29	7,2	0,092
	3а	29	44,4	60	32,4	225	55,2	0,032*
	3б	19	27,3	7	3,6	87	21,6	0,065

периодических осмотров в течение пяти лет; краткое профилактическое вмешательство по стратегии краткого вмешательства по факторам риска ХНИЗ (1 этап) и дообследование; мониторинг достижения целевых показателей; оценка кардиоваскулярного и профессионального рисков в динамике; углубленное профилактическое консультирование по факторам ХНИЗ (2 этап); применение гаджетов для сигнализации о времени для физической минутки, перерыва для снижения воздействия факторов трудового процесса с физическим перенапряжением, статическими нагрузками.

3. В группе 2 программа по профилактике ХНИЗ включала сопоставление факторов риска ХНИЗ при предварительном медицинском осмотре; дис-

пансерное наблюдение с выездом на предприятие; диспансерное наблюдение по ХНИЗ и назначение лечения (два приема у терапевта и два приема у кардиолога по поводу имеющихся ХНИЗ, в некоторых ситуациях более четырех приемов); регулярное проведение периодических осмотров в течение пяти лет; краткое профилактическое вмешательство по стратегии краткого вмешательства по факторам риска ХНИЗ (1 этап) и дообследование; мониторинг достижения целевых показателей; оценка кардиоваскулярного и профессионального рисков в динамике; углубленное профилактическое консультирование по факторам ХНИЗ (2 этап); применение средств индивидуальной защиты и контроль работодателя за выполнением при наличии ХНИЗ.

Диспансерные группы у работающих пациентов в профессиональных группах с разным набором вредных производственных факторов

Диспансерная группа		Группа сравнения (n = 66)		Группа 1 (n = 185)		Группа 2 (n = 405)		P
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	-
До наблюдения	I	6	8,2	20	11	43	10,8	0,04*
	II	12	19,1	98	53	74	18	0,076
	III	42	63,6	54	29,1	288	71,2	0,009*
	IV	6	9,1	13	6,9	-	-	-
	V	-	-	-	-	-	-	-
Спустя год	I	9	13,6	20	11	55	13,6	0,04*
	II	9	13,7	98	53	62	15,2	0,086
	III	48	72,7	67	36	288	71,2	0,008*
	IV	-	-	-	-	-	-	-
	V	-	-	-	-	-	-	-
Спустя 5 лет	I	6	9,3	20	11	43	10,5	0,04*
	II	12	18	98	53	53	13,2	0,07
	III	48	72,7	67	36	309	76,3	0,006*
	IV	-	-	-	-	-	-	-
	V	-	-	-	-	-	-	-

Профилактические мероприятия у работающих проводились в два этапа для интенсификации профилактических мероприятий.

Распространенность хронических неинфекционных заболеваний в профессиональных группах

После периодического медицинского осмотра был проведен анализ данных о состоянии здоровья работающих на промышленном предприятии. Болезни кровообращения выявлялись наиболее часто во всех профессиональных категориях (рис. 1). Наиболее часто выявлены ХНИЗ, впервые возникшие за пять лет. Это артериальная гипертензия у 85,1 % от числа впервые выявленных заболеваний и 5,1 % от всего числа работающих (n = 33); ишемическая болезнь сердца – 1,1 % (n = 7); сахарный диабет – у 4 % (n = 26); cerebrovasкулярные болезни – у 1,1 % (n = 7) от числа всех работающих. Охват диспансеризацией в лечебно-профилактических учреждениях при опросе пациентов по месту жительства составил лишь 36 %, что является низким показателем.

Изначально отмечался высокий и очень высокий абсолютный сердечно-сосудистый риск (45,5 %, n = 30) в группе сравнения, тогда как в профессиональных группах 1 и 2 – 19,3 % (n = 35) и 6,6 % (n = 26) соответственно (рис. 2). Из числа работающих, полностью завершивших все этапы пациентоориентированной профилактики, группы

здоровья и диспансерные группы соответствовали таблицам 1, 2.

Часть пациентов с ХНИЗ (32,1 %) была направлена на дополнительные диагностические лабораторные и инструментальные методы исследования и консультации, не входящие в объем пациентоориентированной профилактики. Назначено медикаментозное лечение в 86 % случаях. Для получения специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи направлено 3,8 % работающих, участвовавших в исследовании, на санаторно-курортное лечение – 8,7 %.

Мониторинг факторов риска ХНИЗ и достижение целевых показателей

Поведенческие факторы риска

Доля рабочих с традиционными факторами риска ХНИЗ составила 82,0 %, имеющих два и более фактора риска – 62,2 %. Наиболее часто выявляемые поведенческие факторы ХНИЗ: нерациональное питание (у 64,8 % рабочих), низкая физическая активность (34,7 %), потребление табака (40,2 %), пагубное потребление алкоголя (0,4 %). Были определены особенности распределения факторов ХНИЗ между исследуемыми группами.

В группе сравнения отмечались комбинированные факторы риска: ожирение 3-й степени и низкая физическая активность. Данные факторы являются статистически значимыми для развития СД 2-го

Таблица 3

Сравнение показателей эффективности программы пациентоориентированной профилактики, доступной в разных профессиональных группах до начала проведения лечебно-профилактических мероприятий, через один год, спустя пять лет

Показатели	Группа сравнения (n = 66)		Группа 1 (n = 185)		Группа 2 (n = 405)		P		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Контроль применения средств индивидуальной защиты, n – количество применявших пациентов	-	-	24 64 32	12,9 34,5 17,3	278 385 379	68,6 95 93,5	-	p1 = 0,07 p2 = 0,046* p3 = 0,066	p1 = 0,025* p2 = 0,0016* p3 = 0,014*
Наличие информации о факторах риска ХНИЗ при предварительном медицинском осмотре в амбулаторной карте, n – количество пациентов с наличием информации	5 52 51	7,5 79 76,6	2 106 107	1,1 57,3 57,8	9 172 175	2,2 42,5 43,2	p1 = 0,09 p2 = 0,04* p3 = 0,034*	p1 = 0,07 p2 = 0,046* p3 = 0,043*	p1 = 0,06 p2 = 0,033* p3 = 0,035*
Достижение целевых показателей после краткого профилактического консультирования по факторам ХНИЗ, n – количество пациентов	2 34 29	3 51,5 44	1 70 43	0,5 37,7 23,2	13 177 74	3,2 43,7 18,2	p1 = 0,067 p2 = 0,041* p3 = 0,045*	p1 = 0,098 p2 = 0,046* p3 = 0,061	p1 = 0,068 p2 = 0,021* p3 = 0,045*
Достижение целевых показателей после углубленного профилактического консультирования, n – количество пациентов	2 34 30	3 51,5 45,5	1 17 9	0,5 9,2 4,8	7 43 14	1,7 10,6 3,4	p1 = 0,066 p2 = 0,048* p3 = 0,055	p1 = 0,07 p2 = 0,046* p3 = 0,06	p1 = 0,07 p2 < 0,001* p3 = 0,051
Контроль течения ХНИЗ: медикаментозное лечение группы За, n – количество пациентов	28 28 30	42,4 42,4 45,5	60 60 60	32,4 32,4 32,4	198 199 202	48,8 49,1 49,8	p1 < 0,001* p2 < 0,001* p3 < 0,001*	p1 < 0,001* p2 < 0,001* p3 < 0,001*	p1 < 0,001* p2 < 0,001* p3 < 0,001*
Один визит терапевта, кардиолога в здравпункт предприятия в карте обследуемого, n – количество пациентов	- 34 26	- 51,5 39,4	- 43 17	-23,2 9,2	- 20 15	- 4,9 3,7	-p2 = 0,09 p3 = 0,095	-p2 = 0,086 p3 = 0,061	- p2 = 0,07 p3 = 0,075
«ЗД»-прием терапевта, кардиолога – два визита в здравпункт предприятия в карте обследуемого, n – количество пациентов	- 30 30	- 45,4 45,4	- 65 57	- 35,1 30,8	- 190 106	- 46,9 26,2	-p2 < 0,001* p3 < 0,001*	- p2 < 0,001* p3 < 0,001*	- p2 < 0,001* p3 = 0,048*
Контроль течения ХНИЗ после обращения в поликлинику по месту жительства, за год визитов по поводу ХНИЗ	41 8 20	62,1 12,1 30,3	26 116 79	14,1 62,7 42,7	20 195 25	4,9 48,1 6,2	p1 = 0,059 p2 = 0,016* p3 = 0,061	p1 = 0,07 p2 = 0,002* p3 = 0,03	p1 = 0,09 p2 = 0,004* p3 = 0,068
В р е м е н н а я нетрудоспособность в днях от ХНИЗ, n – среднее количество дней на 1 пациента	16,2 14,4 18,5	-	12,8 14,6 13,8	-	15,8 10,6 16,8	-	p1 = 0,054 p2 = 0,06 p3 = 0,066	p1 = 0,07 p2 = 0,061 p3 = 0,066	p1 = 0,073 p2 = 0,046* p3 = 0,087
Медиана времени впервые развившихся ХНИЗ в течение 5 лет, n – в мес.	12,4	-	22,1	-	25,4	-	-	-	-

типа в этой группе (p = 0,004). Низкая физическая активность в данной группе связана с длительным сидячим положением на работе (p = 0,039).

По статистике курение чаще выявлялось в группе 2 (p = 0,018), а реже – в группе сравнения (p = 0,011). Курение является вторым ведущим фактором после повышенного артериального давления по развитию фатальных и нефатальных осложнений ССЗ. В подгруппе с ведущим производственным фактором сварочным аэрозолем курящих пациентов оказалось 82 % от всех

электрогазосварщиков. Прекращение курения является эффективным методом профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и смертности населения. Всем пациентам, работающим в условиях воздействия аэрозоля смешанного генеза и имеющим данный фактор (курение), в 67 % случаев были проведены следующие мероприятия: спирометрия, пикфлоуметрия, анкетирование по определению тяжести табакокурения и мотивации к отказу, краткое профилактическое консультирование и углубленное

мотивационное консультирование. В 2016 году отказались от табакокурения 15 % пациентов.

Артериальная гипертензия

Повышенное артериальное давление является причиной хронической сердечной недостаточности, фактором риска развития ИБС, атеросклероза нижних конечностей, цереброваскулярных заболеваний, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий. Систолическое артериальное давление пропорционально риску сердечно-сосудистых заболеваний. При измерении артериального давления было выявлено, что в группе сравнения высокое нормальное систолическое артериальное давление (САД) выявлено в 9,1 % случаев ($n = 6$), в группе 1 – в 32,4 % случаях ($n = 60$), в группе 2 – в 27,2 % случаях ($n = 110$). Высокое нормальное диастолическое давление (ДАД) в группе сравнения не выявлено, в группе 1 – в 13 % случаях ($n = 24$), в группе 2 – в 4,4 % случаях ($n = 18$). Всем исследуемым проведено краткое профилактическое вмешательство по стратегии краткого вмешательства, диагностика АГ и установлено динамическое наблюдение. Через 1 год впервые возникшее заболевание выявлено у трех рабочих, что составило 0,5 %, через 5 лет у 33 работающих в группе 2 впервые выявлена артериальная гипертензия, что составило 5,1 %. Это группа риска по развитию АГ у работающих на предприятии.

Нормальное САД выявлено в группе сравнения в 63,6 % случаев ($n = 42$), в группе 1 – в 51,4 % ($n = 95$), в группе 2 – в 34,8 % случаев ($n = 141$). Нормальное ДАД выявлено в группе сравнения в 72,7 % случаев ($n = 47$), в группе 1 – в 64,3 % ($n = 119$), в группе 2 – в 49,4 % случаев ($n = 200$).

Артериальная гипертензия (АГ) 1-й степени в группе сравнения по САД выявлена в 18,5 % случаев ($n = 13$), в группе 1 – в 13 % случаев ($n = 24$), в группе 2 – в 23,5 % случаев ($n = 95$). В группе сравнения АГ 2-й степени выявлена в 8,9 % случаев ($n = 5$), в группе 1 – в 3,2 % случаев ($n = 6$), в группе 2 – в 14,6 % случаев ($n = 59$). В группе сравнения АГ 1-й степени по ДАД выявлена в 9,1 % случаев ($n = 6$), в группе 1 – в 16,2 % случаев ($n = 30$), в группе 2 – в 21,2 % случаев ($n = 86$). В группе сравнения АГ 2-й степени выявлена в 18,2 % случаев ($n = 12$), в группе 1 – в 6,5 % случаев ($n = 12$), в группе 2 – в 19 % случаев ($n = 77$). АГ 3-й степени выявлена у 5,9 % случаев ($n = 25$) в группе 2. Таким образом, чаще АГ выявлялась в группе 2, и степень тяжести АГ в ней выше, чем в других исследуемых группах. Вредные производственные факторы, такие как производственный шум и общая вибрация, являются дополнительными факторами АГ и кардиоваскулярного риска у работающих на промышленном предприятии.

Всем исследуемым с АГ 1–3 степени была назначена антигипертензивная медикаментозная терапия одним или несколькими препаратами. Между группами ($p = 0,679$ и $p = 0,216$) статистических различий найдено не было. При динамиче-

ском наблюдении врачом общей практики и кардиологом через год достижение целевых показателей цифр АД было выше в группе сравнения (87 % случаев), в группе 1 (72 % случаев), чем в группе 2 (56 % случаев). Осложнений во всех группах выявлено не было. Через пять лет результаты проведенных лечебно-профилактических мероприятий стали хуже, так как в 1/3 пациентов группы сравнения и в 1 группе не принимали постоянно препараты; более 1/2 пациентов в группе 2 забыли названия назначенных препаратов. Осложнений в исследуемых группах выявлено не было.

Метаболические факторы

Среднее содержание в крови холестерина выявлено соответственно группам $5,37 \pm 1,04$; $5,03 \pm 1,5$ и $5,11 \pm 1,25$. Норма холестерина в группе сравнения входит лишь в 45 перцентиль, в группе 1 – 50 перцентиль; в группе 2 – в 55 перцентиль. Статистически значимых различий по уровню холестерина у работающих между разными профессиональными категориями выявлено не было. Разница между группой сравнения и группой 2 – 0,27 ммоль/л при $p = 0,293$; между группой сравнения и группой 1 – 0,33 ммоль/л при $p = 0,175$; между 1-й и 2-й группами – 0,1 ммоль/л при $p = 0,793$. На развитие гиперхолестеринемии не влияют вредные производственные факторы в разных профессиональных категориях. Выявлены самые частые факторы развития гиперхолестеринемии: это нерациональное питание в 64,8 % случаев и низкая физическая активность в 34,7 % случаев. Всем пациентам с выявленным фактором риска ХНИЗ проведено краткое профилактическое консультирование, назначена липидограмма и УЗДГ сосудов шеи для оценки толщины комплекса интима-медиа, рассчитан сердечно-сосудистый риск для решения вопроса о назначении гиполипидемической терапии, затем на повторном приеме – углубленное мотивационное консультирование. Установлено динамическое наблюдение (контроль) и назначено лечение лишь в 51 % случаев. Другая часть пациентов в дообследовании и динамическом наблюдении не нуждалась. Через год целевые показатели общего холестерина и липопротеидов низкой плотности были достигнуты в 72 % всех случаев, через пять лет – в 59 % случаев, что говорит о средней эффективности профилактической программы.

ИМТ одинаково сильно влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В группе сравнения чаще выявлены избыток массы тела (36,4 %) и ожирение 1-й (27,2 %) и 3-й степени (9,1 %), тогда как в группе 1 – избыток веса тела (45,4 %) и ожирение 1-й степени (9,7 %), в группе 2 – избыток веса тела (35,6 %) и ожирение 1-й (23,2 %), 2-й (4,4 %) и 3-й степени (6 %). Статистически значимая разница по индексу массы тела (ИМТ) наблюдалась в зависимости от профессиональной категории: у работающих в условиях сочетанного воздействия общей вибрации и производственного шума и ра-

ботающих в условиях физического напряжения ($p < 0,001$); а в группе сравнения ($p = 0,709$). Всем пациентам с избытком массы тела и ожирением было проведено краткое профилактическое консультирование, антропометрические измерения, динамическое наблюдение и контроль.

Уровень глюкозы крови статистически значимо выше в группе сравнения – $6,31 \pm 2,4$ ммоль/л на $0,66$ ($p = 0,018$), чем в группах 1 и 2 ($5,64 \pm 1,57$ ммоль/л и $5,95 \pm 1,62$ ммоль/л соответственно). Статистически значимых различий между группами 1 и 2 не найдено. В данной группе чаще отмечается низкая физическая активность по сравнению с рабочими группами 1 и 2.

По результатам анкетирования по шкале оценки тревоги и депрессии в условиях рабочего стресса, связанного с трудовым процессом, в группе сравнения работают 45,6 % рабочих, в группе 1 – 34,4 %, в группе 2 – 29,2 %. Таким образом, можно сделать вывод, что наблюдается зависимость высокой распространенности факторов риска от таких явлений, как курение, низкая физическая активность и нерациональное питание. Это касается работающих в профессиональных группах с повышенным уровнем тревоги. После проведения профилактических мероприятий отмечается снижение уровня субклинического и клинически выявленного уровня депрессии и тревожности.

Другие показатели эффективности программ пациентоориентированной профилактики

Временная нетрудоспособность от ХНИЗ до лечебно-профилактических мероприятий в 2016 г. и после их проведения в 2017 г. сократилась на 1,8 % (5,2 дня), но она выше в группе с высоким уровнем тревожности пациентов. В нашем исследовании были проанализированы результаты осмотров пациентов врачами – участковыми терапевтами. Оказалось, что лишь 40 % врачей при сборе анамнеза провели сбор профессионального маршрута, оценили стаж работы, условия работы. Самыми частыми причинами обращения к участковым терапевтам по поводу ХНИЗ были хронический бронхит и артериальная гипертензия во 2 группе.

Примечание: * $p < 0,05$, p_1 – значение до проведения пациентоориентированной профилактики между результатами последних периодических осмотров; p_2 – значение спустя один год по сравнению с результатами последнего периодического медицинского осмотра; p_3 – значение спустя пять лет по сравнению с результатами после первого года пациентоориентированной профилактики. Временная нетрудоспособность в днях: n – среднее количество дней нетрудоспособности в группе по поводу ХНИЗ = всего количество дней нетрудоспособности/количество всего с обострениями ХНИЗ (оценивалась по опросу пациентов после выписки).

На визиты к врачам в условиях здравпункта влияли график работы работающих (ночные смены, командировки). На качество лечебно-профилактических мероприятий влияли наличие запи-

сей в амбулаторной карте пациентов. Врачи-терапевты были об этом информированы. Контроль над течением ХНИЗ после проведения пациентоориентированной профилактики спустя 1 год достигнут у 43 % работающих, спустя 5 лет – у 29 %. При этом лучше всего результаты достигались в группе с 4–6 вредными производственными факторами: снижение кардиоваскулярного риска на 47 %, а профессионального риска – на 30 %. Спустя один год медиана временной нетрудоспособности составила 10,6 дней (95 % ДИ: 6,2–12,3), что меньше на 5,2 дня. В группе сравнения наименьшая медиана по времени возникновения ХНИЗ – 12,4 мес. (95 % ДИ: 7,7–15,1). Выявлены факторы, которые влияли на эффективность профилактических программ ХНИЗ в зависимости от наличия всех ХНИЗ группы 3а после проведенных лечебно-профилактических мероприятий в группе 2:

- частота выездов в здравпункт терапевта и кардиолога – два раза и более ($p = 0,023$);
- качество ведения медицинской документации – недостаточность данных по факторам риска ХНИЗ при проведении предварительного медицинского осмотра ($p < 0,001$);
- регулярность проведения периодического медицинского осмотра ($p = 0,0016$).

Через пять лет после проведения лечебно-профилактических мероприятий вновь отмечается увеличение кардиоваскулярного риска и временной нетрудоспособности во всех профессиональных группах ($p = 0,041$ и $p = 0,017$) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Различий по частоте впервые выявленных ХНИЗ в исследуемых группах не обнаружено (табл. 3), что, возможно, связано с кратковременным интервалом исследования. Представленные нами программы по пациентоориентированной профилактике являются оптимальными и доступными для работающих. Они характеризуются индивидуальным подбором методов профилактики, своевременной консультативной поддержкой, контролем использования средств индивидуальной защиты, мониторингом факторов риска ХНИЗ уже при трудоустройстве на работу [22, 23, 30]. Таким образом, ранее уже существовавшая организация лечебно-профилактической работы в цеховых здравпунктах, но с новыми инструментами, доказывает свою эффективность как на медицинских показателях, так и на психосоциальном отношении к здоровью работающих промышленного предприятия. Профессиональные заболевания могут носить скрытый характер течения в связи с внедрением современных производственных технологий. ХНИЗ в лечебно-профилактических учреждениях, в здравпункте предприятия и в центре профпатологии могут быть не диагностированы своевременно. На их течение влияет восприимчивость организма к воздействию вредных произ-

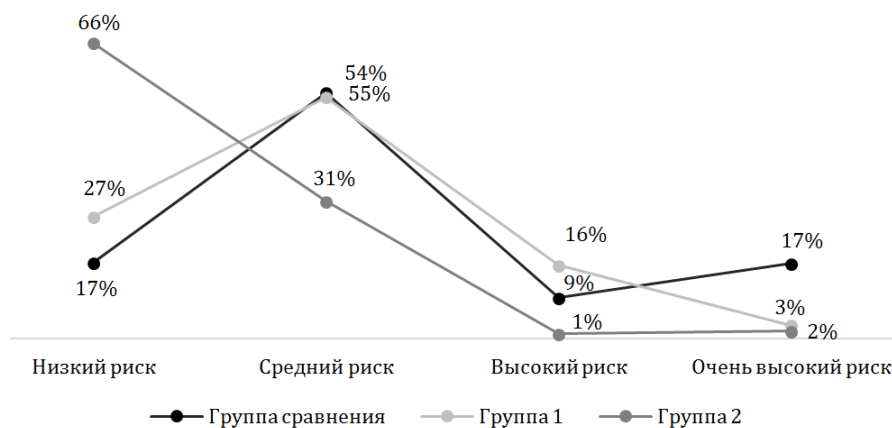


Рис. 3. Сердечно-сосудистый риск в разных профессиональных группах спустя один год после проведенных лечебно-профилактических мероприятий, %

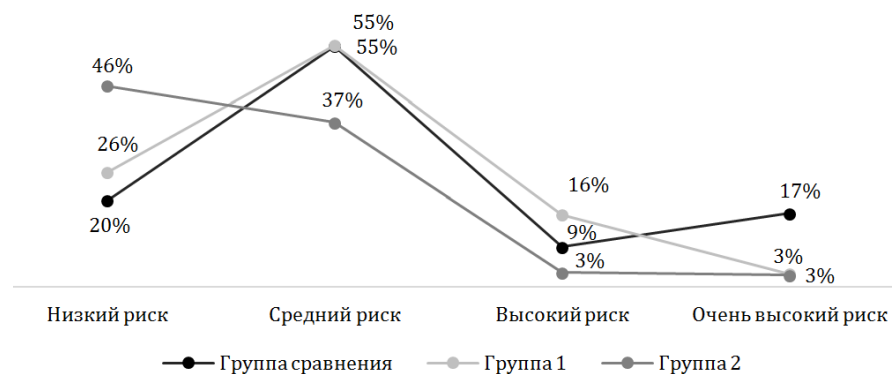


Рис. 4. Сердечно-сосудистый риск в разных профессиональных группах спустя пять лет после проведенных лечебно-профилактических мероприятий, %

водственных факторов и профессиональный риск. Вредные производственные факторы усугубляют течение уже имеющихся ХНИЗ [4].

Поведенческие факторы риска ХНИЗ в разных странах и даже в разных регионах отличаются [14, 29]. По распространенности факторы риска ХНИЗ в нашем исследовании такие же, как и в общей популяции, но в разных профессиональных группах они различны. Нами выявлены ведущие факторы риска: повышенное артериальное давление, курение, гипергликемия и избыточная масса тела. Всем пациентам в условиях цехового здравпункта проведено краткое и углубленное профилактическое мотивационное консультирование по модификации образа жизни. В результате распространенность данных факторов снизилась на 23 %. Приоритетом является проведение первичной профилактики ХНИЗ [4].

При сопоставлении факторов риска ХНИЗ на периодических медицинских осмотрах была выявлена недостаточность информации по факторам риска ХНИЗ и имеющимся ХНИЗ. Это может отразиться в последующем на сердечно-сосудистом риске и на профессиональном риске. Факт обнаружен при проведении предварительного медицин-

ского осмотра. Необходимо продолжать профилактические программы ежегодно. Выявленные результаты нашего исследования подтверждаются другими похожими исследованиями, сложностью которых является определение выборки по факторам риска ХНИЗ [7, 20, 31–34].

Сердечно-сосудистый риск непосредственно связан с немодифицируемым фактором – возрастом. Доказано, что в большинстве случаев женщины моложе 50 лет и мужчины моложе 40 лет имеют низкий сердечно-сосудистый риск. В нашем исследовании группы сопоставимы по возрасту. Чем больше воздействуют на рабочих вредные производственные факторы, тем ниже кардиоваскулярный риск, что, скорее всего, связано с эффективностью периодического медицинского осмотра. Кардиоваскулярный риск снизился во всех группах, но больше всего (на 47 %) – в группе с 4–6 вредными факторами (рис. 3). Кардиоваскулярный риск снова увеличился в группе с 4–6 вредными факторами, но уже меньше, чем было год назад (рис. 4). Велика роль факторов риска, влияющих на сердечно-сосудистый риск.

Определение относительного и абсолютного

кардиоваскулярного риска у работающих является обязательной составляющей периодического осмотра и основой кардиоваскулярной профилактики [20, 28]. Кардиоваскулярный риск играет важную роль в пациентоориентированной профилактике работающих. По некоторым данным отмечается влияние на него вибрации, шума, низких температур, инженерных наночастиц из промышленного аэрозоля [11, 19, 24, 31]. При проведении пациентоориентированной профилактики мы выявили, что два визита к специалисту в условиях цехового здравпункта значительно влияют на снижение кардиоваскулярного и профессионального рисков [33].

Самыми частыми причинами высокого профессионального риска в нашем исследовании выступили рабочий стресс и наличие ХНИЗ [21, 23]. Например, у работающего электромонтером на высоте с высоким профессиональным риском была при дообследовании выявлена пароксизмальная фибрилляция предсердий. «Специалистами МОТ и ВОЗ установлено, что профессиональные риски ухудшают показатели смертности от ХНИЗ от 8 до 15 %, составляя 15 % от астмы, 13 % от ХОБЛ, 13 % от сердечно-сосудистых заболеваний, 10 % от рака, 8 % от травм» [4].

ХНИЗ, связанные с воздействием наиболее распространенных вредных производственных факторов – шума и вибрации, а также аэрозоля смешанного действия, – это нейросенсорная тугоухость, депрессия, сердечно-сосудистые заболевания и ХОБЛ [11]. В настоящее время профилактические мероприятия на предприятии направлены на уменьшение воздействия вредных производственных факторов в рабочей зоне. На предварительных и периодических медицинских осмотрах проводятся аудиометрические измерения и спирометрическое исследование [24]. Эффективной программой пациентоориентированной профилактики в нашем исследовании является контроль воздействия вредных производственных факторов, применение средств индивидуальной защиты, регулярное проведение периодических медицинских осмотров, обучение, ведение записей и регулярная оценка эффективности программы. Поскольку данных о взаимосвязи этих явлений достаточно, профилактические меры должны быть применимы на практике [7].

Несмотря на большое количество рабочих мест, не соответствующих санитарно-гигиеническим нормам, уровень профессиональной заболеваемости снижается, соответственно и профессиональный риск должен снизиться. Поэтому до сих пор является актуальным применение таких интегральных показателей эффективности пациентоориентированной профилактики, как пять диспансерных групп для общей и индивидуальной оценки и мониторингирования здоровья работающих [28]. В соответствии с

выявленными группами здоровья и диспансерными группами доказана эффективность проведения групповых профилактических мероприятий, направленных на определенные ХНИЗ в профессиональных группах. Эти мероприятия можно проводить со специалистами из центров здоровья лечебно-профилактических учреждений г. Тюмени, а также с кадровыми специалистами. Межсекторальный подход необходим для проведения эффективной пациентоориентированной профилактики.

Работающие в условиях воздействия вредных производственных факторов – это особая группа пациентов, нуждающихся в дополнительном обследовании для раннего выявления популяционных факторов риска, сердечно-сосудистых заболеваний, ХОБЛ и сахарного диабета, а также для проведения пациентоориентированной профилактики [32]. Результаты показали, что чем больше часов работы в день, в том числе в сидячем положении (как в группе сравнения), тем выше вероятность ожирения и СД 2-го типа [3, 9, 35]. По мере увеличения ИМТ человека увеличивается количество дней временной нетрудоспособности, медицинских обращений в медицинские организации по поводу ХНИЗ [35, 36, 37].

Рекомендовано использовать средства индивидуальной защиты для профилактики не только профессиональной патологии, но и для вторичной профилактики развития АГ и ХОБЛ. Это касается группы 2; при наличии таких традиционных факторов риска, как курение, высокое нормальное артериальное давление, особенно когда другие меры профилактики не эффективны.

Для пациентов с факторами риска развития ХНИЗ необходимо рекомендовать обязательный контроль факторов риска в условиях здравпункта. При проведении предварительных медицинских осмотров необходимо выявлять факторы риска ХНИЗ у работающих, так как в последующем они влияют на развитие тяжелого течения ХНИЗ и их осложнений. Выездная форма оказания профилактической помощи работающим является эффективным методом пациентоориентированной профилактики [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка и подбор методов и инструментов по возможности должны быть на рабочем месте и носить пациентоориентированный подход к профилактике ХНИЗ у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов. Полученные результаты продемонстрировали эффективность пациентоориентированной профилактики ХНИЗ у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов в разных профессиональных группах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Удельный вес численности работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, в организациях. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). URL: https://rosstat.gov.ru/working_conditions (дата обращения: 06.06.2022).

2. Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Афанасьева Р.Ф. с соавт. Рабочее место – фактор риска для здоровья. 2013. URL: https://congress.oh-events.ru/doc/arch/2013_BukhtiarovI-ProkopenkoL-AfanasevaR-Paltcevu-ElovskajaL-GolovkovaN-TkachevaT-MatiuhinV-RMFRDZ.pdf (дата обращения: 06.06.2022).
3. Благинина Т.Ф., Куимова Ж.В., Боровинский Д.А., Андреева А.Д. Влияние вредных производственных факторов на развитие хронических неинфекционных заболеваний у рабочих в разных профессиональных категориях. Медицинская наука и образование Урала. 2021;22(4):6–15.
4. Бухтияров И. В., Кузьмина Л. П., Пфаф В. Ф. Актуальные проблемы профилактики производственно обусловленной патологии: сб. трудов института под ред. И. В. Бухтиярова. М.: ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова»; 2018. С. 26–36. URL: <https://occupational-health.ru> (дата обращения: 06.06.2022).
5. Gellissen J., Pattloch D., Möhner M. Effects of occupational exposure to respirable quartz dust on acute myocardial infarction. *Occup Environ Med*. 2019;76(6):370–375. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105540>.
6. Kourieh A., Giorgis-Allemand L., Bouaoun L. et al. Incident hypertension in relation to aircraft noise exposure: results of the DEBATS longitudinal study in France. *Occup Environ Med*. 2022;79(4):268–276. <https://doi.org/10.1136/oemed-2021-107921>.
7. Афанасова О.Е., Потеряева Е.Л., Верещагина Г.Н. Влияние условий труда на формирование артериальной гипертензии у работающих в условиях высокого профессионального риска. Медицина труда и промышленная экология. 2010;8:19–22.
8. Заболеваемость социально значимыми болезнями. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 06.06.2022).
9. Gupta H., Garg S. Obesity and overweight – their impact on individual and corporate health. *J Public Health*. 2020;28:211–218. <https://doi.org/10.1007/s10389-019-01053-9>.
10. Lee J., Lee J., Ahn J. et al. Association of sedentary work with colon and rectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2022;79(4):277–286. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-107253>.
11. Themann C.L., Masterson E.A. Occupational noise exposure: A review of its effects, epidemiology, and impact with recommendations for reducing its burden. *J Acoust Soc Am*. 2019;146(5):3879. <https://doi.org/10.1121/1.5134465>.
12. Распределение численности лиц в возрасте 18 лет и старше, впервые признанных инвалидами, по причинам инвалидности. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 06.06.2022).
13. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923–1924. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6).
14. Barregard L., Sallsten G., Fagerberg B. et al. Blood cadmium levels and incident cardiovascular events during follow-up in a population-based cohort of Swedish adults: the malmö diet and cancer study. *Environ Health Perspect*. 2016;124(5):594–600. <https://doi.org/10.1289/ehp.1509735>.
15. Оценка профессиональных рисков: памятка. Министерство труда и социального развития Новосибирской области. 2020. URL: <https://novo-sibirsk.ru/upload/labor/protection/pr.pdf> (дата обращения: 06.06.2022).
16. Бухтияров И.В., Бобров А.Ф., Степанян И.В. с соавт. Методы оценки профессионального риска и их информационное обеспечение. Гигиена и санитария. 2019;98(12):1327–1330.
17. Максимов С.А., Михайлуц А.П., Артамонова Г.В. Идентификация профессионального риска артериальной гипертензии. Сообщение I: Устранение модифицирующего влияния фактора сердечно-сосудистого риска. Гигиена и санитария. 2016;95(3):262–266.
18. Teixeira L.R., Pega F., Dzhambov A.M. et al. The effect of occupational exposure to noise on ischaemic heart disease, stroke and hypertension: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-Related Burden of Disease and Injury. *Environ Int*. 2021;154:106387. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106387>.
19. Бухтияров И.В., Денисов Э.И., Лагутина Г.Н. с соавт. Критерии и алгоритмы установления связи нарушений здоровья с работой. Медицина труда и промышленная экология. 2018;8:4–12.
20. Гарипова Р.В., Сабитова М.М., Берхеева З.М. Роль периодических медицинских осмотров в изучении распространенности неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2021;24(5–2):101.
21. Шляпников Д.М., Власова Е.М. Риск-ориентированная программа профилактики заболеваний органов дыхания у работников титано-магниевого производства. Гигиена и санитария. 2017;96(12):1171–1175.
22. Lu J., Xuan S., Downing N.S. et al. Protocol for the China PEACE (Patient-centered evaluative assessment of cardiac events) million persons project pilot. *BMJ Open*. 2016;6(1):e010200. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010200>.
23. Полянская И.А. Создание системы коррекции факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в Кемеровской области. Медицина в Кузбассе. 2013;12(3):55–58.
24. Охрана здоровья на рабочем месте. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/protecting-workers'-health> (дата обращения: 06.06.2022).
25. International Standard Classification of Occupation. URL: <https://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/index.htm> (дата обращения: 06.06.2022).
26. О специальной оценке условий труда: Федеральный закон РФ от 28.12.2013 N 426-ФЗ: Редакция от 30.12.2020. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_164699/dbd32eb31502b0e48e76039257176a7c2481df5d/ (дата обращения: 06.06.2022).
27. Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии HADS. URL: [https://kim-rm.ru/assets/files/anketa-hads-\(trevogi-i-depressii\).pdf](https://kim-rm.ru/assets/files/anketa-hads-(trevogi-i-depressii).pdf) (дата обращения: 06.04.2022).
28. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М. с соавт. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения: Методические рекомендации. М.Ж ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: 2020. С. 165. URL: https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/07/organizacziya-provedeniya_4_tip.pdf (дата обращения: 06.04.2022).
29. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. с соавт. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом. Евразийский кардиологический журнал. 2021;2:6–61. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>.
30. Полянская И.А. Создание системы коррекции факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в Кемеровской области. Медицина в Кузбассе. 2013;12(3):55–58.
31. Yun B., Sim J., Jeong I. et al. Does severe subacute noise exposure increase risk of new onset hypertension beyond conventional risk factors? A 30000 person-years cohort study. *Hypertens*. 2022;4(30):588–595. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003052>.
32. Конторович Е.П., Пиктушанская Т.Е., Понамарева О.П. Профилактика нарушений профессионального здоровья у работников электровозостроительного предприятия. Медицина труда и промышленная экология. 2018;7:22–27.

33. Липатова Л.В., Измайлова О.А. Профилактика кардиоваскулярного риска у горнорабочих. Медицина труда и промышленная экология. 2016;3:34–36.
34. Маликова А.И., Гимаева З.Ф., Газизова Н.Р. с соавт. Оценка распространенности и факторов риска развития болезней систем кровообращения у работников нефтехимического производства. Медицина труда и экология человека. 2020;3(23):45–51.
35. Сюрин С.А., Горбанев С.А. Ожирение как фактор риска здоровью работников предприятий в Российской Арктике. Экология человека. 2021;5:28–35.
36. Тихонова Г.И., Чуранова А.Н., Голубев Н.А. Особенности заболеваемости с временной утратой трудоспособности по причине болезней системы кровообращения. Профилактическая медицина. 2021;24(5–2):106.
37. Song J., Gao Y., Hu S. et al. Association of long-term exposure to PM2.5 with hypertension prevalence and blood pressure in China: a cross-sectional study. BMJ Open. 2021;11(12):e050159. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050159>.
38. Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми: Приказ М-ва здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г. N 168н. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=421040> (дата обращения: 06.06.2022).
39. Корпоративные модельные программы укрепление здоровья работающих. URL: https://gnicpm.ru/public_health/korporativnye-programmy-ukrepleniya-zdorovya-rabotayushhih.html (дата обращения: 06.06.2022).

Сведения об авторах:

Т. Ф. Благинина – ассистент кафедры;
 Е. В. Кардакова – кандидат медицинских наук, доцент;
 Н. Г. Платицына – кандидат медицинских наук, доцент;
 Т. В. Болотнова – доктор медицинских наук, профессор.

Information about the authors

T. F. Blagininina – Department assistant;
 E. V. Kardakova – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
 N. G. Platitsyna – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
 T. V. Bolotnova – Doctor of Science (Medicine), 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 независимым локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменского ГМУ» Минздрава России (протокол № 85 от 29.05.2019).
Ethics approval. The study was approved by the independent local ethical committee of the Tyumen State Medical University (№ 85 from 29.05.2019).

Информированное согласие подписано всеми участниками исследования.
Informed consent signed by all study participants.

Статья поступила в редакцию 06.06.2022; одобрена после рецензирования 29.09.2022; принята к публикации 08.11.2022.
 The article was submitted 06.06.2022; approved after reviewing 29.09.2022; accepted for publication 08.11.2022.

ЧАСТОТА И РИСК РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Екатерина Олеговна Брюхачева¹, Артем Андреевич Холодов²,
Татьяна Владимировна Пьянзова³

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

¹ catia.bek@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5212-9234>

² <https://orcid.org/0000-0001-5249-8822>

³ <https://orcid.org/0000-0002-4854-5734>

Аннотация

Введение. При лечении туберкулеза у детей доля нежелательных явлений на терапию может достигать 55 %, особенно это актуально на начальных этапах лечения. Своевременное выявление и мониторинг их развития позволяет повысить эффективность лечения туберкулеза. **Цель работы** – изучить особенности развития побочных реакций у детей и подростков в процессе противотуберкулезной терапии для их прогнозирования и своевременного выявления. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование, включающее 243 пациента в возрасте от 0 до 17 лет, которые получали лечение в двух крупных учреждениях Кемеровской области – Кузбасса в период 2018–2021 гг. При статистической обработке материала оценены факторы риска развития нежелательных явлений в группах с диспептическими, токсическими и аллергическими реакциями. **Результаты.** В процессе химиотерапии у 88 пациентов (36,2 %) развились побочные реакции: диспепсические – у 55 человек (62,5 %), аллергические – у 29 (32,9 %) и токсические – у 28 пациентов (31,8 %). Побочные реакции чаще развивались у детей и подростков с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, при наличии жалоб до начала лечения туберкулеза, на фоне лечения по IV, V режимам химиотерапии с присутствием в схеме Pto, Pas, Lfx и Cm, а также при приеме антибиотиков широкого спектра действия и противотуберкулезных препаратов. **Обсуждение.** Несмотря на вовлеченность в процесс выявления и мониторинга развития побочных реакций при лечении туберкулеза у детей, до настоящего времени не определены основные факторы риска их развития. Исследование демонстрирует вклад в развитие побочных реакций таких факторов, как лечение по IV, V режимам химиотерапии, сопутствующие заболевания ЖКТ, наличие жалоб при госпитализации в противотуберкулезный стационар и прием АБТ совместно с противотуберкулезными препаратами. **Заключение.** Нежелательные явления в основном наблюдались на старте противотуберкулезной терапии. Чаще всего в исследуемой группе встречали аллергические, токсические и диспептические реакции. Факторами риска их развития явились: лечение по IV, V режимам химиотерапии (ОШ = 2,5), присутствие Pto (ОШ = 2,7), Pas (ОШ = 3,0), Lfx (ОШ = 2,3) и Cm в схеме ХТ (ОШ = 3,8), сопутствующие заболевания ЖКТ (ОШ = 3,5), жалобы при госпитализации в противотуберкулезный стационар (ОШ = 1,8) и прием АБТ совместно с ПТП (ОШ = 2,5).

Ключевые слова: побочные реакции, туберкулез, дети и подростки, противотуберкулезные препараты

Для цитирования: Брюхачева Е.О., Холодов А.А., Пьянзова Т.В. Частота и риск развития побочных реакций противотуберкулезной терапии у детей и подростков. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 83-88. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-83-88>.

@ Брюхачева Е.О., Холодов А.А., Пьянзова Т.В.
@ Bryukhacheva E.O., Kholodov A.A., Pyanzova T.V.

FREQUENCY AND RISK OF ADVERSE REACTIONS TO TB THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Ekaterina O. Bryukhacheva¹, Artem A. Kholodov², Tat'jana V. Pyanzova³

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

¹ catia.bek@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5212-9234>² <https://orcid.org/0000-0001-5249-8822>³ <https://orcid.org/0000-0002-4854-5734>

Abstract

Introduction. In the treatment of tuberculosis in children, the proportion of adverse events to therapy can be as high as 55 %, especially at the initial stages of treatment. Timely detection and monitoring of their development can improve the effectiveness of tuberculosis treatment. **The aim of the work** was to study the peculiarities of adverse reactions in children and adolescents during antituberculosis therapy for their prediction and timely detection. **Materials and methods** A retrospective cohort study including 243 patients aged 0 to 17 years who received treatment in two major institutions of Kemerovo Oblast – Kuzbass during 2018–2021 was conducted. Statistical processing of the material assessed risk factors for the development of adverse events in the groups with dyspeptic, toxic and allergic reactions. **Results** In the course of chemotherapy 88 patients (36.2 %) developed adverse reactions: dyspeptic – in 55 patients (62.5 %), allergic – in 29 (32.9 %) and toxic – in 28 patients (31.8 %). Adverse reactions developed more often in children and adolescents with concomitant diseases of the gastrointestinal tract, in the presence of complaints before treatment for tuberculosis, during treatment on IV, V chemotherapy regimens with the presence of Pto, Pas, Lfx and Cm in the scheme, as well as when taking broad spectrum antibiotics and anti-tuberculosis drugs. **Discussion** Despite the involvement in the process of identifying and monitoring the development of adverse reactions in TB treatment in children, the main risk factors for their development have not yet been identified. The study demonstrates the contribution to the development of adverse reactions of such factors as treatment on IV, V chemotherapy regimens, comorbid GI diseases, presence of complaints during hospitalization in a TB hospital and taking antibiotics together with antituberculosis drugs. **Conclusion** Undesirable phenomena were mostly observed at the start of antituberculosis therapy. Allergic, toxic and dyspeptic reactions occurred most frequently in the study group. The risk factors for their development were: IV, V chemotherapy regimens (OR = 2.5), presence of Pto (OR = 2.7), Pas (OR = 3.0), Lfx (OR = 2.3) and Cm in the CT regimen (OR = 3.8), comorbid GI diseases (OR = 3.5), complaints during hospitalization in the TB hospital (OR = 1.8) and taking antibiotics together with antituberculosis drugs (OR = 2.5).

Keywords: adverse reactions, tuberculosis, children and adolescents, anti-TB drugs

For citation:

Bryukhacheva E.O., Kholodov A.A., Pyanzova T.V. Frequency and risk of adverse reactions to TB therapy in children and adolescents. Ural medical journal. 2022;21(6): 83-88. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-83-88>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературных источников у 30–55 % детей и подростков в процессе лечения туберкулеза развиваются побочные реакции (ПР) [1–6]. При лечении пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом с применением резервных препаратов частота ПР значительно возрастает по сравнению с использованием в режиме лечения только основных противотуберкулезных препаратов (ПТП) с 30,0 % до 78,0 % [7–10]. ПР чаще развиваются в первые два месяца от начала лечения, полное прекращение химиотерапии может привести к значительному снижению эффективности лечения [11–13]. Развитие тяжелых ПР на ПТП требует исключения из схемы одного или нескольких препаратов, а в ряде случаев отмены всех, что увеличивает срок пребывания пациентов в стационаре [14–18]. Наиболее частыми побочными реакциями являются: тошнота, рвота, диарея, артралгия, гепатит и аллергические реакции [19–22]. Международные эксперты и ВОЗ

в изданных методических рекомендациях уделяют большое внимание мониторингу ПР [23–25]. Целесообразно выявление факторов риска и мониторинг клинико-лабораторных показателей [26–30]. Разработка методов прогнозирования и профилактики ПР является актуальной потребностью, особенно у пациентов, получающих терапию по схемам лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Цель работы – изучить особенности развития ПР у детей и подростков в процессе противотуберкулезной терапии для их прогнозирования и своевременного выявления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование, включающее 243 пациента в возрасте от 0 до 17 лет, выписанных из двух крупных учреждений Кемеровской области – Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра им. И. Ф. Копыловой и Новокузнецкого кли-

нического противотуберкулезного диспансера в период с 2018 по 2021 год. Методом ретроспективной стратификации дети и подростки разделены на две группы: в группу 1 вошли пациенты, у которых в процессе лечения наблюдались ПР, связанные с приемом ПТП ($n = 88$), в группу 2 – дети, у которых за период госпитализации не установлено клинических проявлений ПР ($n = 155$). Все пациенты получали противотуберкулезную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям.

Статистическая обработка данных выполнена в программе IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными 95%-ми доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95 % ДИ]). Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с использованием теста Шапиро – Уилка (W). Для категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона с последующим расчетом показателя отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом. Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха (Me) [25-й; 75-й]. Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения двух групп наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПР в процессе противотуберкулезной терапии различного вида и степени выраженности были зарегистрированы у 88 детей и подростков (36,2 %). Диспепсические ПР выявлены у 55 человек (62,5 %), аллергические – у 29 детей (32,9 %) и токсические – у 28 пациентов (31,8 %). Диспепсические реакции проявлялись в виде жалоб на тошноту у 43 человек (78,0 %), болей в животе – у 15 детей (27,0 %), диарею – у 9 человек (16,0 %), изжогу – у 6 больных (10,0 %). Среди аллергических ПР высыпания по типу крапивницы наблюдали у 17 человек (59,0 %), зуд кожных

покровов – у 15 пациентов (52,0 %) и дерматит – у 5 детей (17,0 %). В целом среди токсических ПР преобладали изменения со стороны гепатобилиарной системы у 11 человек (39,3 %), артралгия зафиксирована в 32,1 % случаев ($n = 9$), нейротоксические изменения, такие как головная боль, головокружение, раздражительность, бессонница, парестезии развились у 9 детей (32,1 %). Большинство ПР на ПТП проявились в первые три месяца лечения у 63 детей (71,6 %), с третьего по шестой месяц – у 9 человек (10,2 %), и более шести месяцев – у 16 больных (18,2 %) (рис. 1).

Проведен анализ факторов, ассоциированных с развитием ПР на противотуберкулезную химиотерапию при сравнении изучаемых групп пациентов. Установлено, что возрастные и гендерные особенности не влияли на частоту возникновения ПР. Распределение по возрастно-половому составу в двух группах было следующее: в группе 1 девочек было 43 человека (48,9 %), средний возраст 13 [8,5; 15,5] лет. В группе 2 лиц женского пола – 78 человек (50,3 %), средний возраст составил 8 [5,25; 15] лет ($p = 0,827$). В городе проживало 66 детей (75,0%) из группы 1 и 121 ребенок (78,0%) из группы 2 ($p = 0,586$). На искусственном вскармливании при рождении находились у 40 детей (45,5 %) в группе 1 и 51 (32,9 %) – в группе 2 ($p = 0,586$). Не вакцинированными БЦЖ по разным причинам оказались 14 детей (15,9 %) из группы 1 и 26 человек (16,8 %) из группы 2 ($p = 0,862$). Семейный контакт с больным туберкулезом в группе 1 установлен у 60 детей (68,2 %), в группе 2 – у 100 чел. (64,5 %) ($p = 0,563$). Из них семейный контакт с больным лекарственно устойчивым туберкулезом присутствовал в группе 1 у 45 человек (75,0 %), в группе 2 – у 63 (63 %), ($p = 0,117$). Лечение антибиотиками широкого спектра действия в период, предшествующий 6 месяцам до постановки диагноза туберкулеза, в группе 1 было проведено в 26 случаях (29,5 %), в группе 2 – в 129 (18,7 %), ($p = 0,053$). По клиническим формам туберкулеза в группе 1 преобладал инфильтративный туберкулез и туберкулез

Таблица 1

Факторы риска развития ПР у детей, получающих противотуберкулезную терапию

Факторы риска	Исход (ПР)				ОШ 95 % ДИ
	1 группа		2 группа		
	п/общ	%	п/общ	%	
Прием Pto	38/72	52,8	50/171	29,2	2,7 [1,533; 4,773]
Прием Pas	28/49	57,1	60/185	32,4	3,0 [1,566; 5,662]
Прием Cm	32/52	61,5	56/191	29,3	3,9 [2,034; 7,113]
Прием Lfx	41/84	48,8	47/159	29,6	2,3 [1,315; 3,926]
Лечение по IV, V режимам химиотерапии	45/91	49,4	45/152	29,6	2,5 [1,443; 4,263]
Заболевания ЖКТ	11/17	64,7	77/226	34,1	3,5 [1,264; 9,958]
Наличие жалоб при госпитализации в противотуберкулезный стационар	33/71	46,5	55/172	32,0	1,8 [1,049; 3,253]
Прием АБТ совместно с ПТП	13/23	56,5	75/220	34,1	2,5 [1,053; 6,001]

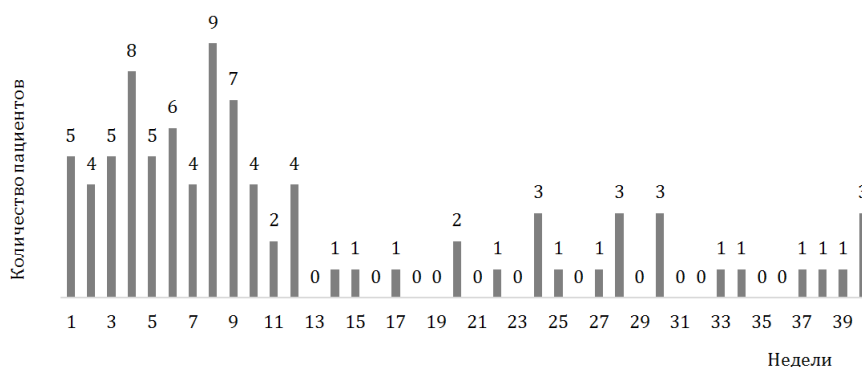


Рис. 1. Динамика развития ПР у детей, получающих противотуберкулезную терапию

внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), – у 25 детей (28,4 %), в группе 2 – у 77 чел. (49,7 %).

Выявлены особенности развития ПР при различных режимах химиотерапии. В группе 1 преобладали IV, V режимы – 45 детей (51,1 %), в группе 2 данную схему назначали 46 детям (29,6 %) ($\chi^2 = 11,034$; $p = 0,001$; ОШ = 2,486 [1,443; 4,263]). В данном случае показатель ОШ свидетельствует о том, что вероятность возникновения ПР у пациентов, принимающих терапию по IV или V режимам в 2,5 раза выше, чем при лечении по I / III режимам. При анализе воздействия отдельных применяемых ПТП установлено, что при приеме протионамида (Pto), парааминосалициловой кислоты (Pas), левофлоксацина (Lfx) и капреомицина (Cm) увеличивалась возможность появления ПР. Pto в группе пациентов с развившимися в процессе лечения ПР получали 38 пациентов (41,3 %), в группе 2 – 34 (22,0 %), ($\chi^2 = 12,142$; $p = 0,001$; ОШ = 2,705 [1,533; 4,773]), следовательно, вероятность возникновения ПР у пациентов, принимающих терапию Pto, была выше, чем в случаях, когда данный препарат не входил в схему.

Pas в группе 1 назначен 28 детям (31,8 %), в группе 2 – 21 ребенку (13,5 %), ($\chi^2 = 11,638$; $p = 0,001$; ОШ = 2,978 [1,566; 5,662]); Lfx в группе 1 принимал 41 ребенок (48,6 %), в группе 2 – 43 (27,7 %). В группе 1 32 человека (36,4 %) принимали Cm, в группе 2 – 20 детей (12,9 %), ($\chi^2 = 18,368$; $p = 0,001$; ОШ = 3,856 [2,034; 7,113]). Приведенные расчеты ОШ означают, что при приеме указанных препаратов увеличивалась вероятность появления ПР.

Дети, имеющие сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, преобладали в группе 1 – 11 (12,5 %), в группе 2 – 6 человек (3,9 %), ($\chi^2 = 6,424$; $p = 0,012$; ОШ = 3,548 [1,264; 9,958]). С развитием ПР коррелировало наличие жалоб у пациента во время госпитализации в противотуберкулезный стационар: в группе 1 клинические проявления имели 33 ребенка (37,5 %), в группе 2 – 38 (24,5 %), ($\chi^2 = 4,576$; $p = 0,033$; ОШ = 1,847 [1,049; 3,253]). Совместное применение антибиотиков широкого спектра действия с ПТП в группе 1 имело место у 13 больных (14,8 %), в группе 2 – у 10 (6,5 %), ($\chi^2 = 4,536$; $p = 0,034$; ОШ = 2,513 [1,053; 6,001]). Выявленные факторы риска развития ПР представлены в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные по частоте встречаемости ПР среди контингентов детей, получающих противоту-

беркулезное лечение (36,2 %), соответствуют средним показателям по Российской Федерации (30–55 %) [1–6]. Также подтверждаются полученные ранее данные о высокой частоте развития ПР в первые месяцы терапии (71,6 %) [11–13] с последующей адаптацией детей к противотуберкулезным препаратам. Основными выявляемыми симптомокомплексами при лечении детей были аллергические (32,9 %), диспептические (62,5 %) и токсические (31,8 %). При этом внимание научного сообщества наиболее заострено на проблемах диспептического характера [19–21]. Несмотря на вовлеченность в процесс выявления и мониторинга развития ПР при лечении туберкулеза у детей [26–30], до настоящего времени не определены основные факторы риска их развития. Наше исследование демонстрирует вклад в развитие ПР таких факторов, как лечение по IV, V режимам химиотерапии (ОШ = 2,5), присутствие Pto (ОШ = 2,7), Pas (ОШ = 3,0), Lfx (ОШ = 2,3) и Cm в схеме ХТ (ОШ = 3,8), сопутствующие заболевания ЖКТ (ОШ = 3,5), наличие жалоб при госпитализации в противотуберкулезный стационар (ОШ = 1,8) и прием АБТ совместно с ПТП (ОШ = 2,5). Выявление риска развития ПР имеет огромное значение для лечебного процесса. Выявленные факторы риска могут рассматриваться как прогностические факторы для прогнозирования нежелательных явлений при лечении туберкулеза у детей. Своевременное прогнозирование ПР, а также их доклиническое выявление позволят повысить как эффективность лечения туберкулеза, так и приверженность пациентов к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении противотуберкулезной терапии у детей и подростков частота развития ПР встречалась в 36,2 % случаев в виде диспептического (62,5 %), аллергического (32,9 %) и токсического (31,8 %) синдромов.

Большинство ПР на химиотерапию туберкулеза появились в первые три месяца лечения (71,6 %).

Факторами риска развития ПР на фоне лечения туберкулеза у детей явились: лечение по IV, V режимам химиотерапии (ОШ = 2,5), присутствие Pto (ОШ = 2,7), Pas (ОШ = 3,0), Lfx (ОШ = 2,3) и Cm в схеме ХТ (ОШ = 3,8), сопутствующие заболевания ЖКТ (ОШ = 3,5), наличие жалоб при госпитализации в противотуберкулезный стационар (ОШ = 1,8) и прием АБТ совместно с ПТП (ОШ = 2,5).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Климов Г.В., Ершова Н. Г., Богданова Е.В. Нежелательные ПР при лечении детей, больных туберкулезом. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2018;4:42–47.
2. Виечелли Е.А., Панова Л.В., Овсянкина Е.С. с соавт. Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков с использованием укороченных режимов химиотерапии, клапанной бронхоблокации и хирургических методов. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2018;3:50–59.
3. Han X.Q., Pang Y., Ma Y. et al. Prevalence and risk factors associated with adverse drug reactions among previously treated tuberculosis patients in China. Biomed Environ Sci. 2017;30(2):139–142. <http://doi.org/10.3967/bes2017.018>.
4. Abdusalomova M., Denisiuk O., Davtyan H. et al. Adverse drug reactions among children with tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(14):7574. <http://doi.org/10.3390/ijerph18147574>.
5. Fei C.M., Zainal N., Ali I.A.H. Evaluation of adverse reactions induced by anti-tuberculosis drugs in Hospital Pulau Pinang. Malays J Med Sci. 2018;25(5):103–114. <http://doi.org/10.21315/mjms2018.25.5.10>.
6. Ташпулатова Ф.К., Абдусаломова М.И. Частота и характер побочных реакций от противотуберкулезных лекарственных средств у больных детей туберкулезом. Новый день в медицине. 2020;2(30):544–547.
7. Гельберг И.С., Алекс Е.Н., Арцукевич Я.З. с соавт. Влияние некоторых факторов на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Актуальные проблемы медицины: сборник материалов итоговой научно-практической конференции (24 января 2020 г.). Гродно, 2020. С. 145–148. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44647576_23560922.pdf (дата обращения: 01.08.2022).
8. Ароян А.Р., Леонтьева Е.С., Мордык А.В. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода. Туберкулез и болезни легких. 2018;96(10):20–22.
9. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data metaanalysis. Lancet Respir Med. 2020;8(4):383–394. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30047-3](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3).
10. Клевно Н.И. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;1(83):5–9.
11. Климов Г.В., Ершова Н.Г., Алещенкова О.И. Нежелательные ПР на противотуберкулезные препараты у детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2018;3:76–77.
12. Оспанова Б.А., Баймуканова А.А., Бобессо А.Р.Ж.М., Мешелова А.А. Побочные эффекты лечения туберкулеза легких противотуберкулезными препаратами второго ряда (ретроспективный анализ). Наука и образование сегодня. 2017;5(16):89–91.
13. Родина О.В., Борисов С.Е., Иванова Д.А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2020;2:44–54.
14. Казаков А.В., Аксенова В.А., Смердин С.В. с соавт. Частота развития гепатотоксических реакций при лечении больных туберкулезом с применением гепатопротективной терапии по результатам генетического исследования. Современные проблемы науки и образования. 2020;4:142.
15. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В. с соавт. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: научные подходы к решению проблемы. Российский медицинский журнал. 2018;24(5):249–253.
16. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях. Туберкулез и болезни легких. 2018;96(2):47–54.
17. Перова Н.Н., Батищева Г.А., Музалевская Е.Н., Атякин Д.А. Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезной терапии. Прикладные информационные аспекты медицины. 2019;22(3):48–53.
18. Романова М.А., Мордык А.В. Частота и виды нежелательных проявлений химиотерапии у детей. V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (17–19 ноября 2016 г.): тезисы докладов / под ред. П.К. Яблонского. СПб., 2016. С. 201–203. URL: http://nasph.ru/2016/v_kongress-tezisy-1.pdf (дата обращения: 05.10.2022).
19. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калужнина А.А., Попкова Н.Л. Коррекция неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза. Лекарственный вестник. 2021;15(1–81):17–23.
20. Сысоев П.Г., Александров А.Ю., Мифтахова Э.Г. Побочные проявления полихимиотерапии туберкулеза. Синергия наук. 2018;20:593–598.
21. Качанова А.А., Пименова Ю.А., Шуев Г.Н. с соавт. Изучение влияния полиморфных маркеров гена NAT2 на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021;9(1):25–33.
22. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(9):40–48.
23. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. ВОЗ 2020. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2019/multidrug-resistant-tuberculosis-in-children-and-adolescents-in-the-who-european-region-2019> (дата обращения: 01.08.2022).
24. PIPELINE REPORT 2019. Pediatric Tuberculosis Diagnosis, Treatment, and Prevention. URL: https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2011/08/pipeline_tb_pediatrics_2019.pdf (дата обращения: 01.08.2022).
25. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, 2020. 32 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> (дата обращения: 01.08.2022).
26. Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н. с соавт. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;8(156):116–124.
27. Серикбаева К.С., Кастыкпаева Л.В., Латанова Х.Е. Сравнительная эффективность стационарного этапа лечения туберкулеза у детей и подростков за 2015–2016 годы. Фтизиопульмонология. 2017;2(30):52–57.
28. Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;1(83):80–84.
29. Способ лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при возникновении побочных реакций: пат. 2772058 Рос. Федерация, № 2021125745; заявл. 01.09.2021; опубл. 16.05.2022.
30. Laghari M., Talpu B.A., Sulaiman S.A.S. et al. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis. Int J Mycobacteriol. 2020;9(3):281–288. http://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_75_20.

Сведения об авторах:

Е. О. Брюхачева – ассистент кафедры;
А. А. Холодов – клинический ординатор;
Т. В. Пьянзова – доктор медицинских наук, доцент.

Information about the authors

E. O. Bryukhacheva – Department assistant;
A. A. Kholodov – Clinical resident;
T. V. Pyanzova – Doctor of Science (Medicine),
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. Протокол исследования одобрен на заседании комитета по этике и доказательности медицинских научных исследований при ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» 10.11.2021 г.

Ethics approval. The study protocol was approved at the meeting of the Ethics and Evidence-Based Medical Research Committee of the Kemerovo State Medical University (10.11.2021).

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 01.08.2022; одобрена после рецензирования 23.09.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 01.08.2022; approved after reviewing 23.09.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 89-94.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 6. P. 89-94.
Научная статья
УДК 618.19-006.66:57.084.1
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-89-94.

СРАВНЕНИЕ ФЕНОТИПОВ КЛЕТОК АДГЕЗИВНОЙ И НЕАДГЕЗИВНОЙ КУЛЬТУР КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.О. Шамшурина¹, А.С. Могиленских², Е.В. Гребенюк³, В.С. Самохина⁴, С.В. Сазонов⁵, С.М. Демидов⁶

^{1,2,4,5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^{3,6} Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

¹ elshamshurina@gmail.com

² annasajler@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7145-0733>

³ ev.grebenyuk9@yandex.ru

⁴ S.Vika2003@yandex.ru

⁵ prof-ssazonov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7064-0079>

⁶ professordemidov@yandex.ru

Аннотация

Введение. Первичные клеточные культуры карциномы молочной железы (КМЖ) используются как модель для изучения процессов внутриопухолевой гетерогенности, лекарственной резистентности и различных молекулярно-биологических процессов. Одним из вариантов первичной культуры является неадгезивная культура клеток в виде сфероидов – маммосфер. Имеются данные о том, что клетки, выделенные из маммосфер, имеют мезенхимальные признаки. Однако приобретение мезенхимальных признаков в маммосферах, полученных из опухолей, коррелирует с подавлением экспрессии рецепторов эстрогена и, следовательно, с резистентностью к терапии против гормонзависимых опухолей. **Цель исследования** – определить влияние методики культивирования клеток КМЖ на способность клеток сохранять эпителиальный фенотип. **Материалы и методы.** Представлен сравнительный анализ двух образцов культуры КМЖ, исследуемых на протяжении трех пассажей при разных способах культивирования. Окраска для морфологической оценки проводилась по Паппенгейму. Определение принадлежности клеток к эпителиальным проводили с использованием антитела anti-Pan Keratin (AE1/AE3/PCK26) Primary Antibody (Roche diagnostics, USA). **Результаты.** Для анализа культур были взяты три пассажа (P2, P3, P4) неадгезивных и три пассажа адгезивных клеток. В ходе исследования данных вариантов культуры КМЖ были определены морфологические особенности клеток на каждом пассаже и обнаружено, что независимо от методики, выбранной при культивировании, клетки исследуемых культур сохраняют эпителиальный фенотип. Однако при исследовании адгезивной культуры выявлен больший процент клеток, демонстрирующих эпителиальный фенотип, по сравнению с клетками неадгезивной культуры. **Обсуждение.** В ходе исследования выделено шесть морфологических групп клеток, полученных при создании первичной культуры образца КМЖ, среди которых проявляются отличия в сохранении эпителиальной природы на всем протяжении культивирования. **Заключение.** Выбор методики культивирования оказывает влияние на способность клеток сохранять эпителиальный фенотип на протяжении трех пассажей. На втором пассаже уровень экспрессии панцитокератина в адгезивной культуре значительно отличается от неадгезивной. К четвертому пассажу происходит резкое снижение количества эпителиальных клеток.

Ключевые слова: первичная клеточная культура, маммосферы, карцинома молочной железы

Для цитирования: Шамшурина Е.О., Могиленских А.С., Гребенюк Е.В. с соавт. Сравнение фенотипов клеток адгезивной и неадгезивной культур карциномы молочной железы. Уральский медицинский журнал. 2022;2(6): 89-94.. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-89-94>.

@ Криволецова Т.А.

@ Krivolesova T.A.

COMPARISON OF ADHERENT AND NON-ADHERENT CELL PHENOTYPES OF BREAST CARCINOMA CULTURES

E. O. Shamshurina¹, A. S. Mogilenskikh², E. V. Grebenyuk³, V. S. Samokhina⁴, S. V. Sazonov⁵, S. M. Demidov⁶^{1,2,4,5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{3,6} Institute of Medical Cellular Technologies, Ekaterinburg, Russia¹ elshamshurina@gmail.com² annasajler@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7145-0733>³ ev.grebenyuk9@yandex.ru⁴ S.Vika2003@yandex.ru⁵ prof-ssazonov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7064-0079>⁶ professordemidov@yandex.ru

Abstract

Introduction. Primary cell cultures of breast carcinoma (BC) are used as a model for study the processes of intratumoral heterogeneity, drug resistance and various molecular and biological processes. One of the variants of primary culture is non-adhesive cell culture in the form of spheroids – mammospheres. There is evidence that cells isolated from mammospheres have mesenchymal features. However, the acquisition of mesenchymal features in mammospheres derived from tumors correlates with suppression of estrogen receptor expression and, therefore, with resistance to therapy against hormone-dependent tumors. **The aim of the study** was to determine the effect of the method of culturing BC cells on the ability of cells to preserve the epithelial phenotype. **Materials and methods** A comparative analysis of two BC culture samples examined over three passages using different methods of cultivation was performed. Staining for morphological evaluation was carried out according to Pappenheim. Determination of belonging to epitheliocytes was performed using anti-Pan Keratin (AE1/AE3/PCK26) Primary Antibody (Roche diagnostics, USA). **Results** Three passages (P2, P3, P4) of non-adherent and three passages of adherent cells were taken for culture analysis. During the study of these BC culture variants, the morphological features of the cells in each passage were determined and it was found that regardless of the technique chosen during cultivation, the cells of the cultures under study retained the epithelial phenotype. However, the study of the adhesive culture revealed a higher percentage of cells showing the epithelial phenotype compared to the cells of the non-adhesive culture. **Discussion** In the course of our study, six morphological groups of cells obtained during the creation of a primary culture of a BC sample were identified, among which differences in the preservation of the epithelial nature throughout the cultivation were manifested. **Conclusion** The choice of cultivation technique influences the ability of cells to retain the epithelial phenotype for three passages. In the second passage, the level of pancytokeratin expression in the adhesive culture is significantly differed from that in the non-adhesive culture. By the fourth passage there is a sharp decrease in the number of epithelial cells.

Keywords: primary cell culture, mammospheres, breast carcinoma

For citation:

Shamshurina E.O., Mogilenskikh A.S., Grebenyuk E.V. et al. Comparison of adherent and non-adherent cell phenotypes of breast carcinoma cultures. Ural medical journal. 2022;21(6): 89-94. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-89-94>.

ВВЕДЕНИЕ

Иммортализованные клеточные линии карциномы молочной железы (КМЖ) длительное время применяются для оценки *in vitro* подходов к лечению, диагностике, профилактике онкологических заболеваний [1–4].

Однако при сравнении клеточных линий с клиническими образцами КМЖ обнаружилось, что все клеточные линии имеют большее сходство друг с другом, чем с клиническими образцами, которые они должны моделировать [5]. Поэтому в последние несколько лет получение первичных культур является актуальной задачей для разработки методик персонализированной терапии рака. Такая культура обладает характеристиками более близкими к условиям *ex vivo*, поскольку содержит не только опухолевые клетки, но и включает элементы

микроокружения: стромальные компоненты, клетки иммунной системы, клетки эндотелия сосудов, то есть все, что окружает опухоль в организме [6, 7].

Остается открытым вопрос: какой вариант для получения релевантной модели КМЖ *in vitro* подходит больше – адгезивная культура или маммосферы [8].

Методики, используемые при получении клеточных культур, отличаются у разных авторов. Это связано с определенными сложностями, которые возникают при культивировании опухолевых клеток [9–11].

В литературе имеются данные о том, что в клеточных линиях рака молочной железы сфероиды демонстрируют наличие стволовых опухолевых клеток, а также имеют функциональную связь между экспрессией Е-кадгерина, связанной с типичной эпителиальной морфологией, что может способствовать получению культуры с меньшим количеством фибробластов и сохранению природы

Сравнение количества клеток, экспрессирующих панцитокератин, при разных способах культивирования

	Адгезивная культура, n = 500		Неадгезивная культура, n = 500		p (χ^2); п. Йетса
	Окрашенных, шт.	%	Окрашенных, шт.	%	
P2	230	46	133	26,5	p = 0,001; p = 0,001
P3	180	36	151	29	p = 0,052; p = 0,060
P4	54	10,8	47	9,3	p = 0,463; p = 0,529
p (χ^2), п. Йетса	P2:P3 = 0,002; P2:P3 = 0,002; P3:P4 = 0,001; P3:P4 = 0,001; P2:P4 = 0,001; P2:P4 = 0,001		P2:P3 = 0,207; P2:P3 = 0,234; P3:P4 = 0,001; P3:P4 = 0,001; P2:P4 = 0,001; P2:P4 = 0,001		

опухоли, более близкой к природе *in vivo* [12, 13].

В то же время имеются данные о том, что клетки, выделенные из маммосфер, имеют мезенхимальные признаки [13]. Однако приобретение мезенхимальных признаков клетками в маммосферах, полученных из опухолей, коррелирует с подавлением экспрессии рецепторов эстрогена и, следовательно, с резистентностью к терапии гормонозависимых опухолей [14–15]. В связи с этим скрининг новых лекарственных соединений должен проводиться в условиях культивирования, которые хорошо отражают эти явления, а получение маммосфер потенциально позволяет использовать новые терапевтические подходы [16]. Однако остается открытым вопрос о выборе методики получения первичной культуры, поскольку наличие большого количества клеток, демонстрирующих мезенхимальный фенотип как в адгезивной, так и в неадгезивной культуре может привести к полной потере связи между культурой и изначальным образцом опухоли [17–19].

Цель исследования – определить влияние методики культивирования клеток КМЖ на способность клеток сохранять эпителиальный фенотип.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлен сравнительный анализ двух образцов культуры КМЖ на протяжении трех пассажей при разных способах культивирования. Материал был получен в ходе хирургического вмешательства у пациентки с диагнозом карцинома молочной железы слева, T1N0M. Наличие клинического диагноза и добровольное согласие пациентки послужили критерием включения образца в исследование. Из части материала были изготовлены парафиновые блоки для иммуногистохимического (ИГХ) фенотипирования опухоли [20]. Иммуногистохимические реакции осуществлялись в автостейнере DAKO (Дания). Для определения экспрессии рецепторов срезы окрашивали моноклональными антителами к рецепторам эстрогенов (клон 1D5, Dako, Дания), рецепторам прогестерона (клон PgR636, Dako, Дания), Ki-67 (клон MIB-1, Dako, Дания), а также моноклональными антителами к Her2/neu (clone 4B5, Rabbit Monoclonal primary Antibody, Ventana, США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином.

Уровень экспрессии рецепторов определяли по шкале Allred от 0 до 8 баллов, учитывающей одновременно количество окрашенных ядер опухолевых клеток и интенсивность их окраски (рис. 1) [21].

Уровень пролиферативной активности определяли по процентному отношению числа окрашен-

ных и неокрашенных к Ki-67 ядер клеток опухоли. При подсчете учитывали только ядерное окрашивание, без учета его интенсивности и особенностей прокрашивания ядер опухолевых клеток. Подсчет проводился при увеличении оптического микроскопа $\times 400$. При диффузном распределении окрашивания исследование проводилось в нескольких случайно выбранных полях зрения среза опухоли. В каждом случае оценивали не менее 600 опухолевых клеток на случай наблюдения [20–21].

По результатам иммуногистохимического исследования первого образца КМЖ была выявлена экспрессия рецепторов эстрогена – 8 баллов, прогестерона – 5 баллов, индекс клеточной пролиферации Ki-67 составил 30 %. Экспрессия к HER-2/neu отсутствовала. Таким образом, данный образец карциномы молочной железы относился к люминальному-B подтипу, HER-2-негативному. По результатам ИГХ исследования второго образца выявлена экспрессия рецепторов эстрогена – 2 балла, прогестерона – 8 баллов, индекс клеточной пролиферации Ki-67 составил 30 %. Экспрессия к HER-2/neu отсутствовала. Таким образом, данный образец КМЖ относился к люминальному-A подтипу.

Другую часть материала доставляли в лабораторию клеточных культур в стерильных условиях в растворе Хэнкса с 5 % гентамицина. Образцы измельчали, далее гомогенную массу помещали в среду для диссоциации (ферменты коллагеназы – гиалуронидаза, DMEM-F12) и инкубировали около 15–16 часов в отсутствии CO₂ на шейкере. Полученную взвесь центрифугировали при 0,7 RPM (30 сек), супернатант сливали, а осадок ресуспендировали с трипсином, после чего растворяли в HF (раствор Хэнкса с 10 % FBS) и центрифугировали при 1,4 RPM (5 мин). Супернатант сливали, а полученный осадок растворяли в диспазе и ДНКазе, вновь центрифугировали, после чего разводили клеточный осадок в питательной среде Mammocult™ Human Medium (STEMCELL) и помещали в культуральные флаконы. После первого пассажа культуру поделили на адгезивную и неадгезивную. Для пересева клеточную культуру диссоциировали в трипсине, часть осадка распределяли на предметные стекла, покрытые коллагеном и помещенные в чашки Петри, культивировали 1–2 дня для проведения иммуноцитохимического исследования (ИЦХ). Далее стекла высушивали, фиксировали в 10 % нейтральном формальдегиде в течение 2–3 часов, затем промывали фосфатным буфером, выполняли проводку по ксилолам и спиртам. При определении принадлежности клеток к эпители-

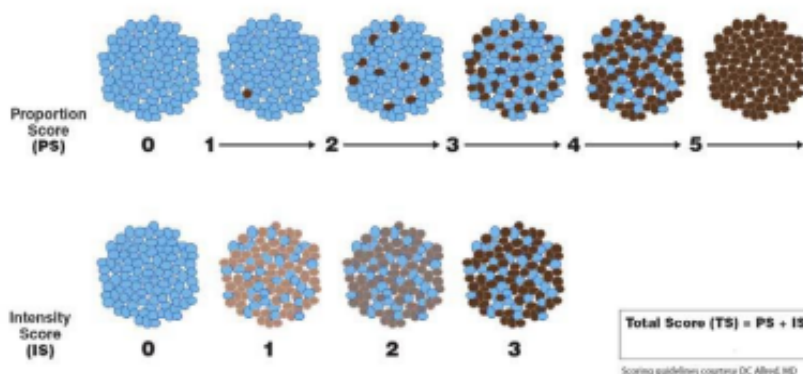


Рис. 1. Шкала оценки экспрессии ER и PR по Allred [21]

альному фенотипу использовали антитела anti-Pan Keratin (AE1/AE3/PCK26) Primary Antibody (Roche diagnostics, USA), проводили демаскировку с помощью 0,01%-го раствора Тритон X-100 (10 минут), трипсинизировали в течение 10 минут, для блокирования неспецифического связывания антител клетки инкубировали в 1%-м растворе эмбриональной бычьей сыворотки. Эпителиальную природу клеток определяли по процентному отношению числа окрашенных и неокрашенных клеток. Подсчет проводился при увеличении оптического микроскопа $\times 200$. В каждом случае оценивали не менее 500 клеток на случай наблюдения. Контроль над ростом культуры проводился с помощью микроскопа Eclipse TS100, Nikon, определение подтипа осуществлялось с помощью микроскопа Meiji Techno MT4200L.

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 5.1. Рассчитывали число клеток, экспрессирующих панцитокератин. Для сравнительного анализа качественных переменных применяли критерий Хи-квадрат с

поправкой Йейтса на основании анализа таблиц сопряженности, критерий значимости различий p принимался равным менее 0,05.

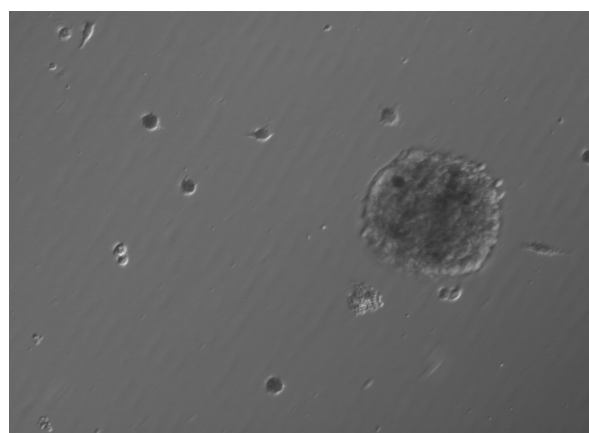
РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования культуры на первом пассаже выявили тенденцию как к формированию монослоя культивируемыми клетками, так и к образованию маммосфер (рис. 2).

На втором пассаже культура была разделена на адгезивную (фрагменты монослоя) и неадгезивную (маммосферы) части, после чего было проведено ИЦХ для определения принадлежности культивируемых клеток к эпителиальной природе. Было выявлено, что клетки обеих культур экспрессировали эпителиальный маркер на втором (P2), третьем (P3) и четвертом (P4) пассажах. Так, в адгезивной культуре процент эпителиальных клеток на P2 составил 46 %, с дальнейшим снижением показателя на P3 до 36 % (P2:P3, $p = 0,002$) и резким снижением экспрессирующих эпителиальный маркер клеток на P4 до 10,8 % (P2:P4,



а



б

Рис. 2. Первый пассаж культуры КМЖ: а – формирование монослоя, ув. $\times 50$, б – образование сфер, ув. $\times 400$ световая микроскопия

$p = 0,001$; P3:P4, $p = 0,001$). При исследовании клеток неадгезивной культуры процент эпителиальных клеток на P2 составил 26,5 % и увеличился на P3 до 29 % (P2:P3, $p = 0,207$). Так же как и в случае с адгезивной культурой произошло снижение экспрессирующих эпителиальный маркер клеток на P4 до 9,8 % (P2:P4, $p = 0,001$; P3:P4, $p = 0,001$).

При сравнении количества клеток, экспрессирующих панцитокератин, в адгезивной и неадгезивной культурах обнаружены значимые различия на втором пассаже $p = 0,001$ (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ИЦХ анализа адгезивной и неадгезивной культур показывают значимые различия в количестве эпителиальных клеток от пассажа к пассажу. Уменьшение количества клеток, экспрессирующих панцитокератин на четвертом пассаже, свидетельствует об изменении молекулярно-генетической природы культуры и является ограничением для проведения дальнейших пассажей.

В большинстве работ, посвященных первичной культуре КМЖ, имеются данные о том, в процессе культивирования выявляются промежуточные клеточные формы, которые могут быть переходными стадиями между эпителиальными клетками и клетками с мезенхимальной природой [22–24].

В ходе нашего исследования получены данные о том, что при создании первичной культуры образца КМЖ среди культивируемых клеток проявляются отличия в сохранении эпителиальной природы уже на первом пассаже, что может являться определяющим моментом при проведении визуального контроля состояния клеток культуры при длительном культивировании.

Полученные данные согласуются с результатами исследователей об изменении фенотипа опухолевых клеток в процессе культивирования,

а также демонстрируют необходимость контролировать сохранение эпителиальной природы при получении первичной культуры клеток и переводе ее в клеточную линию [24–27].

При проведении сравнительного анализа уровня экспрессии панцитокератина в адгезивной и неадгезивной культурах выявлена отчетливая тенденция к сохранению эпителиальной природы клеток адгезивной культуры по сравнению с клетками сфероидов. Полученные нами данные коррелируют с результатами исследователей, отмечающих снижение количества эпителиальных клеток и увеличение клеток, экспрессирующих мезенхимальные маркеры, при культивировании маммосфер [15, 25–27].

При этом на третьем пассаже в неадгезивной культуре произошло значимое увеличение количества клеток, экспрессирующих панцитокератин, по сравнению со вторым и четвертым пассажем. Эти данные могут свидетельствовать о том, что при культивировании маммосфер происходят процессы эпителиально-мезенхимального перехода. Доказано, что в состав сфероидов входят стволовые раковые клетки, однако до сих пор нет полных данных в понимании процессов самообновления и дифференцировки этих клеток, соответственно нет и возможности утверждать о корреляции результатов *in vivo* и *ex vivo* [28–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования выявлено, что выбор методики культивирования оказывает влияние на способность клеток сохранять эпителиальный фенотип на протяжении трех пассажей. На втором пассаже уровень экспрессии панцитокератина в адгезивной культуре значимо отличается от неадгезивной. К четвертому пассажу при обеих методиках происходит достоверное снижение количества эпителиальных клеток.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Галимова Э.С., Галагудза М.М. Двухмерные и трехмерные модели культур клеток опухолей *in vitro*. Преимущества и недостатки. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(3):188–196.
2. Ali R., Samman N., Al Zahrani H. et al. Isolation and characterization of a new naturally immortalized human breast carcinoma cell line, KAIMRC1. BMC Cancer. 2017;17(1):803. <http://doi.org/10.1186/s12885-017-3812-5>.
3. Zhao P., Zhou W., Liu Ch. et al. Establishment and characterization of a CTC cell line from peripheral blood of breast cancer patient. J Cancer. 2019;10(24):6095–6104. <http://doi.org/10.7150/jca.33157>.
4. Bezdienieznykh N., Lykhova A., Semesiuk N. et al. Establishment and characterization of new breast and ovarian cancer cell lines as a model for studying cellular plasticity *in vitro*. Exp Oncol. 2016;38(2):94–100.
5. Gillet J-P, Calcagno A.M., Varma S. et al. Redefining the relevance of established cancer cell lines to the study of mechanisms of clinical anti-cancer drug resistance. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(46):18708–18713. <http://doi.org/10.1073/pnas.1111840108>.
6. Freshney R.I. Induction of differentiation in neoplastic cells. Anticancer Res. 1985;5(1):111–130.
7. Могилених А.С., Сазонов С.В. Создание клеточных линий карциномы молочной железы. Гены и Клетки. 2021;16(1):15–23.
8. Janik K., Popeda M., Peciak J. et al. Efficient and simple approach to *in vitro* culture of primary epithelial cancer cells. Biosci Rep. 2016;36(6):e00423. <http://doi.org/10.1042/BSR20160208>.
9. Lasfargues E.Y., Ozzello L. Cultivation of human breast carcinomas. J Natl Cancer Inst. 1958;21(6):1131–1147.
10. Сазонов С.В., Бриллиант А.А., Фадеев Ф.А. с соавт. Первый опыт культивирования клеток рака молочной железы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018;15(6):860–867.
11. Нуштаева А.А. Культуры онкотрансформированных клеток молочной железы и эндометрия для изучения опухолевой прогрессии и разработки терапевтических подходов: дис. ... канд. биол. наук. Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, 2019.
12. Iglesias J.M., Belouqui I., Garcia-Garcia F. et al. Mammosphere formation in breast carcinoma cell lines depends upon expression of E-cadherin. PLoS One. 2013;8(10):e77281. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0077281>.
13. Borgna S., Armellini M., di Gennaro A. et al. Mesenchymal traits are selected along with stem features in breast cancer cells grown as mammospheres. Cell cycle. 2012;11(22): 4242–4251. <http://doi.org/10.4161/cc.22543>.

14. Сазонов С.В., Бриллиант А.А., Бриллиант Ю.М. Связь состояния пролиферативных процессов и особенностей рецепторного аппарата опухолевых клеток карциномы молочной железы. *Гены и Клетки*. 2017;12(4):76–81.
15. Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Роль кадгеринов в норме и при развитии рака молочной железы. *Архив патологии*. 2015;77(3):57–64.
16. Rivenbark A.G., O'Connor S.M., Coleman W.B. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. *Am J Pathol*. 2013;183(4):1113–1124. <http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.08.002>.
17. Шамшурина Е.О., Могиленских А.С., Гребенюк Е.В. с соавт. Цитологическая оценка одной культуры клеток карциномы молочной железы Luminal A подтипа. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(5):75–81.
18. Омельяненко Н.П., Ильина В.К., Ковалев А.В., Родионов С.А. Структурная динамика адгезивных клеток костного мозга при культивировании: первый пассаж (часть 2). *Гены и клетки*. 2014;9(4):56–62.
19. Wang X., Zhang N., Huo Q. et al. Huaier aqueous extract inhibits stem-like characteristics of MCF7 breast cancer cells via inactivation of hedgehog pathway. *Tumour Biol*. 2014;35(11):10805–10813. <http://doi.org/10.1007/s13277-014-2390-2>.
20. Сазонов С.В. Обеспечение качества молекулярно-биологических исследований при диагностике рака молочной железы. Екатеринбург: ВУМАН, 2018. 152 с.
21. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998;11(2):155–168.
22. Roelofs Ch., Hollande F., Redvers R. et al. Breast tumour organoids: promising models for the genomic and functional characterisation of breast cancer. *Biochem Soc Trans*. 2019;47(1):109–117. <http://doi.org/10.1042/BST20180375>.
23. Ootani A., Li X., Sangiorgi E. et al. Sustained in vitro intestinal epithelial culture within a Wnt-dependent stem cell niche. *Nat Med*. 2009;15(6):701–706. <http://doi.org/10.1038/nm.1951>.
24. Lee B.H. Commentary on: «Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. Cancer Genome Atlas Research Network. N Engl J Med. 2016 Jan 14;374(2):135–45. *Urol Oncol*. 2017;35(9):578–579. <http://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.07.022>.
25. Mogilenskikh A. Notch signaling pathway in triple negative breast cancer with high and low content of cancer stem cells. *ISSR Annual Meeting*. 2022:112.
26. Strauss R., Li Z. Y., Liu Y. et al. Analysis of epithelial and mesenchymal markers in ovarian cancer reveals phenotypic heterogeneity and plasticity. *PLoS One*. 2011;6(1):e16186. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0016186>.
27. Ciriello G., Gatza M.L., Beck A.H. et al. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. *Cell*. 2015;163(2):506–519. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.033>.
28. Nushtaeva A.A., Stepanov G.A., Semenov D.V. et al. Characterization of primary normal and malignant breast cancer cell and their response to chemotherapy and immunostimulatory agents. *BMC Cancer*. 2018;18(1):728. <http://doi.org/10.1186/s12885-018-4635-8>.
29. Mani S.A., Guo W., Liao M.-J. et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*. 2008;133(4):704–715. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027>.
30. Jeppesen M., Hagel G., Glenthøj A. et al. Short-term spheroid culture of primary colorectal cancer cells as an in vitro model for personalizing cancer medicine. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183074. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0183074>.

Сведения об авторах:

Елена Олеговна Шамшурина – кандидат медицинских наук;
 Анна Сергеевна Могиленских – аспирант;
 Екатерина Владимировна Гребенюк – аспирант;
 Виктория Сергеевна Самохина – студент;
 Сергей Владимирович Сазонов – доктор медицинских наук, профессор;
 Сергей Михайлович Демидов – доктор медицинских наук, профессор.

Information about the authors

Elena O Shamshurina – Ph.D. in medicine;
 Anna S. Mogilenskikh – Postgraduate Student;
 Ekaterina V. Grebenyuk – Postgraduate Student;
 Victoria S. Samokhina – Student;
 Sergei V. Sazonov – Doctor of Science (Medicine), Professor;
 Sergei M. Demidov – Doctor of Science (Medicine), 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 24.05.2022; одобрена после рецензирования 08.09.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 24.05.2022; approved after reviewing 08.09.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 95-101.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, no 6. P. 95-101.

Научная статья
УДК 338.484.6:614.2
doi:10.52420/2071-5943-2022-21-6- 95-101.

ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «РАЗВИТИЕ ЭКСПОРТА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ» НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Марина Геннадьевна Москвичева¹, Евгения Рашидовна Сафина²

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² АМД Лаборатории, Челябинск, Россия

¹ moskvichevamg@mail.ru

² ewgeniasaf@mail.ru

Аннотация

Введение. Цель исследования – определить ведущие и наименее представленные на сайте Федерального проекта «Развитие экспорта медицинских услуг» профили медицинских услуг для формирования предложений по развитию медицинского туризма в Челябинской области. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на основе эмпирических и теоретических методов изучения сайта Федерального проекта и информации Координирующего центра по развитию медицинского туризма, размещенных на сайтах Минздрава России и ЦНИИОИЗ. Использованы статистический метод и метод анкетирования. **Результаты и обсуждение.** Факторами, влияющими на выбор медицинской организации, являются: наличие информации о медицинской организации в свободном доступе, транспортная доступность, укомплектованность больниц оборудованием, уровень профессиональной подготовки врачей, качество обслуживания и безопасность пациентов в медицинских организациях, стоимость медицинских услуг. Ведущие направления медицинского туризма для взрослой категории пациентов: акушерство и гинекология, неврология и нейрохирургия, травматология и ортопедия. Рейтинг профилей медицинских услуг для детской возрастной категории иностранных туристов: педиатрия, реабилитация, офтальмология, неврология, оториноларингология и стоматология. Основные факторы, мотивирующие руководителей медицинских организаций участвовать в Федеральном проекте: привлечение дополнительных денежных средств, развитие управления системы качества и получение сертификата JSI, повышение имиджа медицинской организации в рамках медицинского туризма. Причины, препятствующие участию в проекте: отсутствие целевого финансирования, проблемы взаимодействия с организаторами проекта, ведение и оформление разрешительной документации по медицинскому туризму, условия пандемии. **Заключение.** Условием эффективной реализации Федерального проекта в Челябинской области является создание Регионального Координирующего центра, который будет организовывать и проводить мероприятия, направленные на развитие медицинского туризма в регионе и на продвижение услуг медицинских организаций Челябинской области. **Ключевые слова:** медицинский туризм, медицинские организации, профили медицинской помощи, Федеральный проект

Для цитирования: Москвичева М.Г., Сафина Е.Р. Проблемы реализации федерального проекта «Развитие экспорта медицинских услуг» на региональном уровне. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 95-101. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6- 95-101>.

@ Москвичева М.Г., Сафина Е.Р.
@ Moskvicheva M.G., Safina E.R.

PROBLEMS OF IMPLEMENTING THE FEDERAL PROJECT "DEVELOPMENT OF EXPORT OF MEDICAL SERVICES" AT THE REGIONAL LEVELMarina G. Moskvicheva¹, Evgenija R. Safina²¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia² AMD Laboratories, Chelyabinsk, Russia¹ moskvichevamg@mail.ru² ewgeniasaf@mail.ru**Abstract**

Introduction. The purpose of the study is to determine the leading and least represented on the website of the Federal project "Development of exports of medical services" (Federal project) profiles of medical services for the formation of proposals for the development of medical tourism in the Chelyabinsk region. **Materials and methods** The study is based on empirical and theoretical methods of studying the website of the Federal Project and the information of the Coordinating Center for Medical Tourism Development placed on the websites of the Ministry of Health of Russia and Central Research Institute of Health Organization and Informatization. Statistical method and questionnaire survey method were used. **Results and Discussion** Factors influencing the choice of medical organization are: availability of information about the medical organization in free access, transport accessibility, staffing of hospitals with equipment, level of professional training of doctors, quality of service and patient safety in medical organizations, the cost of medical services. Leading areas of medical tourism for adult patients: obstetrics and gynecology, neurology and neurosurgery, traumatology and orthopedics. Rating of medical services profiles for children's age category of foreign tourists: pediatrics, rehabilitation, ophthalmology, neurology, otorhinolaryngology and dentistry. The main factors motivating managers of medical organizations to participate in the Federal project: attracting additional funds, development of quality system management and obtaining a JSI certificate, improving the image of the medical organization in the framework of medical tourism. Reasons that hinder participation in the project: lack of targeted funding, problems of interaction with the project organizers, maintenance and processing of permits for medical tourism, pandemic conditions. **Conclusion** The condition for effective implementation of the Federal project in the Chelyabinsk region is to create a Regional Coordinating Center, which will organize and carry out activities aimed at the development of medical tourism in the region and the promotion of medical organizations in the Chelyabinsk region.

Keywords: medical tourism, medical organizations, medical care profiles, federal project

For citation:

Moskvicheva M.G., Safina E.R. Problems of implementing the federal project "Development of export of medical services" at the regional level. Ural medical journal. 2022;21(6): 95-101. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-95-101>.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из направлений национального проекта «Здравоохранение» является развитие медицинского туризма. С 1 января 2019 г. на территории РФ начал действовать Федеральный проект «Развитие экспорта медицинских услуг» (Федеральный проект). Благодаря участию медицинских организаций в проекте министерство планирует увеличить экспорт медицинских услуг до 1 млрд \$ к 2024 году [1].

Чтобы достичь этой цели, необходимо привлечь иностранных туристов для получения платных медицинских услуг на территории РФ. В связи с этим разработан комплекс мер по развитию медицинского туризма. Он включает: маркетинговые стратегии развития, анализ конкурентных преимуществ российского рынка медицинских услуг, способы продвижения экспорта медицинских услуг, мотивацию медицинских организаций для участия в проекте, мониторинг услуг, ценообразование и другое [1].

Список государственных, муниципальных и частных медицинских организаций, направлений их деятельности представлен на сайте Федерального проекта. Помимо этого на сайте можно получить информационную поддержку и онлайн-со-

провождение тура на родном языке, решить вопрос с получением российской электронной визы. Для медицинских организаций, участвующих в проекте или только желающих участвовать, на сайте содержатся данные об оформлении сотрудничества и размещении информации о медицинской организации на портале, рекомендации по оформлению приглашения для иностранных туристов и инструкция по подаче списка иностранных туристов для пересечения границы с целью получения медицинской помощи. Все это способствует повышению информированности иностранных граждан о медицинских услугах, которые они могут получить на территории РФ, и медицинских организаций, которые желают участвовать в Федеральном проекте.

Цель исследования – определить ведущие и наименее представленные на сайте Федерального проекта профили медицинских услуг для формирования предложений по развитию медицинского туризма в Челябинской области.

Мониторинг организаций, участвующих в программе медицинского туризма, поможет понять, какие медицинские услуги и в каком количестве предлагают участники программы на сайте Федерального проекта.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Выполнить статистический анализ медицинских организаций – участников Федерального проекта.
2. Провести ранжирование медицинских профилей, которые представлены на сайте Федерального проекта. Выявить наименее представленные медицинские направления.
3. Проанализировать возможности медицинских организаций Челябинской области в части предоставления медицинской помощи для иностранных граждан.
4. Провести анализ анкетирования руководителей медицинских организаций Челябинской области.
5. Разработать предложения, направленные на развитие медицинского туризма в Челябинской области для реализации Федерального проекта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Путем эмпирического метода изучения материала (изучение источников информации) и теоретических методов (анализ, синтез информации) были изучены нормативно-правовая база, цели и задачи, мероприятия и меры по привлечению иностранных граждан, условия участия медицинских организаций в Федеральном проекте.

Материалами исследования явились данные Координирующего центра по развитию медицинского туризма, размещенные на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации и сайте Центрального научно-исследовательского института организации информатизации здравоохранения.

Статистические методы позволили получить количественные данные в процентном соотношении представленных медицинских профилей на сайте Федерального проекта.

С помощью специально разработанной анкеты с 1 по 28 февраля 2022 г. был проведен опрос среди руководителей медицинских организаций Челябинской области. На вопросы анкеты ответили 12 главных врачей частных, муниципальных и государственных медицинских организаций. Результаты анкетирования позволили выявить заинтересованность медицинских организаций в участии в Федеральном проекте.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение нормативно-правовой базы Федерального проекта позволило установить, что материала и информационных источников для эффективной реализации регионального компонента недостаточно. Это происходит по нескольким причинам:

- Статистические данные о предоставляемых услугах и количестве иностранных пациентов сложно получить в открытом доступе.
- Не работает механизм отслеживания числа иностранных пациентов, поступающих в частные медицинские организации Челябинской области.
- Низкая осведомленность руководителей медицинских организаций о Федеральном проекте связана с отсутствием предоставления информации. Например, не все руководители медицинских организаций знают, что согласно распоряжению Правительства РФ №737-р от 23 марта 2021 г. все сведения об иностранных гражданах, которые об-

ращаются за лечением на территории РФ, необходимо заносить на «Единый портал государственных и муниципальных услуг».

– Отсутствие сертификата качества у медицинских организаций тормозит их развитие в данном направлении.

На сайте Федерального проекта представлен список 117 медицинских организаций, из них 44 (37,6 %) – государственных, 49 (41,9 %) – муниципальных и 24 (20,5 %) – частных.

Для экономики России важно и значимо участие и государственных, и муниципальных, и частных медицинских организаций в Федеральном проекте.

Утверждать однозначно, участие каких медицинских организаций (частных, муниципальных или федеральных) несет больше финансовой пользы для государства, нельзя. И в том, и другом случае организации платят налоги на прибыль. А их объем напрямую зависит от выручки организации. При этом выбор клиники всегда остается за иностранным туристом, желающим получить необходимую медицинскую помощь [2–6].

Выбор медицинской организации во многом зависит от наличия информации о медицинской организации в свободном доступе, транспортной доступности, укомплектованности больниц оборудованием, уровня профессиональной подготовки врачей, качества обслуживания и безопасности пациентов в медицинских организациях, а также стоимости медицинских услуг [7, 8].

Свои коррективы в развитие медицинского туризма в России внесла пандемия коронавирусной инфекции. В условиях пандемии многие страны были вынуждены закрыть границы и прекратить авиасообщения, что отрицательно сказалось на передвижении пациентов и возможности получить медицинские услуги в других странах. И все чаще для получения медицинской помощи иностранцы выбирают Россию.

Перегруженность и перепрофилирование государственных медицинских организаций для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией привели к востребованности услуг частных медицинских организаций. По данным ЦНИИОИЗ, доля выручки от обращений иностранных граждан в частные медицинские организации увеличилось с 6 % в 2019 г. до 20 % в 2020 г. [8].

Важным показателем качества медицинской помощи для иностранных туристов является наличие у медицинской организации сертификата Joint Commission International (JCI), который получают клиники по результатам аудита соответствия современным требованиям качества и безопасности клинической деятельности. В России этим сертификатом владеют всего пять клиник, из которых только одна государственная. Рассматривается вопрос выделения с 2022 г. субсидий из федерального бюджета на компенсацию расходов медицинских организаций при прохождении сертификации «Качество и безопасность медицинской деятельности» и аккредитации на соответствие стандартам Объединенной международной комиссии (Joint Commission International) [8, 9, 10].

В Федеральном проекте участвует 117 медицинских организаций, но отмечается выраженная неравномерность предоставления отдельных ме-



Рис. 1. Ранжирование медицинских услуг, предоставляемых медицинскими организациями для взрослой возрастной категории (в % соотношении)



Рис. 2. Ранжирование медицинских услуг, предоставляемых медицинскими организациями для детской возрастной категории (в % соотношении)

медицинских услуг по регионам. Медицинские организации, способные оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь по большому перечню профилей, в основном расположены в Москве и Санкт-Петербурге [11, 12]. В этих центрах работают высококвалифицированные сотрудники, установлено современное медицинское оборудование. В плане транспортной доступности эти города также находятся в приоритете для иностранных граждан [13, 14, 15].

Маркетинговое исследование российского экспорта медицинских услуг показало, что объем средств за оказанные медицинские услуги в 2019 г. в Москве составил 21 %, в Московской области – 11,4 %, в Санкт-Петербурге – 11,1 % от общего объема вырученных средств [8].

Неравномерность обеспечения иностранных граждан качественными медицинскими услугами в различных регионах будет существовать всегда. Но не стоит упускать из виду конкурентные преимущества медицинских услуг в других субъектах РФ. Региональные медицинские организации способны оказать квалифицированную помощь по различным медицинским направлениям, причем за более низкую стоимость [16, 17, 18, 19].

По результатам анализа сайта Федерального проекта сформирован рейтинг профилей медицинской помощи, предоставляемых медицинскими

организациями, участвующими в проекте.

Ведущими направлениями медицинского туризма для взрослой категории пациентов в организациях здравоохранения являются акушерство и гинекология (7 %), неврология и нейрохирургия (6,9 %), травматология и ортопедия (5,8 %). Примерно одинаково высокие показатели имеют кардиология и кардиохирургия (5,3 %), офтальмология (5,4 %), реабилитация (5,3 %) (рис. 1).

Наименьшее количество медицинских организаций РФ, участвующих в Федеральном проекте, предлагают услуги по профилям: трансплантология (0,6 %), фтизиатрия (0,8 %), комбустиология (1 %), физиотерапия (1,4 %), челюстно-лицевая хирургия (1,4 %), косметология (2,7 %) и ревматологии (2,9 %). Такие показатели можно объяснить и наименьшей востребованностью данных профилей среди иностранных туристов.

Количество детских медицинских организаций, участвующих в медицинском туризме, в восемь раз меньше, чем взрослых. Такая ситуация является закономерной, поскольку медицинская помощь иностранным гражданам детской возрастной категории требуется гораздо реже, чем взрослой категории.

Первые места в рейтинге профилей медицинских услуг, предлагаемых детской возрастной категории иностранных туристов, занимают: педиа-

трия (22,4 %), реабилитация (8,4 %), офтальмология (8,4 %), неврология (7,5 %), оториноларингология и стоматология (6,5 %) (рис. 2).

В настоящее время в Челябинской области в Федеральном проекте участвуют всего три медицинские организации: ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина», ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Центр реабилитации АО «Клиника Вся Медицина». Но возможности системы здравоохранения региона позволяют осуществлять более широкий спектр услуг в рамках медицинского туризма.

С целью изучения мотивирующих и демотивирующих факторов было проведено анкетирование руководителей медицинских организаций Челябинской области.

Участие в анкетировании приняли руководители 12 медицинских организаций г. Челябинска.

Все 100 % опрошенных респондентов готовы к дополнительным финансовым расходам для продвижения предлагаемых услуг в рамках медицинского туризма.

Главной причиной отсутствия медицинских организаций в числе участников Федерального проекта является отсутствие информации о реализуемом проекте. У семи (57,1 %) опрошенных руководителей нет понимания, что это за проект, как он реализуется и для чего. Три руководителя (28,6 %) назвали главной причиной несоответствие медицинской организации требованиям Федерального проекта. Два руководителя медицинских организаций (14,3 %) испытывают трудности в размещении информации об организации на сайте Федерального проекта.

Основным фактором, мотивирующим руководителей медицинских организаций стать участниками Федерального проекта, является привлечение дополнительного финансирования за счет иностранных туристов.

Следующими по значимости мотивирующими факторами участия в Федеральном проекте являются развитие управления системы качества и получение сертификата JSI, а также повышение имиджа медицинской организации в рамках медицинского туризма.

Наименее значимыми мотивирующими факторами участия явились возможность продвижения медицинской организации на рынке медицинских услуг и развитие новых медицинских технологий.

Основными препятствиями для участия медицинских организаций в Федеральном проекте, по мнению руководителей медицинских организаций, являются внешние факторы: отсутствие целевого финансирования на продвижение региона в рамках реализации Федерального проекта, проблемы взаимодействия с организаторами проекта, ведение и оформление разрешительной документации по медицинскому туризму, условия пандемии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Медицинский туризм в России развивается быстрыми темпами. Показателями этого являются рост предложений медицинских услуг для иностранных граждан, увеличение объема экспорта медицинских услуг, создание и развитие единого

портала для зарубежных медицинских туристов. Согласно докладу об исполнении региональной составляющей Федерального проекта, в Челябинской области в 2020 году было пролечено 86 644 иностранных граждан. А всего за 9 месяцев 2021 года число иностранцев составило 135 424 чел. На сайте Федерального проекта иностранные граждане могут выбрать необходимое медицинское направление, медицинскую организацию, получить информационную поддержку и онлайн-сопровождение тура на родном языке, решить вопрос с получением российской электронной визы и др. [1]

Согласно статистическому анализу сайта Федерального проекта ведущими медицинскими профилями в рамках медицинского туризма для взрослой категории граждан являются: акушерство и гинекология, неврология и нейрохирургия, травматология, кардиология и кардиохирургия, офтальмология, реабилитация. В то время как самыми востребованными для иностранных туристов, согласно результатам экспертного опроса 2020 г., являются кардиология и кардиохирургия, акушерство и гинекология, пластическая хирургия и онкология [4].

Медицинскую помощь в рамках проекта медицинские организации Челябинской области готовы оказать по следующим направлениям: урология, стоматология, отоларингология, офтальмология, эндокринология, акушерство и гинекология, онкология, пластическая хирургия и травматология. Также медицинские организации способны оказать медицинскую помощь иностранным туристам и по направлениям с низким уровнем предложения: комбустиология, физиотерапия, челюстно-лицевая хирургия, косметология, ревматология и иммунология.

Чтобы участвовать в Федеральном проекте и разместить информацию о медицинских услугах на сайте проекта, медицинским организациям Челябинской области необходимо заполнить соглашение о взаимодействии в сфере развития экспорта медицинских услуг [1].

Медицинские организации Челябинской области обладают следующими конкурентными преимуществами в предоставлении медицинских услуг иностранным гражданам:

1. Транспортная доступность и удобная логистика. В Челябинске существуют прямые рейсы для авиaperелетов, развито железнодорожное сообщение.
2. Огромное количество предприятий увеличивает приток иностранных туристов по рабочей визе.
3. В числе потенциальных медицинских туристов – родственники жителей города.
4. Конкурентные цены на качественную медицинскую помощь в сравнении не только с зарубежными клиниками, но и с медицинскими центрами Москвы, Санкт-Петербурга.
5. Оказание высокотехнологичной медицинской помощи.
6. Возможность получения эксклюзивных медицинских услуг.

Так, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины признан одним из ведущих в стране. Также Челябинская область входит в десятку регионов, где проводят операции по пересадке сердца и внутриутробные операции.

Стимулировать развитие экспорта медицинских услуг в Челябинской области возможно при правильно построенной маркетинговой политике, развитии информационного обеспечения и создании уникального продукта, которого нет на других территориях РФ. Данный продукт должен включать высокое качество услуг организаций здравоохранения, создание комфортных условий для получения медицинских услуг, регулярное обучение и повышение профессионализма медицинского персонала, участие в научной медицинской деятельности, заинтересованность в получении сертификата JCI [19, 20].

По результатам проведенного исследования возможным и необходимым условием для развития медицинского туризма в Челябинской области является создание Регионального Координирующего центра, который будет оказывать помощь медицинским организациям, участвующим в Федеральном проекте, и расширять возможности региона в рамках медицинского туризма.

Работа Координирующего центра должна вестись в следующих направлениях:

1. Взаимодействие с органами государственной власти Челябинской области, министерствами, общественными организациями.

2. Информирование частных и государственных медицинских организаций Челябинской области о возможностях и условиях участия в Федеральном проекте.

3. Взаимодействие с представителями иностранных организаций по вопросам оказания медицинской помощи гражданам их страны.

4. Создание свода правил, требований, условий оказания медицинской помощи иностранным гражданам в Челябинской области.

5. Организация и проведение обучающих лекций и вебинаров, тематических выставок, конференций, мероприятий по обмену опытом, маркетингу и продвижению медицинских организаций – участников Федерального проекта.

6. Обеспечение тесного взаимодействия представителей туристических фирм, гостиничных предприятий, медицинских организаций и страховых компаний, а также взаимодействие с организациями и предприятиями, работающими с иностранными гражданами, которые являются потенциальными медицинскими туристами.

7. Создание медицинского кластера, который включает инфраструктуру для размещения иностранных туристов, обратившихся за медицинской помощью в медицинские организации Челябинской области.

8. Проведение качественного и количественного анализа для ведения учета проданных медицинских услуг, количества обратившихся иностранных граждан в медицинские организации Челябинской области, удовлетворенности качеством оказанных услуг. Это позволит получить на-

дежные статистические данные о развитии медицинского туризма в Челябинской области.

9. Сопровождение и оказание необходимой помощи иностранным гражданам на всех этапах получения медицинских услуг в Челябинской области.

Стоит учесть, что создание Регионального Координирующего центра для работы области в направлении медицинского туризма возможно только при финансовой поддержке государства, личной заинтересованности руководителей медицинских организаций в участии в Федеральном проекте и юридической поддержке.

Развитие медицинского туризма путем создания Координирующего центра позволит достичь следующих результатов:

Челябинская область станет одним из лучших регионов по оказанию медицинской помощи иностранным гражданам. Повысится авторитет и конкурентоспособность здравоохранения Челябинской области.

- Медицинский туризм привлечет дополнительные финансовые ресурсы в систему здравоохранения Челябинской области.

- Увеличится число медицинских организаций, желающих участвовать в Федеральном проекте.

Все это позволит достигнуть задач, поставленных в Указе Президента РФ В.В. Путина от 07.05.2018 № 204 о четырехкратном увеличении объема экспорта медицинских услуг к 2023 году.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам анализа сайта Федерального проекта «Экспорт медицинских услуг» сформирован рейтинг профилей медицинской помощи.

Ведущими направлениями медицинского туризма для взрослой категории пациентов в организациях здравоохранения являются акушерство и гинекология, неврология и нейрохирургия, травматология. Примерно одинаково высокие показатели имеют кардиология и кардиохирургия, офтальмология, реабилитация.

Наименьшее количество медицинских организаций РФ, участвующих в Федеральном проекте, предлагают услуги по профилям: трансплантология, фтизиатрия, комбустиология, физиотерапия, челюстно-лицевая хирургия, косметология и ревматология.

Первые места в рейтинге профилей медицинских услуг, предлагаемых детской возрастной категории иностранных туристов, занимают педиатрия, реабилитация, офтальмология, неврология, оториноларингология и стоматология.

Условием эффективной реализации Федерального проекта в Челябинской области является создание Регионального Координирующего центра, который будет организовывать и проводить мероприятия, направленные на развитие медицинского туризма в регионе и на продвижение услуг медицинских организаций Челябинской области.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сайт Федерального проекта «Развитие экспорта медицинских услуг» URL: <https://russiamedtravel.ru> (дата обращения: 22.09.2022).
2. Городкова С.А., Ватлина Л.В., Боркова Е.А., Никифоров А.А. Мониторинг экономического состояния региона на пути инновационного развития России: коллективная монография в 2 ч. Ч. 1. Новосибирск: Сибирский университет потребительской кооперации, 2015. 200 с.

3. Горошко Н.В., Пацала С.В. Россия на мировом рынке медицинского туризма. Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ. 2018;1:11.
4. Маркетинг в медицинском туризме: монография / В.Г. Климин, Ю.А. Мальцева, А.Н. Дайхес с соавт. М.: Комментарий, 2020. С. 80–85.
5. Проблемы развития медицинского туризма России / Е.И. Аксенова, Г.Д. Петрова // Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента: сб. науч. тр. Москва, 2019. С. 6–8.
6. Левченко Т.П., Ралко К.Г. Проблемы и перспективы развития медицинского туризма. Вестник Национальной академии туризма. 2020;1(53):17–19.
7. Гельман В.Я. Анализ особенностей международного туризма в Российской Федерации. Вестник Национальной академии туризма. 2014;1(29):24–27.
8. Марков Д.И. Экспорт медицинских услуг: как повысить конкурентоспособность организаций российского здравоохранения. Здоровье мегаполиса. 2021;2(2):6–14.
9. Концепция развития медицинского туризма в Свердловской области. Региональная модель медицинского туризма: монография / В.Г. Климин, А.И. Цветков, А.Н. Дайхес. М.: Комментарий, 2019. 140 с.
10. Медицинский туризм. Концепция создания системы оказания медицинских услуг иностранным гражданам в медицинских учреждениях Российской Федерации: монография / В.Г. Климин, А.Н. Дайхес, О.В. Карнеева. М.: Комментарий, 2019. 104 с.
11. Теория и методика формирования и развития медицинского туризма региона на основе кластерного подхода: монография / А.В. Дерябин, Д.А. Дерябин, С. В. Булатов, Т.В. Бай. М.: Русайнс, 2018. 88 с.
12. Мухтарова Д.М. Медицинский туризм: российский и зарубежный опыт. Новая наука: Теоретический и практический взгляд. 2016;3(1):141–145.
13. Гельман В.Я. Диспропорции развития здравоохранения и медицинский туризм. Медицина. 2017;4(20):21–32.
14. Игнатьев А.А., Никольская Е.Ю. Тенденции развития медицинского туризма в России. Российский экономический интернет-журнал. 2019;1:34.
15. Грошев И., Краснослободцев А.А. Мировой рынок медицинского туризма. Мировая экономика и международные отношения. 2017;61(10):87–95.
16. Ковалева И.П. Мировые тенденции развития медицинского туризма // Развитие экономики и менеджмента в современном мире: сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф. 2014. С. 67–70.
17. Антипина О.А. Организационно-экономическая модель развития международного медицинского туризма: выбор модели для России. Вестник Евразийской науки. 2018;5:38.
18. Кириллов А.Н., Мальцев Ф.В., Булашова Н.В. Международная практика организации медицинского туризма. Фундаментальные исследования. 2018;6:133–137.
19. Павлова А.А. Глобальные тренды медицинского туризма. Образование и наука в России и за рубежом. 2018;4(39):27–30.
20. Яковлева Л.А. Маркетинг в сфере здравоохранения. Социально-экономические явления и принципы. 2011;3–4(25–26):352–357.

Сведения об авторах

М. Г. Москвичева – доктор медицинских наук, профессор;
Е. Р. Сафина – главный врач.

Information about the authors

M. G. Moskvicheva – Doctor of Science (Medicine), Professor;
E. R. Safina – Chief 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 требуется.

Ethics approval is not required.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 24.05.2022; одобрена после рецензирования 07.09.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 24.05.2022; approved after reviewing 07.09.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 102-109.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, no 6. P. 102-109.

Научная статья
УДК 616-057:616.28-008.14
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-102-109.

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МУЖЧИН НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ

Андрей Вячеславович Гурьев¹, Александр Романович Туков²,
Ирина Владимировна Александрова³

Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, Москва, Россия

¹ novdor@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4640-1198>

² atukov40@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8305-8029>

³ siju526@mail.ru

Аннотация

Введение. Нейросенсорная тугоухость профессионального генеза является одним из наиболее распространенных профессиональных заболеваний. До сих пор в научной литературе не встречалось исследований, посвященных ретроспективному анализу профессиональных условий и условий организации медицинской помощи в случае выявления этой патологии у работников, обслуживаемых системой учреждений здравоохранения ФМБА России. **Материалы и методы.** В исследовании использовались данные «Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные болезни», учетные документы и нормативные акты, позволяющие дать анализ условий труда и оказания медицинской помощи. **Результаты.** В структуре профессиональных болезней у работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России в 2010–2020 гг., показатель нейросенсорной тугоухости составил 31,3 %. Частота постоянного использования противошумных средств индивидуальной защиты снизилась с 77,8 % (2010–2015 гг.) до 75,4 % (2016–2020 гг.). Нейросенсорная тугоухость профессионального генеза диагностирована у 79,4 % работников по результатам периодических медицинских осмотров и у 20,6 % работников по результатам самообращения. Решение о направлении работника для установления степени нетрудоспособности принималось в 16,5 % случаев. **Обсуждение.** На основании данных научной литературы и результатов нашего исследования высказано предложение об учете не только физических, но и химических вредных производственных факторов, усугубляющих воздействие производственного шума на здоровье работника, равно как наличие в анамнезе табакокурения, заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета и атеросклероза. **Заключение.** Половозрастной группой риска нейросенсорной тугоухости профессионального генеза являются мужчины в возрасте старше 50 лет. Продолжительность формирования данной патологии составляет $34,1 \pm 1,1$ лет при уровне ПШ $90,6 \pm 1,0$ дБ. Отмечается важность оптимальной организации периодических медицинских осмотров и необходимость контроля над использованием противошумных средств индивидуальной защиты на рабочих местах.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, производственный шум, атомная промышленность, противошумные средства индивидуальной защиты, Отраслевой регистр лиц, имеющих профессиональные заболевания

Для цитирования: Гурьев А.В., Туков А.Р., Александрова И.В. Производственные и медицинские аспекты профессиональной заболеваемости мужчин нейросенсорной тугоухостью. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 102-109. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-102-109>.

@ Гурьев А.В., Туков А.Р., Александрова И.В.
@ Gurev A.V., Tukov A.R., Alexandrova I.V.

OCCUPATIONAL AND MEDICAL ASPECTS OF OCCUPATIONAL MORBIDITY IN MEN WITH NEUROSENSORY HEARING LOSS

Andrey V. Gurev¹, Alexander R. Tukov², Irina V. Alexandrova³

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

¹ novdor@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4640-1198>² atukov40@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8305-8029>³ siju526@mail.ru

Abstract

Introduction. Occupational neurosensory hearing loss is one of the most common occupational diseases. So far, there have been no studies in the scientific literature devoted to a retrospective analysis of professional conditions and conditions of medical care organization in case this pathology is detected in workers served by the system of health care institutions of FMBA of Russia. **Materials and methods** The study used data from the "Industry register of persons with occupational diseases", accounting documents and regulations that allow an analysis of working conditions and medical care. **Results** The rate of neurosensory hearing loss was 31.3 % in the structure of occupational diseases among employees of enterprises and organizations served by FMBA health care institutions of Russia in 2010-2020. The frequency of continuous use of anti-noise personal protective equipment decreased from 77.8 % (2010–2015) to 75.4 % (2016–2020). Occupational neurosensory hearing loss was diagnosed in 79.4 % of workers based on periodic medical examinations and in 20.6 % of workers based on self-referrals. The decision to refer an employee for determination of the degree of disability was made in 16.5 % of cases. **Discussion** On the basis of the scientific literature and the results of our study, a proposal to take into account not only physical, but also chemical occupational hazards that aggravate the impact of industrial noise on employee health, as well as the anamnesis of tobacco smoking, cardiovascular disease, diabetes mellitus and atherosclerosis. **Conclusion** The risk group for occupational neurosensory hearing loss is men over 50 years of age. The duration of formation of this pathology is $34,1 \pm 1,1$ years at the PS level of $90,6 \pm 1,0$ dB. The importance of optimal organization of periodic medical examinations and the need to control the use of anti-noise personal protective equipment in the workplace is noted.

Keywords: sensoryneural hearing loss, industrial noise, atomic industry, personal protective equipment, Industry register of persons with occupational diseases.

For citation:

For citation: Gurev A.V., Tukov A.R., Alexandrova I.V. Occupational and medical aspects of occupational morbidity in men with neurosensory hearing loss. Ural medical journal. 2022;21(6): 102-109. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-102-109>.

ВВЕДЕНИЕ

Нейросенсорная тугоухость (НСТ) вследствие воздействия повышенных уровней производственного шума (ПШ) является одним из распространенных профессиональных заболеваний [1, 2] и регистрируется у 18 % работников, занятых в мировом производстве [3].

По медико-социальным последствиям НСТ профессионального генеза находится на пятом ранговом месте после случаев мезотелиомы, злокачественных новообразований легких, хронической обструктивной болезни легких и заболеваний костно-мышечной системы [4].

В структуре профессиональных заболеваний НСТ у работников разных производств находится в диапазоне от 10,2 до 22,7 % [5, 6].

В России предельно допустимый уровень ПШ имеет наименьшее значение (80 дБА) по сравнению с принятым в экономически развитых странах мира (85 дБА и более) [7].

Нижний уровень ПШ, способствующий развитию НСТ, определяется значением 85 дБА [2]. Относительный риск (RR) НСТ у работников, подвергающихся воздействию повышенного уровня ПШ,

по сравнению с рабочими, не работающими с шумом, составил 4,38 ($p < 0,05$) [8].

Правомерность значения выбранной пороговой величины доказывается результатами исследований, согласно которым работники, занятые в условиях ПШ ≥ 85 дБА, имели повышенный риск нарушения слуха OR = 3,16 [95 %; CI (1,44–6,95)], $p < 0,05$ [9].

Симптомы НСТ были выявлены у 35,0 % работников (по другим данным – у 25,7 % работников [11] и 24,9 % работников, занятых в текстильной промышленности [14]) при уровне воздействия ПШ > 85 дБ и у 12,5 % работников при уровне воздействия ≤ 85 дБ [10], что, на наш взгляд, свидетельствует в пользу правомочности более строгого подхода к определению порогового значения ПШ, и данные по отдельным отраслям только подтверждают это.

Так, симптомы НСТ отмечаются у 25 % работников автомобильной промышленности [13] (по другим данным – в 17,2 % случаев [12]), где уровни ПШ зафиксированы в диапазоне от 75,0 дБА до 92,0 дБА, в среднем – $84,1 \pm 2,5$ дБА [12].

Среди лиц, работавших в подземных условиях, 64,9 % ($n = 1250$) находились под воздействием ПШ в диапазоне от 91 дБ (А) до 105 дБ (А);

для 80,8 % работников с диагнозом НСТ уровень ПШ определялся на уровне 104 дБ (А) [15].

По мнению С.Л. Themann et al. [2]. и Чеботарева А.Г. с соавт. [5] наибольшее число лиц, имеющих диагноз НСТ, занято в горнодобывающей, строительной и производственных отраслях.

В структуре профессиональных болезней работников горнодобывающей промышленности на долю НСТ приходится 6,5 % [16, 17]. По другим данным у работников горнодобывающей и обогащательной промышленности, занимающихся добычей неметаллических руд, доля НСТ профессионального генеза составляет 33,3 % [18].

Среди работников строительной отрасли ($n = 19\ 127$) симптомы нарушения слуха диагностированы в 58,0 % случаев [19].

Высокая распространенность НСТ от воздействия ПШ в РФ составляет более 27 % профессиональных заболеваний, значительно превышая аналогичный показатель в других странах [20].

Отмечается повышенная заболеваемость НСТ профессионального генеза у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,05$) и более выраженный эффект продолжительности воздействия ПШ на слуховой анализатор ($p < 0,05$) [18]. Мужчины подвергаются повышенному риску НСТ чаще, чем работники женского пола, – $OR = 2,21$ [21]; по данным другого исследования – $OR = 2,26$ [22].

Таким образом, НСТ является одной из наиболее распространенных профессиональных патологий, что обусловило выбор цели и методов исследования.

Цель исследования – оценка заболеваемости НСТ профессионального генеза с учетом производственных и медицинских аспектов у мужчин, занятых на предприятиях и в организациях, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы данные «Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные болезни» (ОРПРОФИ), разработанного специалистами ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России. Входными документами ОРПРОФИ являлись: «Извещение об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления), его уточнении или отмене» и «Акт расследования случая профессионального заболевания».

Общее число работников с диагнозом НСТ профессионального генеза за период 2010–2020 гг. на

всех предприятиях и организациях, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России, составило 609 человек.

Полностью заполненными оказались все позиции документов у 325 человек (53,4 % от общего числа). Средний возраст больных НСТ этой группы работников составил $59,7 \pm 0,7$ года (310 мужчин – $59,6 \pm 0,7$ года, 15 женщин – $61,7 \pm 3,1$ года); показатель трудового стажа – $40,2 \pm 1,0$ года (у мужчин – $40,0 \pm 1,0$ года, у женщин – $42,8 \pm 4,6$ года).

Диагноз НСТ профессионального генеза чаще диагностируют у лиц в возрастных группах 50–59 лет (45,8 %) и 60–69 лет (45,2 %) (табл. 1).

В связи с тем, что НСТ профессионального генеза регистрируют в основном у мужчин (95,4 % от контингента больных), анализ был проведен только в отношении этой половой группы.

Для анализа производственных условий использованы положения Федерального закона от 28.12.2013 г. № 426-ФЗ (ред. от 30.12.2020 г.) «О специальной оценке условий труда» (ст. 14); для оценки степеней НСТ – положения Письма МЗ РФ от 6.11.2012 г. № 14-1/10/2-3508 [О направлении Методических рекомендаций «Диагностика, экспертиза трудоспособности и профилактика профессиональной сенсоневральной тугоухости»].

Исследование заболеваемости НСТ проведено на базе данных работников предприятий и организаций атомной промышленности России. Хронометраж был использован для определения (в %) продолжительности воздействия ПШ на человека в течение его рабочей смены.

Кроме того, использован показатель заболеваемости НСТ профессионального генеза с расчетом ошибки интенсивного показателя за счет общепринятых статистических методов: вычисления показателя заболеваемости (М) в расчете на 1000 работающих с указанием доверительных интервалов ($\pm m$).

Математико-статистическая обработка данных проводилась с применением Microsoft Excel 2013.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре физических вредных производственных факторов (ВПФ) у работников предприятий и организаций атомной промышленности России за 2010–2020 гг. ПШ составляет 39,4 %, находясь на первом ранговом месте; второе ранговое место занимает производственная вибрация (34,3 %), третье – ионизирующее излучение (26,4 %).

Таблица 1
Распределение лиц с диагнозом НСТ профессионального генеза по полу и возрастным группам за 2010–2020 гг.

Возрастные группы	Распределение лиц по полу в %					
	мужчины, n	удельный вес, в %	женщины, n	удельный вес, в %	всего, n	удельный вес, в %
40 – 49 лет	10	3,2	–	0,0	10	3,1
50–59 лет	143	46,1	6	40,0	149	45,9
60–69 лет	140	45,2	7	46,7	147	45,2
70–79 лет	17	5,5	2	13,3	19	5,8
Всего	310	100,0	15	100,0	325	100,0

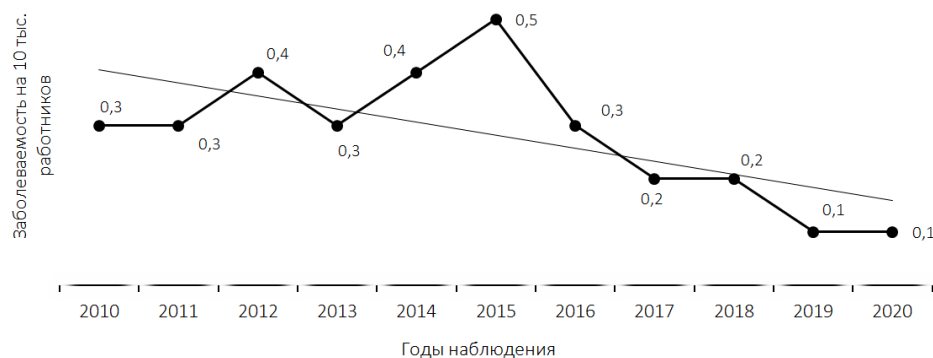


Рис. 1. Динамика заболеваемости НСТ профессионального генеза у работников предприятий и организаций атомной промышленности России за 2010–2020 гг.

Таблица 2

Структура работников – мужчин, имеющих диагноз НСТ профессионального генеза, обслуживаемых медицинскими учреждениями ФМБА России за 2010–2020 гг. по подклассам условий труда с учетом воздействия ПШ

Класс (подкласс) условий труда	Число случаев НСТ	Удельный вес, в %
2	19	6,1
3.1	49	15,8
3.2	120	38,7
3.3	80	25,8
3.4	21	6,8
4.	21	6,8
Всего	310	100,0

Таблица 3

Распределение стажа работы в условиях ПШ, его среднесменного эквивалентного уровня и продолжительности воздействия в течение смены у работников, имеющих НСТ профессионального генеза за 2010–2020 гг.

Степени НСТ	Стаж работы в условиях ПШ, лет	Среднесменный эквивалентный уровень звука, дБ	Продолжительность воздействия производственного шума в течение смены, в %
легкая	34,8 ± 1,6	91,3 ± 1,2	71,4 ± 2,8
умеренная	35,0 ± 1,9	89,9 ± 1,8	76,0 ± 4,0
значительная	30,9 ± 2,9	89,8 ± 3,2	76,4 ± 7,1
Всего	34,1 ± 1,1	90,6 ± 1,0	73,5 ± 2,2

Заболеваемость НСТ профессионального генеза за десятилетний период наблюдения у работников предприятий и организаций атомной промышленности России постоянно снижается, находясь в диапазоне 0,1–0,5 случая на 10 тыс. работников. Наибольший показатель за 2015 г. оценивается в 0,5 случая, снижаясь в 2020 г. до 0,1 случая на 10 тыс. работников – наименьший показатель за все время десятилетней динамики заболеваемости (рис. 1).

В структуре профессиональных болезней у работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России в 2010–2020 гг., на первом ранговом месте

находится НСТ (31,3 %), на втором – заболевания опорно-двигательного аппарата (15,7 %), на третьем и четвертом – заболевания нервной системы (10,8 %) и случаи интоксикации (10,8 %).

Для 38,7 % работников общие условия труда соответствуют подклассу 3.2 (табл. 2), что связано с риском ранних стадий профессиональных болезней, и для 25,8 % – подклассу 3.3, что свидетельствует о наличии условий развития профессиональных заболеваний легкой и умеренной степени с формированием профессиональной нетрудоспособности.

Обращают на себя внимание случаи НСТ (6,1 %), отмечаемые для работников, условия труда которых относятся ко второму классу, не превышающие гигиенические нормативы, в то время как функциональное состояние работника восстанавливается во время регламентированного отдыха без патологических изменений.

Стаж работы в условиях воздействия ПШ у работников с диагнозом НСТ составляет 34,1 ± 1,1 года (легкая степень – 34,8 ± 1,6 года, значительная – 30,9 ± 2,9 года). Среднесменный эквивалентный уровень звука на рабочем месте у изучаемого контингента находится на уровне 90,6 ± 1,0 дБ (легкая степень – 91,3 ± 1,2 дБ, значительная – 89,8 ± 3,2 дБ).

По результатам хронометража продолжительность воздействия ПШ в течение смены оценивается в 73,5 ± 2,2 %, увеличиваясь от легкой степени до тяжелой НСТ с 71,4 ± 2,8 % до 76,4 ± 7,1 %, соответственно (табл. 3).

НСТ профессионального генеза зарегистрирована у 79,4 % работников по результатам периодических медицинских осмотров и у 20,6 % работников по результатам самообращения (табл. 4).

Решение о направлении работника на медико-санитарную экспертизу (МСЭК) для установления степени нетрудоспособности было принято в 16,5 % случаев. Их распределение для каждой степени НСТ профессионального генеза представлено в табл. 5.

Данные о наличии и систематическом использовании противозумных средств индивидуальной защиты (СИЗ) в виде берушей и наушников у мужчин-работников с диагнозом НСТ профессионального генеза представлены в табл. 6.

Таблица 4

Клинические степени НСТ профессионального генеза в зависимости от условий выявления этой патологии в процессе установления диагноза у мужчин – работников организаций и предприятий, обслуживаемых медицинскими учреждениями ФМБА России, за 2010–2020 гг.

Условие выявления	Степени НСТ					
	легкая		умеренная		значительная	
	число диагнозов	удельный вес, в %	число диагнозов	удельный вес, в %	число диагнозов	удельный вес, в %
по результатам медицинского осмотра	145	82,9	71	76,3	30	71,4
по самообращению	30	17,1	22	23,7	12	28,6
Всего	175	100,0	93	100,0	42	100,0

Таблица 5

Социальная траектория работников с диагнозом НСТ профессионального генеза в зависимости от степеней заболевания по решению специалистов центра профессиональной патологии за 2010–2020 гг.

Состояние трудоспособности	Степени НСТ					
	легкая		умеренная		значительная	
	число диагнозов	удельный вес, в %	число диагнозов	удельный вес, в %	число диагнозов	удельный вес, в %
трудоспособен, с последующим медицинским наблюдением	151	86,3	78	83,9	30	71,4
для определения степени нетрудоспособности рекомендовано обращение на МСЭК	24	13,7	15	16,1	12	28,6
Всего	175	100,0	93	100,0	42	100,0

Таблица 6

Использование противошумных СИЗ у мужчин-работников по стадиям заболевания НСТ профессионального генеза за 2010–2020 гг.

Частота использования СИЗ	Степени НСТ					
	легкая		умеренная		значительная	
	число диагнозов	удельный вес, в %	число диагнозов	удельный вес, в %	число диагнозов	удельный вес, в %
систематически и регулярно	149	85,4	74	79,6	29	69,0
отсутствуют или исп. нерегулярно	26	14,9	19	20,4	13	31,0
Всего	175	100,0	93	100,0	42	100,0

Таблица 7

Использование противошумных СИЗ у мужчин-работников, имеющих диагноз НСТ профессионального генеза по периодам наблюдения за 2010–2020 гг.

Период использования СИЗ (годы)	Систематически и регулярно		Эпизодически или нерегулярно		Всего	
	число случаев	удельный вес, в %	число случаев	удельный вес, в %	число случаев	удельный вес, в %
2010–2015	105	77,8	30	22,2	135	100,0
2016–2020	132	75,4	43	24,6	175	100,0

В динамике за 2010–2015 и 2016–2020 гг. частота постоянного использования противошумных СИЗ на рабочих местах снизилась с 77,8 % до 75,4 % (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают имеющиеся данные о превалировании мужчин как группы риска НСТ профессионального генеза [18, 22, 23]. НСТ профессионального генеза являются болез-

нью трудоспособного и пожилого возраста, 91,0 % больных НСТ работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России, были в возрасте 50–69 лет.

Результаты нашей работы согласуются с результатами исследований А. П. Каргополова с соавт. [24], Z. Abraham et al. 2019 [19] и A. Rybka [25], выделяющими в качестве групп риска НСТ профессионального генеза мужчин в возрасте старше 50 лет.

На основании данных информационной базы Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания, за 2010–2020 гг. у работников предприятий и организаций атомной промышленности России, обслуживаемых медицинскими учреждениями ФМБА России, выявляются две фазы в динамике заболеваемости НСТ профессионального генеза: первая – с 2010 по 2015 гг., с которой связано увеличение заболеваемости с 0,3 до 0,5 случая на 10 тыс. работников, и вторая – с 2016 по 2020 г., характеризующаяся ее уменьшением и стабилизацией на уровне 0,1 случая на 10 тыс. работников.

Одной из причин резкого подъема заболеваемости профессиональной НСТ в 2010–2015 гг. и ее снижения за короткий период можно считать рентные установки работников, так как даже при исключении воздействия высоких уровней ПШ такая динамика снижения заболеваемости была бы неправдоподобна.

Работники, имеющие НСТ профессионального генеза, в 73,5 % случаев находились в производственных условиях, способствовавших формированию ранних симптомов и начальной степени заболевания с утратой профессиональной трудоспособности. По свидетельству ряда источников, к факторам риска, усугубляющим воздействие ПШ на здоровье работника, относятся химические (окись углерода, органические растворители, тяжелые металлы) [26] и физические (нарушение параметров микроклимата, производственная вибрация) ВПФ [27]. Эта информация необходима для адекватного учета при определении генеза и степени НСТ с последующей организацией мер по ее профилактике на производстве. Случаи профессиональной НСТ (6,1 %) для работников, чьи условия труда относятся ко второму классу, могут быть объяснены недооценкой ВПФ или ошибками отнесения работника в этот класс условий труда.

Стаж работы в условиях ПШ для развития НСТ составляет $34,1 \pm 1,1$ года при эквивалентном уровне звука на рабочем месте $90,6 \pm 1,0$ дБ, что определяет его как завышенный по сравнению с рекомендуемым [2, 9, 10] на 5,6 дБ.

Примерно у 2/3 работников, имеющих НСТ профессионального генеза, диагноз был установлен по результатам периодического медицинского осмотра. При этом наблюдается уменьшение числа выявленных случаев в зависимости от легкой и тяжелой степени НСТ – 82,9 % и 71,4 % соответственно. При легкой степени НСТ показатель числа трудоспособных лиц составляет 86,3 %, в случаях тяжелой НСТ – 71,4 %.

По мнению Т. Ф. Благиной и Т. В. Болотновой [28], НСТ является предиктором развития эндотелиальной дисфункции и, с другой стороны, одним из последствий уже имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца), сахарного диабета и атеросклероза; утверждается о мультифакториальном профиле этого заболевания, что требует комплексного исследования организма человека при самообращении в учреждения здравоохранения или

в процессе периодического медицинского осмотра.

Результаты исследования подтверждают имеющиеся данные о связи между отказом от использования противושумных СИЗ и развитием у работников симптомов НСТ ($OR = 2,12$, $p = 0,04$) [29].

По данным одного из исследований противושумные СИЗ отсутствовали у 86,0 % работников, занятых в условиях ПШ [30]. Из 700 работников, находящихся под воздействием ПШ, по данным другого исследования [21], противושумные СИЗ на постоянной основе использовали только 25,0 % респондентов.

Работники, занятые на добыче полезных ископаемых, использовали противושумные СИЗ в среднем в 73,9 % случаев при среднем 8-часовом средневзвешенном по времени воздействия шума, равного 85,5 дБА [31], что близко к полученным нами значениям: за 2016–2020 гг. систематически использовали противושумные СИЗ 75,4 % работников; их показатель оказался меньше на 2,4 % по сравнению 2010–2015 гг.

Результатами нашего исследования подтверждается правомерность выводов J. Wu, F. Wang, D.M. Wang et al. (2021) [32] о важности противושумных СИЗ и необходимости контроля за их использованием на рабочем месте.

Кроме необходимости унификации представляемых данных в «Акте расследования случая профессионального заболевания» мы обращаем внимание на необходимость проведения экспертизы производственной среды (согласно результатам R. Golmohammadi, E. Darvishi, 2019 [27]) и учета персональных факторов риска работника – биологических, таких как пол и возрастная группа, и социальных – табакокурение, значимость которых для НСТ была обоснована в исследовании J. Yin, J.B. Wu, C. Qi et al., 2021 [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования позволяют говорить о мужчинах в возрасте старше 50 лет как возрастнo-половой группе риска НСТ профессионального генеза, у которой диагностируется более 91,0 % случаев этого заболевания.

В отношении работников предприятий и организаций атомной промышленности России за 2010–2020 гг. отмечается снижение динамики этой патологии к 2020 г., из возможных причин которого может быть низкая заинтересованность работников в выявлении соответствующей профессиональной патологии.

Продолжительность формирования НСТ профессионального генеза составляет $34,1 \pm 1,1$ года при уровне ПШ $90,6 \pm 1,0$ дБ.

Отмечается важность организации периодических медицинских осмотров, по результатам которых НСТ профессионального генеза выявляется у 2/3 заболевших лиц.

Систематическое использование противושумных СИЗ требует большего контроля со стороны ответственных органов – с учетом снижения внимания к ним со стороны работников за последние годы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Chen K.H., Su S.B., Chen K.T. An overview of occupational noise-induced hearing loss among workers: epidemiology, pathogenesis and preventive measures. *Environ Health Prev Med.* 2020;25(1):65. <http://doi.org/10.1186/s12199-020-00906-0>.
2. Themann C.L., Masterson E.A. Occupational noise exposure: A review of its effects, epidemiology, and impact with recommendations for reducing its burden. *J Acoust Soc Am.* 2019;146(5):3879. <http://doi.org/10.1121/1.5134465>.
3. Sliwiska-Kowalska M. New trends in the prevention of occupational noise-induced hearing loss. *Int J Occup Med Environ Health.* 2020;33(6):841–848. <http://doi.org/10.13075/ijom.1896.01600>.
4. Fishwick D., Bradshaw L., Bishop B. et al. A national Health and Work Strategy: a search for evidence. *Occup Med (Lond).* 2019;69(2):118–125. <http://doi.org/10.1093/occmed/kqz001>.
5. Чеботарев А.Г., Семенцова Д.Д. Комплексная оценка условий труда и состояния профессиональной заболеваемости работников горно-металлургических предприятий. *Горная промышленность.* 2021;1:114–119. <http://doi.org/10.30686/1609-9192-2021-1-114-119>.
6. Безрукова Г.А., Данилов А.Н., Спирин В.Ф., Новикова Т.А. Современные тренды профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2019;27(6):1003–1007. <http://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-6-1003-1007>.
7. Вильк М.Ф., Панкова В.Б., Федина И.Н. Профессиональная тугоухость – социально значимая проблема. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2019;63(5):258–263. <http://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-5-258-263>.
8. Luo L., Jiang J., Huang S.L. et al. Analysis on characteristics of hearing loss in occupational noise-exposed workers in automotive manufacturing industry. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2018;36(6):445–448. (In Chinese). <http://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.06.013>.
9. Wu J., Wang F., Wang D.M. et al. Investigation of occupational noise exposure and hearing loss among automobile manufacturing workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2021;39(8):593–597. (In Chinese). <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200527-00287>.
10. Almaayeh M., Al-Musa A., Khader Y.S. Prevalence of noise induced hearing loss among Jordanian industrial workers and its associated factors. *Work.* 2018;61(2):267–271. <http://doi.org/10.3233/WOR-182797>.
11. Zaw A.K., Myat A.M., Thandar M., Htun Y.M., Aung T.H., Tun K.M., Han Z.M. Assessment of noise exposure and hearing loss among workers in textile mill (Thamine), Myanmar: A cross-sectional study. *Saf Health Work.* 2020;11(2):199–206. <http://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.04.002>.
12. Yin J., Wu J.B., Qi C. et al. Investigation on high-frequency hearing loss of noise workers in an automobile factory. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2021;39(7):543–546. (In Chinese). <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200529-00301>.
13. Li W., Zhao Z., Chen Z. et al. Prevalence of hearing loss and influencing factors among workers in Wuhan, China. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(24):31511–31519. <http://doi.org/10.1007/s11356-021-13053-y>.
14. Yang S., Hu S.Q., Huang W. et al. Analysis of hearing surveillance of noise-exposed workers in Zhuzhou city. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2020;38(3):227–231. (In Chinese). <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20190411-00144>.
15. Ntlhakana L., Nelson G., Khoza-Shangase K. Estimating miners at risk for occupational noise-induced hearing loss: A review of data from a South African platinum mine. *S Afr J Commun Disord.* 2020;67(2):e1–e8. <http://doi.org/10.4102/sajcd.v67i2.677>.
16. Sun K., Azman A.S., Camargo H.E., Dempsey P.G. Risk assessment of recordable occupational hearing loss in the mining industry. *Int J Audiol.* 2019;58(11):761–768. <http://doi.org/10.1080/14992027.2019.1622041>.
17. Sun K., Azman A.S. Evaluating hearing loss risks in the mining industry through MSHA citations. *J Occup Environ Hyg.* 2018;15(3):246–262. <http://doi.org/10.1080/15459624.2017.1412584>.
18. Dement J., Welch L.S., Ringen K. et al. Hearing loss among older construction workers: Updated analyses. *Am J Ind Med.* 2018;61(4):326–335. <http://doi.org/10.1002/ajim.22827>.
19. Abraham Z., Massawe E., Ntunaguzi D. et al. Prevalence of Noise-Induced Hearing Loss among Textile Industry Workers in Dar es Salaam, Tanzania. *Ann Glob Health.* 2019;85(1):85. <http://doi.org/10.5334/aogh.2352>.
20. Masterson E.A., Deddens J.A., Themann C.L. et al. Trends in worker hearing loss by industry sector, 1981–2010. *Am J Ind Med.* 2015;58(4):392–401. <http://doi.org/https://doi.org/10.1002/ajim.22429>.
21. Thepaksorn P., Koizumi A., Harada K. et al. Occupational noise exposure and hearing defects among sawmill workers in the south of Thailand. *Int J Occup Saf Ergon.* 2019;25(3):458–466. <http://doi.org/10.1080/10803548.2017.1394710>.
22. Zhou J., Shi Z., Zhou L. et al. Occupational noise-induced hearing loss in China: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(9):e039576. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039576>.
23. Li W., Yi G., Chen Z. et al. Association of occupational noise exposure, bilateral hearing loss with hypertension among Chinese workers. *J Hypertens.* 2021;39(4):643–650. <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002696>.
24. Каргополова А.П., Рудаков М.Л., Никулин А.Н., Дука Н.Е. Анализ шума как вредного производственного фактора при добыче угля подземным способом. *Вестник научного центра по безопасности работ в угольной промышленности.* 2020;4:70–78.
25. Rybka A. Occupational hearing loss in Podkarpackie voivodeship and Poland between the years 2008–2017. *Przegl Epidemiol.* 2019;73(1):93–104. <http://doi.org/10.32394/pe.73.10>.
26. Śliwińska-Kowalska M. Badania profilaktyczne słuchu u pracowników narażonych na hałas i rozpuszczalniki organiczne [Preventive hearing tests in workers exposed to noise and organic solvents]. *Med Pr.* 2020;71(4):493–505. (In Polish). <http://doi.org/10.13075/mp.5893.00993>.
27. Golmohammadi R., Darvishi E. The combined effects of occupational exposure to noise and other risk factors – a systematic review. *Noise Health.* 2019;21(101):125–141. http://doi.org/10.4103/nah.NAH_4_18.
28. Благинина Т.Ф., Болотнова Т.В. Нейросенсорная тугоухость – предиктор эндотелиальной дисфункции некоторых неинфекционных заболеваний у работающих (обзор междисциплинарных исследований). *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(2):113–126. <http://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-113-126>.
29. Rahman A., Tuah N.A.A., Win K.N., Lai A.S.C. A survey of noise-induced auditory symptoms in manufacturing workers in Brunei Darussalam. *Int J Occup Saf Ergon.* 2022;28(2):1183–1188. <http://doi.org/10.1080/10803548.2021.1876969>.
30. Nyarubeli I.P., Tungu A.M., Brätveit M., Moen B.E. Occupational noise exposure and hearing loss: A study of knowledge, attitude and practice among Tanzanian iron and steel workers. *Arch Environ Occup Health.* 2020;75(4):216–225. <http://doi.org/10.1080/19338244.2019.1607816>.

31. Ullman E.D., Smith L.M., McCullagh M.C., Neitzel R.L. Hearing loss as a predictor for hearing protection attenuation among miners. *Occup Environ Med.* 2021;oemed-2020-106838. <http://doi.org/10.1136/oemed-2020-106838>.
32. Wu J., Wang F., Wang D.M. et al. Investigation of occupational noise exposure and hearing loss among automobile manufacturing workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2021;39(8):593-597. (In Chinese). <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200527-00287>.

Сведения об авторах

А. В. Гурьев – старший научный сотрудник;
А. Р. Туков – кандидат медицинских наук;
И. В. Александрова – научный сотрудник.

Information about the authors

A. V. Gurev – Senior Researcher;
A. R. Tukov – Ph.D. in medicine;
I. V. Alexandrova – Researcher.

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 25.05.2022; одобрена после рецензирования 12.09.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 25.05.2022; approved after reviewing 12.09.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 110-118.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 6. P. 110-118.

Клиническое наблюдение
УДК [616-002.5-06:613-84:616.379-008.64]-08
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-110-118.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА, С ДЛИТЕЛЬНЫМ СТАЖЕМ ТАБАКОКУРЕНИЯ И ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н. В. Чумоватов¹, Н. А. Черных², Г. М. Сахарова³, Н. С. Антонов⁴, В. В. Романов⁵, А. Э. Эргешов⁶

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

¹ Necro5412@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8745-7940>

² natadok@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6787-2362>

³ pulmomail@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7230-2647>

⁴ pulmomail@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0279-1080>

⁵ romanov-vladimir-vik@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

⁶ mail@mednet.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Аннотация

Введение. По итогам 2020 г. показатель клинического излечения во всех регистрационных группах пациентов с туберкулезом легких составил 48,2 %. В настоящее время существует много доказательств влияния дополнительных факторов риска на более тяжелое течение туберкулеза легких и снижение эффективности стандартных противотуберкулезных терапевтических программ. Одними из значимых факторов риска является наличие сахарного диабета и потребление табака. Дополнение стандартных противотуберкулезных терапевтических программ программами лечения никотиновой зависимости и сахарного диабета с формированием индивидуального комплексного плана лечения пациента позволит увеличить эффективность лечения туберкулеза. Таким образом, целью данной работы является демонстрация высокой эффективности индивидуализированного подхода к лечению пациента с туберкулезом легких с отягощенным коморбидным фоном. **Цель работы** – продемонстрировать высокую эффективность индивидуализированного подхода к лечению пациента с туберкулезом легких с отягощенным коморбидным фоном. **Материалы и методы.** В Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза пациенту проводили комплексное обследование, включающее обязательные, дополнительные и факультативные методы исследования. На основании полученных данных проводили комплексное лечение: противотуберкулезная химиотерапия, коррекция нарушения углеводного обмена с применением пероральных сахароснижающих препаратов, никотинзаместительная терапия по выбранной схеме с учетом степени никотиновой зависимости. **Результаты и обсуждение.** На фоне комплексного лечения к четвертому месяцу проводимой терапии были достигнуты: купирование системных воспалительных реакций, прекращение бактериовыделения, компенсация сахарного диабета. Рентгенологически определялось закрытие крупной полости распада, рассасывание и уплотнение очагово-инфильтративных изменений. Отмечался регресс инфильтративных изменений трахеи и бронхов. Пациент полностью отказался от употребления табака благодаря применению никотинзаместительной терапии. **Заключение.** Данный клинический пример демонстрирует высокую эффективность индивидуализированного подхода в лечении туберкулеза, в том числе необходимости назначения индивидуальной схемы лечения противотуберкулезной терапии, адекватной компенсации сахарного диабета и внедрения актуальных методик по отказу от табакокурения среди курильщиков с туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез, табакокурение, сахарный диабет, никотинзаместительная терапия, комплексное лечение

Для цитирования: Чумоватов Н.В., Черных Н.А., Сахарова Г.М. с соавт. Индивидуальный подход в лечении пациента с туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева, с длительным стажем табакокурения и декомпенсированным сахарным диабетом. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 110-118. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-110-118>.

@ Чумоватов Н.В., Черных Н.А., Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Романов В.В., Эргешов А.Э.
@ Chumovатов N.V., Chernyh N.A., Saharova G.M., Antonov N.S., Romanov V.V., Ergeshov A.E.

INDIVIDUAL APPROACH IN TREATING PATIENTS WITH PULMONARY AND TRACHEOBRONCHIAL TUBERCULOSIS, WITH A LONG HISTORY OF TOBACCO SMOKING AND DECOMPENSATED DIABETES MELLITUSN. V. Chumovatonov¹, N. A. Chernyh², G. M. Saharova³, N. S. Antonov⁴, V. V. Romanov⁵, A. E. Ergeshov⁶

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

¹ Necro5412@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8745-7940>² natadok@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6787-2362>³ pulmomail@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7230-2647>⁴ pulmomail@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0279-1080>⁵ romanov-vladimir-vik@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2682-8108>⁶ mail@mednet.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2494-9275>**Abstract**

Introduction. At the end of 2020, the clinical cure rate in all registration groups of patients with pulmonary tuberculosis was 48.2 %. There is now ample evidence that additional risk factors influence the more severe course of pulmonary tuberculosis and reduce the effectiveness of standard anti-tuberculosis therapeutic programs. Diabetes mellitus and tobacco use are among the significant risk factors. Complementing standard TB therapeutic programs with nicotine addiction and diabetes mellitus treatment programs with the formation of an individual comprehensive patient treatment plan will increase the effectiveness of TB treatment. Thus, the goal of this work is to demonstrate the high effectiveness of an individualized approach to the treatment of a patient with pulmonary tuberculosis with a comorbid background. **The aim of the work** was to demonstrate the high effectiveness of an individualized approach to the treatment of a patient with pulmonary tuberculosis with a comorbid background. **Materials and methods** At the Central TB Research Institute the patient underwent a comprehensive examination, including mandatory, additional and facultative methods of investigation. Based on the findings, the patient underwent complex treatment: antituberculosis chemotherapy, correction of carbohydrate metabolism disorders using oral antidiabetic drugs, nicotine replacement therapy according to the selected scheme, taking into account the degree of nicotine addiction. **Results and Discussion** Against the background of complex treatment, by four months of therapy the following was achieved: knockdown of systemic inflammatory reactions, cessation of bacterial excretion, compensation of diabetes mellitus. X-ray examination revealed closure of a large decay cavity, resorption and consolidation of focal infiltrative changes. There was regression of infiltrative changes of trachea and bronchi. The patient completely stopped using tobacco due to nicotine replacement therapy. **Conclusion** This clinical example demonstrates the high effectiveness of an individualized approach to the treatment of tuberculosis, including the need for an individualized regimen of anti-tuberculosis therapy, adequate compensation for diabetes mellitus, and the implementation of relevant smoking cessation techniques among smokers with pulmonary tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, smoking, diabetes mellitus, nicotine preplacement therapy, complex treatment

For citation:

Chumovatonov N.V., Chernyh N.A., Saharova G.M. et al. Individual approach in treating patients with pulmonary and tracheobronchial tuberculosis, with a long history of tobacco smoking and decompensated diabetes mellitus. Ural medical journal. 2022;21(6): 110-118. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-110-118>.

ВВЕДЕНИЕ

По итогам 2020 г. показатель клинического излечения во всех регистрационных группах пациентов с туберкулезом легких составил 48,2 %, в то же время у впервые выявленных пациентов он наблюдался на уровне 52,7 % [1]. Полученные результаты лечения приводят к накоплению в популяции лекарственно-устойчивого возбудителя. Также имеется тенденция к росту наличия деструкции легочной ткани среди впервые выявленных пациентов, что приводит к необходимости комплексного подхода в лечении туберкулеза легких. По итогам 2020 г. закрытие полостей распада в легких было зарегистрировано лишь у 60,1 % впервые выявленных больных, а показатель их клинического излечения составил 38,7 % [2].

Количество пациентов с сахарным диабетом неуклонно растет ежегодно. По прогнозам Международной Федерации Диабета (IDF) с 425 миллионов в 2017 г. общее число пациентов увеличится до 629 миллионов человек к 2045 г. [3]. Сахарный диабет является одним из отягощающих факторов развития и тяжелого течения туберкулеза легких. В исследовании О. Г. Комиссаровой с соавт. продемонстрировано, что при сахарном диабете 1-го типа туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя чаще наблюдается в виде инфильтративного туберкулеза легких с наличием полостей распада до 2 см и бактериовыделением, при сахарном диабете 2-го типа чаще встречается фиброзно-кавернозный туберкулез с массивным бактериовыделением. Эффективность ле-

чения таких пациентов составляет 71,2 % и 64,7 % соответственно [4]. Такжеотягощающим фактором в неблагоприятном течении туберкулезной инфекции является высокая распространенность курения табака среди населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время потребление табака является ведущей причиной (16 %) всех смертей среди взрослого населения старше 30 лет [1, 5]. К настоящему времени исследования, проведенные во многих странах и в Российской Федерации, указывают на взаимосвязь табакокурения и заболевания туберкулезом легких [6]. Курение табака и сопутствующие заболевания усложняют своевременную диагностику туберкулеза легких, увеличивают вероятность наличия бактериовыделения и сроки планируемого специфического лечения [7]. Доказано, что у курящих пациентов в 3,5 раза чаще наблюдается бактериовыделение, в 6,5 раза чаще встречаются распространенные формы специфического процесса, в 4,5 раза увеличивается вероятность формирования фиброзно-кавернозного туберкулеза легких [8]. Таким образом, повысить эффективность лечения туберкулеза легких можно с помощью формирования индивидуальных комплексных программ, включающих терапию туберкулеза и лечебные программы, направленные на коррекцию нарушений, вызванных факторами риска.

Цель работы – продемонстрировать высокую эффективность индивидуализированного подхода к лечению пациента с туберкулезом легких с отягощенным коморбидным фоном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ЦНИИТ) пациенту М. (55 лет, мужчина, служащий МВД в отставке) проводили комплексное обследование, включающее обязательные, дополнительные и факультативные методы исследования. На основании полученных данных осуществляли комплексное лечение: противотуберкулезная химиотерапия с учетом данных лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерии туберкулеза (МБТ) и наличия сопутствующих заболеваний, коррекция нарушения углеводного обмена с применением пероральных сахароснижающих препаратов, никотинзаместительная терапия по выбранной схеме с учетом степени никотиновой зависимости. Информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также на возможность клинической демонстрации и публикации от пациента получено.

Анамнез заболевания. Ранее туберкулезом не болел. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Курит более 30 лет по 1 пачке сигарет в день. До 2018 года регулярно проходил рентгенологическое обследование. Сахарный диабет установлен в 2018 году при профилактическом осмотре на работе, принимал метформин-бигуанид с гипогли-

кемическим действием – по 1000 мг два раза в день. Уровень гликемии в крови отмечался в диапазоне 8,5–12,5 ммоль/л с тенденцией к гипергликемии. Ежегодно проходил ФЛГ обследование, со слов пациента, патологии не было обнаружено. Изменения в легких впервые выявлены при обследовании во время заболевания коронавирусной инфекцией в июне 2021 года. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) на фоне интерстициальных изменений в нижних отделах легких обнаружены очагово-инфильтративные изменения в верхней доле справа с массивной полостью распада. Был установлен диагноз: абсцедирующая пневмония. Получал лечение антибиотиками широкого спектра действия в течение 14 дней в объеме: амоксиклав 1000 мг два раза в день и азитромицин 500 мг один раз в день. На фоне проводимой терапии сохранялся кашель с гнойной мокротой, иногда с прожилками крови. При проведении КТ органов грудной клетки от 09.08.2021: отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого с полостью. Обратился в ЦНИИТ.

При поступлении: жалобы на одышку при физической нагрузке, кашель с гнойной мокротой; состояние средней степени тяжести за счет распространенности специфического процесса и синдрома интоксикации; кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности; периферические лимфоузлы не пальпируются; в легких дыхание ослабленное, влажные хрипы справа в верхних отделах; ЧДД – 16 в 1 мин. SpO₂ – 97 %. АД – 130/80 мм. рт. ст.; ЧСС = PS = 85 уд. в мин.

При обследовании в общем анализе крови отмечалось увеличение СОЭ – 115 мм/ч, лейкоцитоз – 11,9, остальные показатели были в пределах нормы; полученные данные свидетельствуют о высокой активности воспалительного процесса.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до 85 г/л. В коагулограмме отмечается тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена составил 6,89 г/л, что также указывало на высокую активность воспалительного процесса. Другие показатели были в пределах нормы.

Уровень гликированного гемоглобина составил 11,1 %, в общем анализе мочи выявлена глюкозурия (+++), что свидетельствовало о длительной декомпенсации сахарного диабета.

В анализе мокроты трехкратно выявлена ДНК МБТ методом ПЦР. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) +++ по данным микроскопического исследования. Обнаружен рост МБТ по данным посева на жидкие питательные среды.

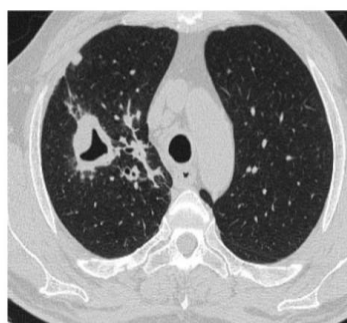
Установлена ЛЧ МБТ по «СИНТОЛ» – ЛЧ сохранена к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам HRFq.

По данным ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 91 уд. Наджелудочковая экстрасистолия. Горизонтальное положение ЭОС.

По данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД): выявлены умеренные изменения

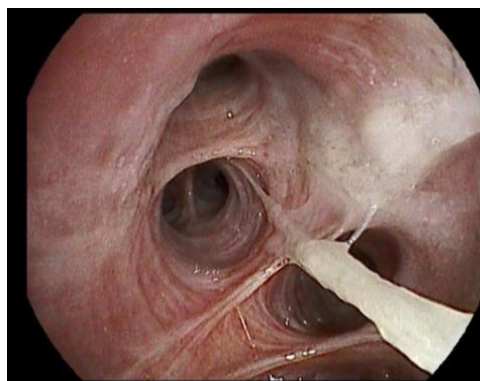


а

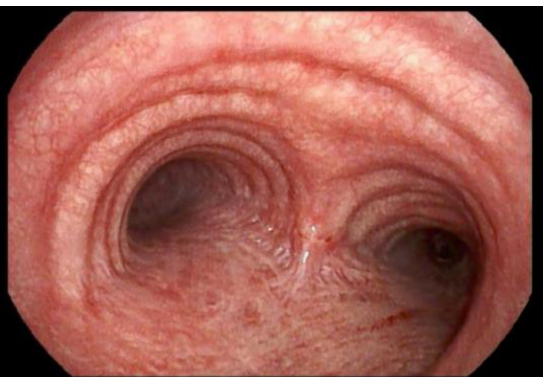


б

Рис. 1. Аксиальные срезы КТ ОГК пациента в легочном режиме: а – инфильтративные изменения специфического характера с очагами отсева в верхней доле правого легкого; б – массивная полость распада легочной ткани в верхней доле правого легкого размерами 2,3 × 1,8 см



а



б

Рис. 2. Эндофото видеобронхоскопии (бронхоскоп Olympus BF Q180, видеосистема Olympus CV-190): а – наличие фибрина и просовидных высыпаний в левом главном бронхе и правом главном бронхе; б – гиперемия и отек слизистой бронхиального дерева

вентиляционной способности легких по обструктивному типу. FEV1 – 73,1 %; FVC – 99,3 %.

При проведении КТ ОГК в правом легком в верхнем отделе определяются участки инфильтрации легочной ткани с полостями распада и очагами отсева (рис. 1).

Пациенту выполнена бронхоскопия для оценки состояния трахеобронхиального дерева – гортань симметрична, голосовые складки смыкаются в полном объеме. Отмечается утолщение слизистой голосовых складок. В трахее незначительное количество умеренно вязкого гнойного характера отделяемого. Слизистая трахеи (начиная от подскладкового отдела) и обоих главных бронхов диффузно гиперемирована, отечна, контактно ранимая, с множественными милиарными высыпаниями белого цвета, сосудистый рисунок смазан. Слизистая бронхов покрыта налетом фибрина (рис. 2).

Заключение. Эндоскопическая картина инфильтративного туберкулеза трахеи, обоих главных бронхов.

Проведена биопсия слизистой бронха для цитологического исследования, на фоне эритроцитов отмечаются клетки бронхиального эпителия с наличием реактивных изменений, выражена воспалительная инфильтрация, участки фиброза. КУМ обнаружены по Цилю – Нильсена.

С учетом наличия сахарного диабета у пациента проведена консультация эндокринолога. Установлен диагноз: сахарный диабет 2-го типа, декомпенсация тяжелой степени. Увеличение HbA1c до 11,1 % по сравнению с целевым уровнем (< 7,5 %).

Проведена консультация офтальмолога. Установлен диагноз: ангиопатия сетчатки по диабетическому типу обоих глаз. Прием этамбутола противопоказан.

Оценка статуса курения

Проведен расчет индекса курящего пациента (ИК) по формуле:

$$ИК = (\text{количество сигарет в сутки} \times \text{общий стаж курения}) / 20$$

Индекс курильщика составил 32, что свидетель-

ствуется о высоком потреблении табака. Установлена средняя степень никотиновой зависимости (5 баллов согласно тесту Фагерстрема). С помощью индивидуального опросника установлено наличие симптомов отмены (раздражительность, беспокойство, нервозность). Выявлена высокая мотивация к отказу от табакокурения по тесту Прохаска.

На основании полученных данных обследования был установлен клинический диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ(+). ЛЧ МБТ. Инфильтративный туберкулез трахеи, правого и левого главных бронхов. Осложнение: рецидивирующее кровохарканье.

Фоновое заболевание: сахарный диабет 2-го типа, декомпенсация тяжелой степени. Диабетическая ангиопатия обоих глаз. Синдром отмены табака (F17.3).

Комплексное лечение туберкулеза легких. Противотуберкулезная терапия проводилась по индивидуальному режиму химиотерапии с учетом данных ЛЧ МБТ, распространенности специфического процесса и наличия сопутствующих заболеваний (прием этамбутола противопоказан по результатам консультации офтальмолога) в объеме: рифампицин 0,6 в/в кап., изониазид 0,6, пиразинамид 1,5, спарфлоксацин 0,2, амикацин 1,0 лимфотропно с удовлетворительной переносимостью. Сахароснижающая терапия согласно рекомендации эндокринолога в объеме: гликозид 60 мг 1 раз утром, форсига 10 мг 1 раз утром, транжекта 5 мг 1 раз вечером.

В ЦНИИТ для лечения никотиновой зависимости (НЗ) применяются две схемы лечения:

при высокой степени НЗ (по тесту Фагерстрема = > 8) – схема 1,

при средней и слабой степени – схема 2, с последующим ежедневным контролем симптомов отмены и при необходимости коррекцией схемы лечения.

Лечение НЗ проводили путем применения никотинзаместительной терапии в виде комбинации трансдермальных пластырей и жевательных резинок по схеме 2. С первого дня применения никотинзаместительной терапии пациент полностью отказывается от табакокурения. Поскольку у пациента была выявлена НЗ средней степени, ему была назначена схема 2, которая включала два этапа: 1 этап – ежедневное применение трансдермального пластыря 15 мг в течение 4–8 недель, жевательной резинки (2 мг) 3–5 раз в сутки; 2 этап – трансдермальный пластырь 10 мг ежедневно в течение 4–8 недель, жевательная резинка (2 мг) по необходимости.

Однако на фоне полного прекращения курения табака, несмотря на проводимую никотинзаместительную терапию, у пациента отмечалось сохранение симптомов отмены, в связи с чем больной переведен на схему 1. Схема 1 проводилась в три этапа:

1 этап × пластырь 25 мг 4 недели, жевательная резинка 2 мг 5–6 раз в сутки 4 недели;

2 этап – пластырь 15 мг 4 недели, жевательная резинка 2 мг по необходимости;

3 этап – пластырь 10 мг 4 недели, жевательная резинка 2 мг по необходимости.

Применение схемы лечения с высокими дозами никотинсодержащих препаратов позволило купировать симптомы отмены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика через два месяца лечения

Состояние пациента улучшилось, на фоне проводимого лечения уменьшение одышки и кашля. Показатель уровня гликемии отмечался в диапазоне 7,5 ммоль/л – 9,3 ммоль/л в течение суток.

В общем анализе крови отмечалось снижение уровня СОЭ до 85 мм/ч, нормализация уровня лейкоцитов – 8,5. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение уровня СРБ – 25 г/л. По данным коагулограммы сохранялась тенденция к гиперкоагуляции, отмечалось снижение уровня фибриногена – 5,32 г/л.

Полученные лабораторные результаты свидетельствовали о положительной лабораторной динамике в виде уменьшения воспалительной активности.

В анализе мокроты в динамике определялась ДНК МБТ, по данным микроскопии КУМ не обнаружены. По данным метода посева на жидкие питательные среды сохранялся рост МБТ.

По данным ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 90 уд., горизонтальное положение ЭОС.

По данным ФВД: показатели вентиляционной способности легких расценивались как норма, бронхообструктивных нарушений не было выявлено, FEV1 – 101,6 %, FVC – 128 %.

На контрольной КТ ОГК одновременно отмечается закрытие крупной полости в верхней доле правого легкого и частичное рассасывание большинства очагов в верхних долях обоих легких (рис. 3).

При проведении контрольной бронхоскопии: картина с положительной динамикой, имевшиеся ранее множественные мелкие просовидные высыпания практически полностью резорбировались; устья бронхов 1–5 порядка с обеих сторон открыты, не деформированы, слизистая умеренно отечна, гиперемирована.

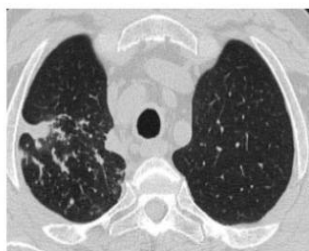
Заключение. Эндоскопическая картина положительной динамики туберкулеза трахеи и бронхов.

Цитологическое исследование материала биопсии. На фоне эритроцитов отмечаются клетки бронхиального эпителия с признаками гиперплазии, макрофаги, единичные нейтрофилы, тучные клетки и клетки плоского эпителия. Цитологическая картина отражает реактивные изменения эпителия.

Противотуберкулезная терапия была продолжена в прежнем объеме с удовлетворительной переносимостью на фоне никотинзаместительной, сахароснижающей и гепатопротекторной терапии.

Динамика через четыре месяца лечения

Состояние пациента расценивалось как удовлетворительное. Одышка и кашель с мокротой были купированы. Уровень гликемии отмечался в пределах 7,5–9,5 ммоль/л.



а



б

Рис. 3. Аксиальные срезы КТ ОГК пациента в легочном режиме: а – частичное рассасывание очагово-инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого; б – закрытие массивной полости распада в верхней доле правого легкого



а



б

Рис. 4. Аксиальные срезы КТ ОГК пациента в легочном режиме: а – дальнейшее рассасывание очагово-инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого; б – рубцовая трансформация легочной ткани на месте ранее определяемой полости распада в верхней доле правого легкого, уплотнение очаговых изменений в этой же области

При осмотре: кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности; отмечается прирост массы тела до 90 кг; в легких дыхание жесткое, хрипов нет; ЧД – 17 в мин.; SpO₂ – 97 %; тоны сердца ясные, ритмичные; АД – 120/85 мм. рт. ст.; ЧСС = PS = 85 уд. в мин.

В общем анализе крови отмечалась нормализация уровня СОЭ – 24 мм/ч, лейкоциты – 5,6. В биохимическом анализе крови отмечалось значительное уменьшение уровня СРБ – 5 г/л. По данным коагулограммы отмечалось состояние динамического равновесия, уровень фибриногена составил – 3,65 г/л. Остальные показатели были в пределах нормы. Гликированный гемоглобин составил 8,5 %. В общем анализе мочи глюкозурии не отмечалось. Полученные лабораторные результаты указывали на купирование воспалительной активности на фоне проводимого лечения и компенсации сахарного диабета.

При проведении контрольного анализа мокроты методом ПЦР ДНК МБТ не определяется, по данным микроскопии КУМ не определяются, по

данным посева на жидкие питательные среды роста МБТ не выявлено.

По данным ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 85 уд., горизонтальное положение ЭОС.

По данным ФВД показатели вентиляционной способности легких расценивались как норма, бронхообструктивных нарушений не было выявлено. FEV₁ – 108,2 %, FVC – 128,5 %. Полученные результаты обследования свидетельствуют об обратимости бронхообструкции на фоне проводимого комплексного лечения.

При проведении контрольной КТ ОГК отмечается дальнейшее рассасывание и уплотнение большинства очагов в правом легком (рис. 4).

Контрольная бронхоскопия. На слизистой трахеи слабо выраженные изменения. Слизистая видимых бронхов диффузно гиперемирована, сосудистый рисунок смазан. В просвете трахеобронхиального дерева (ТБД) вязкий слизистый секрет в виде «комочков» в умеренном количестве. Эндоскопическая картина излечения инфильтративного туберкулеза трахеи и бронхов (рис. 5).



Рис. 5. Эндофото видеобронхоскопии (бронхоскоп Olympus BF Q180, видеосистема Olympus CV-190): а – отсутствие налета фибрина, регресс просовидных высыпаний в ТБД; б – практически полный регресс гиперемии и отека слизистой ТБД

С учетом значительного улучшения общего состояния пациента, прекращения бактериовыделения по данным микроскопических и бактериологических методов, рассасывания и уплотнения очагово-инфильтративных изменений в легких и закрытия массивной полости распада по данным КТ ОГК, регресса инфильтративных изменений трахеобронхиального дерева, компенсации сахарного диабета пациент был выписан в противотуберкулезный диспансер по месту жительства для продолжения лечения на амбулаторном этапе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложность эпидемиологической ситуации по туберкулезу и низкие результаты лечения обусловлены значительным ростом числа больных с сахарным диабетом и употреблением табака среди населения. В настоящее время существуют данные, что каждый 11-й человек на планете болен сахарным диабетом [9]. Туберкулезная инфекция у пациентов с сахарным диабетом выявляется в 3–14 раз чаще, чем у остального населения [10–13]. Особенно заблеванню подвержены лица с тяжелым декомпенсированным диабетом и его осложнениями [14, 15]. Также существует большое количество исследований, подтверждающих взаимосвязь тяжелого клинического течения туберкулеза среди пациентов, употребляющих табак [16, 17, 18, 19]. С учетом высоких показателей по табакокурению среди взрослого населения в Российской Федерации (39,1 %) [20] риск развития и тяжелого течения туберкулеза среди населения крайне высокий. Доля курящих пациентов с сахарным диабетом в сочетании с туберкулезом легких также имеет высокую распространенность. Однако методик ведения пациентов с подобным коморбидным фоном не разработано. В связи с наличием высокой взаимосвязи курения табака и развития туберкулеза легких, а также наличием сахарного диабета возникает необходимость применения методик по отказу от табакокурения среди курящих пациентов в комплексном лечении туберкулезной инфекции и сахарного диабета.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует

высокую эффективность формирования индивидуального комплексного плана лечения туберкулеза легких у пациента с сахарным диабетом в сочетании с отказом от табакокурения. У пациента с декомпенсированным сахарным диабетом и длительным стажем табакокурения при поступлении отмечался выраженный синдром интоксикации, массивное бактериовыделение, подтвержденное микроскопическим и бактериологическим методом. При рентгенологическом обследовании выявлена массивная полость распада в верхней доле правого легкого, наличия очагово-инфильтративных изменений в этой же области. Также при проведении бронхоскопии установлен туберкулез трахеи, правого и левого главных бронхов. Полученные результаты обследования свидетельствовали о крайне неблагоприятном прогнозе лечения туберкулезной инфекции.

При оценке статуса курения установлена высокая степень никотиновой зависимости, наличие симптомов отмены (раздражительность, беспокойство, нервозность), при которых пациент самостоятельно отказаться от курения не мог. Однако сильная мотивация к отказу от табака позволила назначить пациенту никотинзаместительную терапию.

Лечение проводилось по индивидуальному режиму химиотерапии с учетом данных ЛЧ МБТ и распространенности специфического процесса. Лечение сахарного диабета проводилось пероральными сахароснижающими препаратами согласно рекомендации эндокринолога. Лечение никотиновой зависимости проводилось путем применения никотинзаместительной терапии с помощью комбинации никотинсодержащего трансдермального пластыря и жевательной резинки с корректировкой доз в зависимости от проявления симптомов отмены.

На фоне проводимого комплексного лечения по истечении четвертого месяца проводимой терапии было достигнуто полное купирование системных воспалительных реакций, прекращение бактериовыделения, компенсация сахарного диабета, улучшение общего самочувствия пациента. Рентгенологически также достигнуто закрытие крупной полости распада справа, рассасывание и уплотнение очагово-инфильтративных изме-

нений в этой же области. При контрольной бронхоскопии отмечался регресс инфильтративных изменений трахеи и бронхов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с низким клиническим излечением туберкулезного процесса по данным за 2020 г., наличием у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких отягощающих факторов, таких как сахарный диабет и длительный стаж табакокурения возникает необходимость применения комплексного подхода

в лечении данной категории пациентов. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность индивидуализированного подхода в лечении туберкулеза, в том числе необходимость к назначению индивидуальной схемы лечения противотуберкулезной терапии, компенсации сахарного диабета для улучшения эффективности излечения туберкулезной инфекции и внедрения актуальных методик по отказу от табакокурения среди курильщиков с туберкулезом легких.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(12):7–19.
2. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. Статистические материалы / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В. Дергачев, С.Б. Пономарев. М.: ЦНИИОИЗ, 2021. 112 с.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. URL: <http://www.diabetesatlas.org> (дата обращения: 03.10.2022).
4. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В., Романов В.В. Клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом. Российский медицинский журнал. 2018;24(5):254–257. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-254-257>.
5. Sander L, Gilman, Xun Z. Smoke: A global history of smoking. London: Reaktion Books; 2004. pp. 408. <https://doi.org/10.1017/S002572730000990X>.
6. Bai X., Stitzel J.A., Bai A. et al. Nicotine Impairs Macrophage Control of Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Cell Mol Biol. 2017;57(3):324–333. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-02700C>.
7. Kruijshaar M.E., Lipman M., Essink-Bot M.L. et al. Health status of UK patients with active tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(3):296–302.
8. Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. с соавт. Количественная оценка связи табакокурения и туберкулеза легких. Профилактическая медицина. 2022;25(1):48–53. <https://doi.org/10.17116/profmed2022501148>.
9. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. IDF [Official website]. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
10. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты. Медицинский альянс. 2017;3:28–34.
11. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига; 2007. 317 с.
12. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med. 2008;5(7):e152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152>.
13. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Коняева О.О., Михайловский А.М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом. Врач. 2017;2:24–28.
14. Pablos-Méndez A., Blustein J., Knirsch C.A. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. Am J Public Health. 1997;87(4):574–579. <https://doi.org/10.2105/ajph.87.4.574>.
15. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет. 2013;3:4–10.
16. Яблонский П.К., Суховская О.А. Туберкулез и табакокурение. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. В кн.: Материалы I Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. СПб., 2012. С. 322–323. URL: http://tb-hiv.ru/images/cms/data/docpdf/tb-hiv_materials.pdf (дата обращения: 01.11.2022).
17. Brunet L., Pai M., Davids V. et al. High prevalence of smoking among patients with suspected tuberculosis in South Africa. Eur Respir J. 2011;38(1):139–146. <https://doi.org/10.1183/09031936.00137710>.
18. Gegia M., Magee M.J., Kempker R.R. et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. Bull World Health Organ. 2015;93(6):390–399. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.147439>.
19. Safa M., Tabarsi P., Sharifi H. Pattern of tobacco consumption among TB patients in a tuberculosis referral center. Tanaffos. 2011;10(2):50–55.
20. Глобальный опрос взрослого населения о пользовании табачными изделиями. Российская Федерация. М.: Росстат, 2009. 172 с.

Сведения об авторах

Никита Владимирович Чумоватов – аспирант;
Наталья Александровна Черных – кандидат медицинских наук;
Галина Михайловна Сахарова – доктор медицинский наук, профессор;
Николай Сергеевич Антонов – доктор медицинский наук, профессор;
Владимир Викторович Романов – доктор медицинский наук, профессор;
Атаджан Эргешович Эргешов – доктор медицинский наук, профессор.

Information about the authors

Nikita V. Chumovатов – Postgraduate student;
Natal'ja A. Chernyh – Ph.D. in medicine;
Galina M. Saharova – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Nikolaj S. Antonov – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Vladimir V. Romanov – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Atadzhan E. Ergeshov – Doctor of Science (Medicine), 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 на проведение диагностических и лечебных мероприятий, на возможность клинической демонстрации и публикации от пациента получено.

Informed consent for diagnostic and therapeutic measures and for the possibility of clinical demonstration and publication has been obtained from the patient.

Статья поступила в редакцию 12.07.2022; одобрена после рецензирования 22.09.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 12.07.2022; approved after reviewing 22.09.2022; accepted for publication 08.11.2022.

ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМЯ. А. Якименко¹, В. В. Кутуков², В. В. Антонян³, С. П. Гаврилова⁴, Э. Р. Гасанова⁵, Д. Н. Богомолов⁶, М. А. Газиев⁷¹⁻³ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия⁴⁻⁷ Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия¹ maleeva.yaroslavna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2276-2562>² kutukov2006@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8167-2997>³ antonian.vika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2389-4636>⁴ saprykinas@list.ru⁵ elvira_big@mail.ru⁶ dbogomolov.endo@gmail.com⁷ marat10_1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8780-4428>**Аннотация**

Введение. Адьювантная терапия с включением 5-фторурацила используется у больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела в послеоперационном периоде. Однако наряду с положительным противоопухолевым эффектом, 5-фторурацил-содержащие режимы оказывают негативное влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что нередко приводит к необходимости замены или отмены препаратов, тем самым снижая эффективность лечения. **Цель исследования** – усовершенствование представления о возможности возникновения эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения 5-фторурацилом больных со злокачественными опухолями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела и факторах, усугубляющих их течение, а также освещение проблемы профилактики и лечения гастроинтестинальных осложнений.

Материалы и методы. Поиск публикаций по ключевым словам проводили в базах данных PubMed, Google Scholar, elibrary.ru и в российских профильных журналах, относящихся к терапии, хирургии, гастроэнтерологии, онкологии за период с 2010 по 2022 г. **Результаты и обсуждение.** Анализ литературы позволяет сделать заключение, что риск возникновения повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время применения химиотерапии с включением 5-фторурацила очень высок и составляет 30–40 %. Кроме того, есть множество факторов, способных осложнить течение данного нежелательного явления. К ним относится преклонный возраст больных, наличие серьезной сопутствующей патологии и послеоперационных осложнений у пациентов, а также инфицированность *Helicobacter pylori*. Отсутствие общепринятых рекомендаций по профилактике и лечению повреждений оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время применения химиотерапии является серьезной проблемой в современной врачебной практике. **Заключение.** Гастроинтестинальная токсичность, возникающая при применении 5-фторурацила в виде мукозитов у больных со злокачественными новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, заслуживает пристального внимания. Наличие у пациента повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки требует незамедлительной терапии, так как это улучшит отдаленные результаты лечения основного заболевания и обеспечит высокое качество жизни больного.

Ключевые слова: 5-фторурацил, адьювантная химиотерапия, поддерживающая терапия, мукозит, рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела

Для цитирования: Якименко Я.А., Кутуков В.В., Антонян В.В. с соавт. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время терапии 5-фторурацилом. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 119-127. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-119-127>.

@ Якименко Я.А., Кутуков В.В., Антонян В.В., Гаврилова С.П., Гасанова Э.Р., Богомолов Д.Н., Газиев М.А.
@ Yakimenko Ya.A., Kutukov V.V., Antonyan V.V., GavriloVA S.P., Gasanova E.R., Bogomolov D.N., Gaziev M.A.

EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH AND DUODENUM DURING THERAPY WITH 5-FLUOROURACIL

Ya. A. Yakimenko¹, V. V. Kutukov², V. V. Antonyan³, S. P. Gavrilova⁴, E. R. Gasanova⁵, D. N. Bogomolov⁶, M. A. Gaziev⁷

¹⁻³ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

⁴⁻⁷ Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia

¹ maleeva.yaroslavna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2276-2562>

² kutukov2006@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8167-2997>

³ antonian.vika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2389-4636>

⁴ saprykinas@list.ru

⁵ elvira_big@mail.ru

⁶ dbogomolov.endo@gmail.com

⁷ marat10_1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8780-4428>

Abstract

Introduction. Adjuvant therapy with the inclusion of 5-fluorouracil is used in patients with neoplasms of the colon and rectosigmoid in the postoperative period. However, along with a positive antitumor effect, 5-fluorouracil-containing regimens have a negative effect on the mucosa of the gastrointestinal tract, which often leads to the need to replace or cancel drugs, thereby reducing the effectiveness of treatment. **Aim of the study** was to improve the idea of the possibility of erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum during treatment with 5-fluorouracil in patients with malignant tumors of the colon and rectosigmoid and the factors that aggravate their course, as well as to highlight the problem of prevention and treatment of gastrointestinal complications.

Materials and methods The search for publications by keywords was carried out in the databases of PubMed, Google Scholar, elibrary.ru and Russian specialized journals related to therapy, surgery, gastroenterology, oncology for the period from 2010 to 2022. **Results and Discussion** An analysis of the literature allows us to conclude that the risk of damage to the mucous membrane of the stomach and duodenum during the use of chemotherapy with the inclusion of 5-fluorouracil is very high and amounts to 30–40 %. In addition, there are many factors that can complicate the course of this undesirable phenomenon. These include the advanced age of patients, the presence of serious comorbidity and postoperative complications in patients, as well as infection with *Helicobacter pylori*. The lack of generally accepted recommendations for the prevention and treatment of damage to the lining of the stomach and duodenum during the use of chemotherapy is a serious problem in modern medical practice.

Conclusion Gastrointestinal toxicity associated with the use of 5-fluorouracil in the form of mucositis in patients with malignant neoplasms of the colon and rectosigmoid deserves close attention. The presence of damage to the mucous membrane of the stomach and duodenum in a patient requires immediate therapy, as this will improve the long-term results of the treatment of the underlying disease and ensure a high quality of life for the patient.

Keywords: 5-fluorouracil, adjuvant chemotherapy, maintenance therapy, mucositis, colon and rectosigmoid cancer

For citation:

Yakimenko Ya.A., Kutukov V.V., Antonyan V.V. et al. Erosive-ulcerative lesions of the mucous membrane of the stomach and duodenum during therapy with 5-fluorouracil. Ural medical journal. 2022;21(6): 119-127. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-119-127>.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологических заболеваний новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела занимают ведущие позиции по заболеваемости [1–3]. Согласно статистическим данным на протяжении последнего десятилетия этот показатель неуклонно растет [1–3]. Пациенты с выявленным новообразованием ободочной кишки или ректосигмоидного отдела II–III стадии проходят длительное лечение продолжительностью от семи месяцев до года. На первом этапе больным проводится хирургическое лечение посредством радикальной операции, при которой удаляется весь опухолевый субстрат с регионарными лимфоузлами. Затем, не позднее 4-х недель после операции, паци-

ентам назначается программа адъювантной химиотерапии с целью исключения микрометастазирования и снижения риска местного рецидива. Лекарственная терапия проводится циклично, каждые 14 дней, при отсутствии противопоказаний к лечению на протяжении шести месяцев [4–6].

Неотъемлемым компонентом любой схемы цитотоксической лекарственной терапии, назначаемой при раке ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, является 5-фторурацил [1, 3–7]. Препарат представляет собой антиметаболит пиримидинового основания – урацила, входящего в состав нуклеотидов на азотистых основаниях.

Цель исследования – усовершенствование представления о возможности возникновения

эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения 5-фторурацилом больных со злокачественными опухолями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела и факторах, усугубляющих их течение, а также освещение проблемы профилактики и лечения гастроинтестинальных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск актуальных научных публикаций по ключевым словам был проведен в базах данных PubMed, Google Scholar, elibrary.ru и российских профильных журналах, относящихся к терапии, хирургии, гастроэнтерологии, онкологии за период с 2010 по 2022 год. Произведен отбор для анализа только полнотекстовых оригинальных статей с результатами исследований, а также систематических обзоров. Ключевыми словами для поиска служили «5-фторурацил», «адъювантная химиотерапия», «поддерживающая терапия», «мукозит», «рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела», «гастроинтестинальная токсичность», «5-fluorouracil», «adjuvant chemotherapy», «mucositis», «colon and rectosigmoid cancer», «gastrointestinal toxicity», «Helicobacter pylori». Всего было найдено 122 литературных источника, соответствующих выбранным ключевым словам, из которых для последующего анализа были отобраны 46 публикаций. Выбранные литературные данные систематизировали и в дальнейшем использовали для подготовки настоящего обзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые 5-фторурацил был синтезирован в 1957 г. R. Duschinsky и соавт. в процессе работ по синтезу различных фторпиримидинов [7, 8]. С. Heidelberger и соавт. изучили свойства 5-фторурацила и обнаружили среди них противоопухолевое действие, объявив научному сообществу об открытии нового класса цитотоксических препаратов [7, 9]. Первые клинические испытания 5-фторурацила провели F. Ansfield и A. Currey в 1959 г. [7, 10]. 5-фторурацил стал первым и одним из основных препаратов в классе антиметаболитов, который применяется при широком спектре онкологических заболеваний, несмотря на 60-летнюю историю.

Период полураспада 5-фторурацила составляет до 20 минут. Этот факт стал ведущим при разработке схем лечения новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела с включением фторурацила. A. de Gramont и соавт. в 1997 г. разработали популярную схему лечения, названную по автору: лейковорин 200 мг/м² внутривенно в/в капельно в 1-й, 2-й дни; 5-фторурацил 400 мг/м² в/в струйно 1-й, 2-й дни; 5-фторурацил 600 мг/м² в/в 22-часовая инфузия 1-й, 2-й дни; каждые 2 недели [11]. Лейковорин является составной частью данного лечения, так как усиливает противоопухолевую активность 5-фторурацила за счет увеличения внутриклеточного пула фолатов и стабилизации комплекса тимидилатсинтетазы и фтордезоксифторидинмонофосфата [11].

Кроме эффективной противоопухолевой активности 5-фторурацил обладает множеством побоч-

ных действий, которым подвержены система кроветворения, печень, кожа, нервные клетки, сердечно-сосудистая и мочевыделительная системы. Но чаще всего страдает слизистая оболочка желудка и кишечника [12–14]. При применении 5-фторурацила частота развития данных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта составляет около 30–40 % [12].

Воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающее вследствие проведения химиотерапии, называется мукозитом [12, 14, 15]. В патогенезе его возникновения и развития выделяют несколько фаз.

1. Иницирование. Характеризуется прямым воздействием противоопухолевых цитостатиков на слизистую и подслизистую оболочки желудочно-кишечного тракта, а именно на эпителиоциты, что приводит к высвобождению большого количества свободных кислородных радикалов.

2. Первичное повреждение. Свободные кислородные радикалы повреждают нити ДНК клеток и приводят их к гибели. В результате этого происходит активация нуклеарного фактора транскрипции, запускающего каскад реакций, высвобождающих провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1В, ИЛ-6). Они активируют апоптоз нормальной ткани и усиливают клеточное повреждение. Одновременно с этим происходит запуск экспрессии генов, которые стимулируют синтез молекул адгезии, циклооксигеназный-2 путь и ангиогенез. Все это замедляет скорость обновления эпителия, приводя к развитию атрофии слизистого и подслизистого слоев желудочно-кишечного тракта.

3. Фаза передачи сигналов и амплификации. Активация фактора транскрипции – это не единственный путь, приводящий клетки к апоптозу. Одновременно с ним свободные кислородные радикалы активируют керамидный путь за счет ферментов сфингомилиназы и керамид-синтетазы, непосредственно вызывающих апоптоз клеток. В данной фазе повышается распад фибронектина, который активирует макрофаги и матриксные металлопротеиназы, в свою очередь активирующие ФНО-α и усиливающие повреждение ткани. В результате слизистая и подслизистая оболочки желудочно-кишечного тракта существенно изменяется и повреждается, хотя визуально может выглядеть неповрежденной.

4. Изъязвление. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта подвергается эрозивным изменениям ввиду повреждения эпителиальных клеток. В результате образуются язвы, которые становятся центром размножения бактерий, особенно в столь богатой микроорганизмами среде. Происходит вторичное инфицирование, нейтрофильная инфильтрация, активация макрофагов продуктами распада бактерий, которые проникают через подслизистую оболочку. Макрофаги в свою очередь стимулируют выброс провоспалительных цитокинов и усиливают степень повреждения. Чаще всего развитие язвенных дефектов происходит на фоне глубокой нейтропении, при этом бактерии могут проникать в подслизистую оболочку, что опасно развитием бактериемии и сепсиса. Данный период наиболее богат клиническими проявлениями.

5. Реконвалесценция. Происходит восстановление скорости пролиферации и дифференцировки клеток эпителия, а также основных функций слизистой оболочки ЖКТ (барьерная, всасывающая, секреторная). Нормализуется состав микрофлоры окружающей среды. Данный период, как правило, совпадает с восстановлением показателей периферической крови. Выздоровление происходит к 15–16 дню от начала химиотерапии.

Мукозит – это одно из самых частых нежелательных явлений, развивающихся при проведении химиотерапии. Развитие данного осложнения может привести к значительным финансовым затратам. Эксперты всемирной организации здравоохранения утверждают, что около 22 % пациентов, получающих лечение по поводу солидных опухолей, у которых развился мукозит 3–4 степени, нуждаются в проведении полного парентерального питания [16]. Наличие мукозита 3–4 степени увеличивает в два раза риск перевода больного в отделение интенсивной терапии и удлиняет сроки госпитализации при проведении очередного курса цитотоксического лечения в среднем на 7 суток [16].

Так как больные с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела составляют неоднородную группу людей с разным возрастом и коморбидностью, стоит рассмотреть иные причины, влияющие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. К основным этиологическим факторам относятся нарушение режима питания, вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем), профессиональные вредности, наличие аутоинфекции и т. д. [17, 18].

Кроме рассмотренных причин, способных вызывать мукозиты изучаемых локализаций, накладывающих свой отпечаток во время цитотоксического лечения 5-фторурацилом, данное нежелательное явление отягощает наличие у больных инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [19–24]. Средняя распространенность *H. pylori* по всему миру составляет 50 %: она выявляется приблизительно у 30–35 % населения в детском возрасте и у 50–85 % во взрослой популяции [25–27]. В развивающихся странах показатель инфицированности высокий и составляет 80–90 %. К странам с более низким уровнем относятся Австралия (20 %), Северная Америка (30–40 %), Западная Европа (30–50 %) [26]. В Российской Федерации данным микроорганизмом инфицировано 78,5 %, что составляет более 112 миллионов человек [28]. *H. pylori* – граммотрицательная, спиралевидная бактерия, поражающая около половины населения земного шара, основным резервуаром которой является желудок человека. Длина микроорганизма составляет от 2,0 до 6,5 мкм. На одном из концов имеет 2–6 жгутиков, обеспечивающих штопорообразную подвижность, при помощи которой бактерия может двигаться в слизи на поверхности слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта [29, 30]. *H. pylori* – микроаэрофилы (оптимальная концентрация кислорода 3–15 %) и капнофилы (оптимальная концентрация углекислого газа 10–15 %) [29, 30]. Распространенность инфекции зависит от географического района, возраста, этнической принадлежности и социально-экономи-

ческого статуса. *H. pylori* обладает микробиологическими характеристиками, которые позволяют ей выживать в крайне неблагоприятных условиях, таких как кислая среда желудка [29–31]. Она обитает в глубине желудочных ямок и на поверхности эпителиальных клеток, в основном под защитным слоем слизи, выстилающей слизистую оболочку желудка. *H. pylori* также обнаруживается в клетках слизистой оболочки желудка. Сохранную слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки *H. pylori* не колонизирует. При частом закислении луковицы двенадцатиперстной кишки там возникают участки желудочной дисплазии, где может существовать *H. pylori*. Передача инфекции происходит в основном орально-фекальным путем, в частности через загрязненную воду и продукты питания. Возможна также орально-оральная передача, о чем свидетельствует выделение бактерии в слюне и зубном налете.

Слизистая оболочка желудка имеет барьер, который защищает эпителий от агрессивной среды и химуса внутри желудка. Он состоит из гликопротеинов, толщина которых составляет 190–300 мкм, покрывающих слой гидрокарбонатов, непосредственно прилегающий к эпителию слизистой оболочки, и называется слизисто-бикарбонатный барьер [30]. Более того, в слизи находится комплекс антимикробных факторов, включающий лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулин А и другие, препятствующие диффузии различных веществ и инфекционных агентов [30]. Но *H. pylori* удается создавать свои колонии в желудке благодаря наличию факторов патогенности.

К главному фактору патогенности бактерии относится подвижность, которая осуществляется за счет наличия жгутиков [29–31]. Жгутики представляют собой комплекс белков – флагеллинов. Они производят различные движения – плавающие, скользящие, ползающие. Это позволяет бактерии передвигаться в слизи, выстилающей желудок и проникать в межклеточные пространства [29, 30]. Движению также способствует спиралевидная форма *H. pylori*, которая обуславливает винтообразное движение [29–31].

Важнейшим фактором патогенности является адгезия *H. pylori* к эпителиальным клеткам желудка, облегчающая доступ бактерии к питательным веществам [29, 31]. S. J. Hessey с соавт. (1990 г.) изучали данное свойство бактерии при микроскопии окрашенных биоптатов слизистой желудка. Ими было установлено, что на момент фиксации не менее чем 20 % бактерий были прикреплены к эпителию [30]. Этому способствует липосахарид бактерий и специализированные адгезины OMP (outer membrane proteins, белки поверхностной мембраны) [29, 31]. OMP кодируется 32 гена в геноме *H. pylori* [29, 31]. К тому же бактерия способна образовывать биопленку, секретируя компоненты гликокаликса, что способствует выживанию в неблагоприятных условиях [29, 30]. Образованию биопленки способствуют различные факторы: благоприятная температура, показатель кислотности, микроаэрофильные условия, субингибирующие концентрации антибиотиков [29]. В исследе-

дованиях Y. Niv и соавт. выявлено умение микроорганизмов ингибировать экспрессию муцина, что влияет на консистенцию слизи желудка [20, 21]

Колоссальное значение имеет способность *H. pylori* образовывать уреазу. Она снижает кислотность окружающей среды путем нейтрализации соляной кислоты в желудке, разлагая мочевины на углекислый газ и аммиак, и образует аммиачное «облако» вокруг колонии бактерии, что обеспечивает поддержание комфортного уровня кислотности (6,0–7,0) [20, 29–31]. Она представляет собой Ni^{2+} -содержащий фермент, является маркером инфекции *H. pylori* и фактором защиты микроорганизма. Уреазы снижает кислотность окружающей среды путем нейтрализации соляной кислоты в желудке, разлагая мочевины на углекислый газ и аммиак, и образует аммиачное «облако» вокруг колонии бактерии, что обеспечивает поддержание комфортного уровня кислотности (6,0–7,0) [20, 29–31]. Увеличение кислотности способствует снижению вязкости желудочного муцина, что облегчает подвижность *H. pylori* [30, 31]. А ионы аммония могут разрушать межклеточные контакты и повреждать клетки эпителия [29, 30]. Также уреазы является сильным антигеном и может связываться с потенциально опасными для *H. pylori* антителами, образуя комплекс антиген-антитело и удаляя его с поверхности бактериальной клетки, предотвращая ее лизис [20, 29].

Бактерии *H. pylori* обладают большим разнообразием и генетической гетерогенностью. Данная неоднородность микроорганизмов возникает не только по географическому и популяционному принципу, но и внутри одного организма. Это обосновано накоплением спонтанных точечных мутаций в генах *H. pylori*, отвечающих за адаптацию бактерии к организму человека, что способствует хроническому течению инфекции. Согласно данным исследования Garcia-Vallve S. и соавт. генетическое многообразие возникает благодаря генетическим рекомбинациям, и именно им принадлежит основная роль [29]. Наряду с этим португальские исследователи Figueiredo C. и соавт. доказали связь между уровнем инфицированности популяции и частотой гетерогенности генотипов: чем выше уровень инфицированности, тем выше процент смешанных генотипов [29].

Весь спектр данных факторов патогенности позволяет *H. pylori* проникнуть, удержаться, существовать и размножаться на поверхности и в глубине слизистой оболочки желудка. Также доказано, что наличие бактерии и продуктов ее жизнедеятельности в желудке приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки, и это является еще одним важным звеном в патогенезе инфекции [32, 33]. Возникновение этого процесса обусловлено тем, что микроорганизм нарушает плотные контакты (Т) между эпителиоцитами желудка за счет действия *CagA*-токсина и способствует перемещению высоко- и низкомолекулярных веществ по обе стороны эпителия [33]. Перемещение веществ на поверхность слизистой оболочки приводит к потере жидкости или развитию отека, а проникновение высокомолекулярных веществ внутрь, включая антигены и токсины *H. pylori*, вызывает

активацию иммунной системы, выделение медиаторов воспаления и цитокинов. В свою очередь медиаторы воспаления дополнительно увеличивают проницаемость и формируется порочный круг [33]. Данный механизм является одной из причин формирования хронического воспаления и рассматривается исследователями как возможная мишень воздействия при лечении инфекции *H. pylori*.

Впервые в 1994 г. появились рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, составленные американской ассоциацией гастроэнтерологов. Следуя их примеру, в 1996 г. были составлены первые европейские рекомендации по диагностике и терапии гастродуоденальных заболеваний больных, инфицированных данной бактерией. В рекомендациях была описана тактика ведения пациентов, показания для проведения эрадикационного лечения, а также схемы эрадикации, состоящие из трех или четырех препаратов. Для обсуждения этих вопросов экспертный совет собирался в г. Маастрихте (Нидерланды), что в дальнейшем дало название разработанным рекомендациям. Российская гастроэнтерологическая ассоциация выпустила свои материалы относительно заболеваний, связанных с *H. pylori*, только 1997 г.

Спустя четыре года возникла необходимость в пересмотре рекомендаций. В результате чего в 2000 г. выходят вторые Маастрихтские рекомендации, в которых были откорректированы показания и схемы эрадикационной терапии. Была описана стратегия эрадикации *H. pylori*: лечение рассматривалось как единое целое, состоящее из двух линий терапии. В качестве первой линии была предложена трехкомпонентная схема, при неэффективности которой назначается квадротерапия. Оптимальными сроками контроля эрадикации являлись 4–6-я неделя после окончания терапии.

В дальнейшем продолжались активные работы по детальному изучению *H. pylori*, ее свойств, факторов патогенности и гетерогенности, чувствительности бактерии к антимикробным препаратам. В 2003 г. К. И. Пюрвеева с соавт. обнаружили зависимость между генотипами *H. pylori* и наличием генов резистентности к кларитромицину при изучении неудачных случаев эрадикации [29]. В 2006 г. V. Francesco с соавт. была установлена взаимосвязь между резистентностью к кларитромицину и *cagA* и *vacA* статусом *H. pylori* методом ПЦР [29]. В 2007 г. в ОАЭ группа исследователей под руководством S. Mubarak выявили, что мутации A(2142/43)G гена резистентности к кларитромицину строго ассоциированы с генами патогенности *cagA* и *vacA* [29]. Данные исследования позволяют выделить группы больных с определенными генотипами *H. pylori*, которые будут подвержены высокому риску неэффективности эрадикационной терапии стандартными схемами лечения, и разработать мероприятия, направленные на предотвращение этого.

Так как происходило накопление новых знаний о свойствах микроорганизма, расширение спектра заболеваний, патогенетическая роль которых отводится *H. pylori*, появление данных об эффективности методов эрадикации, роста резистентности бактерии к стандартным схемам лечения, представленных в Маастрихт-2, были разработаны

новые рекомендации Маастрихт-3 (2005 г.) и Маастрихт-4 (2010 г.) [34].

В последнее десятилетие резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам увеличивается во всех странах мира [35]. Данные анализа, проводимого в мировой популяции с 2006 по 2009 г., позволили установить следующие показатели устойчивости микроорганизма: к кларитромицину – 17,2 %, метронидазолу – 26,7 %, амоксицилину – 11,2 %, тетрациклину – 5,9 %, левофлоксацину – 16,2 %, рифабутину – 1,4 %, полирезистентность – 9,6 % [35]. В 2008–2009 гг. было проведено крупное многоцентровое исследование в Европе, результаты которого показали высокую резистентность бактерии к метронидазолу – 34,9 %, ниже к кларитромицину – 17,5 % и левофлоксацину – 14,1 %, а устойчивость к амоксицилину и тетрациклину около 1 % [36]. Группа исследователей под руководством F. Megraud провела анализ 20 исследований в Европе, изучавших эффективность стандартной трехкомпонентной терапии, применяемой в 1-й линии, при лечении 2751 больного. При чувствительности штамма *H. pylori* к кларитромицину частота эффективной эрадикации составляла 88 %, а при устойчивости – только 18 % [36]. Всемирная организация здравоохранения внесла кларитромицинрезистентную *H. pylori* в класс бактерий, который представляет наибольшую опасность для здоровья человека [33]. В настоящее время более актуальной проблемой является полирезистентность штаммов *H. pylori*. Широкое распространение данных штаммов бактерий будет являться причиной неэффективности эрадикационной терапии, что также требует разработки новых схем лечения *H. pylori* [36].

Осенью 2016 г. был опубликован новый Маастрихтский консенсус – пятый (Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report) [37, 38]. Он состоит из пяти частей, каждая из которых рассматривает отдельную тему, связанную с *H. pylori*: показания/ассоциации, диагностика, лечение, профилактика, взаимосвязь с желудочной микрофлорой. По данным консенсуса гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, является инфекционным заболеванием вне зависимости от симптомов и осложнений. Для выявления микроорганизма предпочтительными остаются неинвазивные методы диагностики. Акцент поставлен на лечении штаммов бактерий, резистентных к кларитромицину, оптимальной длительности эрадикационной терапии. [35, 37, 38].

В 2016 г. были опубликованы данные метаанализа, проведенного L.V. McFarland с соавт. по результатам 19 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2730 человек, в которых использовались мультиштаммовые и мультивидовые пробиотики с целью эрадикации [35, 39]. В нем доказано улучшение результатов эрадикации, снижение частоты нежелательных явлений и частоты возникновения антибиотик-ассоциированной диареи. В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых» (редакция 2018 г.) в схемы эрадикации включены пробиотики, в том числе комбинированные, содержа-

щие *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. Rhamnosus*, с целью повышения ее эффективности и снижения частоты развития нежелательных явлений, среди которых возникновение *C.difficile*-ассоциированной болезни [37].

Резюмируя, можно сделать вывод, что лечение инфекции *H. pylori* показано всем инфицированным для ликвидации воспаления слизистой оболочки желудка, предупреждения дальнейшего развития процесса до стадии эрозии, язвы, атрофии. Более актуален этот вопрос среди больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, получающих адъювантную лекарственную терапию с включением 5-фторурацила, что связано с большим риском возникновения гастроинтестинальной токсичности, лечение которой усложняется и затягивается (замедляется) у *H. pylori*-инфицированных больных. Также сложности в проведении данного лечения возникают в связи с преклонным возрастом больных, наличия у них серьезных сопутствующих заболеваний или послеоперационных осложнений.

Эффективность лечения злокачественных новообразований зависит от строгого соблюдения разработанных схем противоопухолевой терапии, а главное – сроков введения и доз цитостатиков. Развитие мукозитов у пациентов является причиной редукации доз препаратов и увеличения интервалов между курсами лечения, что снижает его эффективность.

Рассматриваемую проблему усугубляет отсутствие общепризнанных методов и рекомендаций по профилактике и лечению гастроинтестинальных мукозитов.

В рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO 2021 г.) по профилактике и лечению мукозитов желудочно-кишечного тракта не предоставлена информация по профилактике воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Но есть некоторые сведения по их лечению. К ним относятся: адекватная гидратация, прием пищи в жидком и полужидком виде (при необходимости установка желудочного зонда), антибиотикотерапия при возникновении инфекции, вызванной патогенной флорой [12].

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии 2015 г. опубликована единственная рекомендация, касающаяся мукозитов желудочно-кишечного тракта при проведении стандартной химиотерапии [40]: ранитидин или омепразол перорально рекомендуются для профилактики болей в эпигастрии после лечения стандартными дозами циклофосфамида, метотрексата и 5-фторурацила или лечения 5-фторурацилом с включением фолиевой кислоты или без нее.

В руководстве по лечению мукозитов 2019/2020 Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (MASCC) в партнерстве с Международным обществом оральной онкологии (ISOO), а также в клинических рекомендациях общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии 2021/2022 (RASSC) отсутствуют данные по профилактике и лечению гастроинтестинальных мукозитов, вызванных химиотерапией [41, 42].

Разработка методов профилактики и лечения гастроинтестинальной токсичности во время проведения химиотерапии является актуальной проблемой среди современных ученых.

D. Thorpe в 2019 г. опубликовал статью, в которой поделился выводами о влиянии секреции муцина на развитие желудочно-кишечных мукозитов. Автор полагает, что большое содержание муцина на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта предотвращает развитие воспаления и уменьшает повреждения, вызванные мукозитом. Поэтому влияние на экспрессию муцина до и во время цитотоксического лечения может стать ключевым фактором для снижения тяжести данного нежелательного явления [43].

Группа бразильских ученых под руководством A. C. Medeiros в 2018 г. поделилась своим опытом назначения симвастатина для профилактики развития желудочно-кишечных мукозитов на фоне применения химиотерапии с включением 5-фторурацила у крыс. Исследователи пришли к выводу, что применение симвастатина и фармакологической группы статинов в целом ослабляет проявления желудочно-кишечного мукозита в модели на животных [44].

Корейские исследователи во главе с L. Deng опубликовали в апреле 2022 г. результаты своей работы, в которой изучали эффективность средства китайской народной медицины Simotang, состоящее из натуральных растений, в лечении желудочно-кишечных побочных эффектов после химиотерапии [45]. Было обнаружено, что препара-

т эффективно уменьшает желудочно-кишечный мукозит после цитотоксического лечения путем снижения воспаления и уплотнения эпителиальных клеток кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак представляет собой серьезную проблему общественного здоровья. Сложности в проведении противоопухолевого лечения возникают ввиду отсутствия общепринятых методов по профилактике мукозитов со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки при применении 5-фторурацила, являющегося неотъемлемой составной частью любой схемы терапии, применяемой при новообразованиях ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Значение данной темы возрастает в связи с широкой распространенностью *H. pylori*, отсутствием высокоэффективных режимов ее эрадикации, а также большой резистентности к стандартным методам лечения. Следовательно, проблема является актуальной в современной медицине и требует изучения и разработки методов профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих лекарственное лечение с включением 5-фторурацила, что позволит улучшить отсроченные результаты противоопухолевого лечения посредством его полного и своевременного проведения, а также сохранить высокое качество жизни больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Blondy S., David V., Verdier M. et al. Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes. *Cancer Sci.* 2020;111(9):3142–3154. <https://doi.org/10.1111/cas.14532>.
2. Xie P., Mo J., Liu J. et al. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: review and update. *Cell Oncol.* 2020;43(6):989–1001. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00529-1>.
3. Zheng Y., Wang Z.Z. Interpretation of global colorectal cancer statistics. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2021;42(1):149–152. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20200401-00495>.
4. Демидов Д.А. Колоректальный рак и рак прямой кишки: учебное пособие. Екатеринбург: Издательство УГМУ, 2016. 7 с.
5. Федянин М.Ю. с соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):330–372.
6. Grothey A., Venook A.P. Optimizing adjuvant therapy for localized colon cancer and treatment selection in advanced colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5S):611–615. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0038>.
7. Сафаев Р.Д., Бабский В.И., Сукирко В.А., Хилько В.С. Роль фторпиримидиновых препаратов в онкологической практике. Аналитический обзор. *Oncology. Ru.* 2007;4(1):2–11.
8. Jordan V.C. A retrospective: on clinical studies with 5-fluorouracil. *Cancer Research.* 2016;76(4):767–768. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0150>.
9. Gmeiner W.H. Chemistry of fluorinated pyrimidines in the era of personalized medicine. *Molecules.* 2020;25(15):3438. <https://doi.org/10.3390/molecules25153438>.
10. Bukkitgar S.D., Shetti N.P. Electrochemical behavior of anticancer drug 5-fluorouracil at carbon paste electrode and its analytical application. *Journal of Analytical Science and Technology.* 2016;7(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s40543-015-0080-3>.
11. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Химиотерапия больных распространенным раком толстой кишки. Современная онкология. 2010;12(2):18–24.
12. Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю. с соавт. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-2):224–232.
13. Karthikeyan K., Babu C.M., Shaji S. et al. Case report on 5-fluorouracil induced cerebrovascular accident. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(4):1016–1019. <https://doi.org/10.1177/1078155220954900>.
14. Savassi B., Cordeiro B.F., Silva S.H. et al. Lyophilized Symbiotic Mitigates Mucositis Induced by 5-Fluorouracil. *Front Pharmacol.* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.755871>.
15. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями. Онкогематология. 2020;15(3):107–127.
16. Саржевский В.О., Смирнова Е.Г. Особенности патогенеза, клинические проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2012;7(3):123–128.

17. Костюкевич О.И., Карнута Г.Г. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике. Российский медицинский журнал. 2016;24(17):1153–1157.
18. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебное пособие. М.: Издательство МЕДпресс-информ, 2018. 556 с.
19. Борозан Т., Алуки Н. Аспекты влияния *Helicobacter pylori* на организм человека. Materialele conferinței științifice a studenților. 2019;16–20. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/86032.
20. Выдрина Т.Н. Роль *Helicobacter pylori* в этиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2017;2:15–17.
21. Niv Y. *Helicobacter pylori* and gastric mucin expression: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21(31):9430. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v21.i31.9430>.
22. Chang W.L., Yeh Y.C., Sheu B.S. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. Journal of biomedical science. 2018;25(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0466-9>.
23. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. World J Gastroenterol. 2019;25(33):4870. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v25.i33.4870>.
24. Голубкина Е.В., Камнева Н.В., Умерова А.Р. Роль *cagA* гена в диагностике ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Астраханский медицинский журнал. 2017;12(2):8–14.
25. Успенский Ю.П., Барышников Н.В., Фоминых Ю.А. с соавт. Проблемы оптимизации лечения инфекции *Helicobacter pylori*. I Международный конгресс кардиологов и терапевтов: сб. науч. тр., Минск, 12–13 мая 2016 г.; под ред. Н. П. Митьковской. Минск: Капитал Принт, 2016. С. 290–302.
26. Габибов Р.С., Дадамов Р.А., Ахмедов Т.С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Доказательная гастроэнтерология. 2017;6(4):20–24.
27. Голубкина Е.В., Левитан Б.Н., Умерова А.Р., Камнева Н.В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза. Астраханский медицинский журнал. 2018;13(2):6–16. <https://doi.org/10.17021/2018.13.2.6.16>.
28. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. Терапевтический архив. 2020;92(11):24–30.
29. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(1):14–23.
30. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации. Инфекция и иммунитет. 2018;8(3):273–283.
31. Исаева Г.Ш., Исаева Р.А. Геном *Helicobacter pylori* и патогенность. Бактериология. 2021;6(1):37–47. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2021-1-37-47>.
32. Ji R., Wang P., Kou G.-J. et al. Impaired gastric mucosal integrity identified by confocal endomicroscopy in *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil. 2020;32(1):e13719. <https://doi.org/10.1111/nmo.13719>.
33. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. с соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):121–129.
34. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии. Практическая медицина. 2012;3(58):7–10.
35. Ивашкин В.Т., Алексеева О.П., Барановский А.Ю. с соавт. Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(3):33–38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38>.
36. Неумоина М.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В. с соавт. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирования инфекции. Анализ риска здоровью. 2020;2:175–184.
37. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
38. Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Маастрихтский консенсус – 5: аналитический обзор положений. Гастроэнтерология. 2017;51(1):36–45.
39. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. United European gastroenterol J. 2016;4(4):546–561. <https://doi.org/10.1177%2F2050640615617358>.
40. Peterson D.E., Boers-Doets C.B., Bensadoun R.J. et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:v139–v151. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>.
41. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. с соавт. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. М.: АБВ-пресс; 2021. 239 с.
42. Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020;126(19):4423–4431. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>.
43. Thorpe D. The role of mucins in mucositis. Curr Opin Support Palliat Care. 2019;13(2):114–118. <https://doi.org/10.1097/spc.0000000000000423>.
44. Medeiros A.C., Azevedo I.M., Lima M.L. et al. Effects of simvastatin on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats. Rev Col Bras Cir. 2018;45(5):e1968. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181968>.
45. Deng L., Zhou X., Lan Zh. et al. Simotang Alleviates the Gastrointestinal Side Effects of Chemotherapy by Altering Gut Microbiota. J Microbiol Biotechnol. 2022;32(4):405–418. <https://doi.org/10.4014/jmb.2110.10018>.
46. Поваляев А.В. Лечебно-диагностический алгоритм при эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечениях у больных групп риска: дис. ... докт. мед. наук. 2020. 215 с.

Сведения об авторах

Сведения об авторах:

Ярославна Александровна Якименко – аспирант;	Yaroslavna A. Yakimenko – Post-graduate student;
Владимир Владимирович Кутуков – доктор медицинских наук, профессор;	Vladimir V. Kutukov – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Виталина Викторовна Антонян – доктор медицинских наук, доцент;	Vitalina V. Antonyan – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
Светлана Павловна Гаврилова – заведующая химиотерапевтическим отделением;	Svetlana P. Gavrilova – Head of the Chemotherapy Department;
Эльвира Равильевна Гасанова – заместитель главного врача по медицинской части;	Elvira R. Gasanova – Deputy Chief Physician for Medical Affairs;
Дмитрий Николаевич Богомолов – заведующий эндоскопическим отделением;	Dmitriy N. Bogomolov – Head of the Endoscopic Department;
Марат Алилович Газиев – заведующий торакальным отделением.	Marat A. Gaziev – Head of the thoracic department.

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 17.08.2022; одобрена после рецензирования 23.08.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 17.08.2022; approved after reviewing 23.08.2022; accepted for publication 08.11.2022

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 128-135.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 6. P. 128-135.

Обзор литературы
УДК 616-005.4:616.3
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-128-135.

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ: ОБЗОР ТЕКУЩИХ ПРОБЛЕМ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРМИНОЛОГИИ

Полина Александровна Палабугина¹, Артем Анатольевич Попов²,
Надежда Владимировна Изможерова³

¹⁻³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ palabugina94@yandex.ru

² art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

³ nadezhda_izm@mail.ru

Аннотация

Введение. Хроническая ишемия органов пищеварения (ХИОП) представляет собой группу чрезвычайно опасных заболеваний, считающихся редкими, клинически проявляющихся персистирующим абдоминальным болевым синдромом, нарушением стула, снижением массы тела. ХИОП может развиваться вследствие как непосредственного поражения непарных ветвей брюшной аорты, так и сдавливания последних извне под действием экстравазальных факторов. Клинические проявления ХИОП имеют до 80 % пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Цель работы** – определение этиологической структуры, факторов риска, принципов классификации и диагностики хронической ишемии органов пищеварения. **Материалы и методы.** В настоящий обзор включено 47 работ, посвященных методикам, техникам и исходам лечебных вмешательств, отобранных из 835 публикаций, найденных по ключевым словам в базах данных PubMed, Google Scholar, elibrary.ru с глубиной поиска с 1990 по 2021 год. **Результаты и обсуждение.** Отсутствует общепринятая терминология и классификация ХИОП. Более чем в 90 % случаев ХИОП обусловлена атеросклеротическим поражением сосудов. К популяции высокого риска относятся женщины старше 60 лет. Классическая триада симптомов ХИОП включает связанную с приемом пищи боль в животе, снижение массы тела, шум при аускультации брюшной аорты, однако ввиду неспецифичности предъявляемых жалоб диагностика затруднена. Наличие клинического подозрения на ХИОП и повторный анализ данных повышает информативность методов лучевой диагностики. **Заключение.** Диагностика хронической ишемии органов пищеварения является междисциплинарной проблемой, требует взаимодействия врачей различных специальностей: терапевта или врача общей практики, абдоминального и сосудистого хирурга, гастроэнтеролога, рентгенолога, эндоскописта. Наличие клинического подозрения на ХИОП повышает информативность, своевременность и адекватность интерпретации результатов высокотехнологичных методов лучевой диагностики.

Ключевые слова: хроническая ишемия органов пищеварения, абдоминальная боль, ультразвуковая доплерография, КТ-ангиография, МР-ангиография

Для цитирования: Палабугина П.А., Попов А.А., Изможерова Н.В. Хроническая ишемия органов пищеварения: обзор текущих проблем диагностики и терминологии. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 128-135. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-128-135>.

@ Палабугина П.А., Попов А.А., Изможерова Н.В.

@ Palabugina P.A., Popov A.A., Izmozherova N.V.

CHRONIC MESENTERIC ISCHEMIA: A REVIEW OF CURRENT DIAGNOSTIC AND TERMINOLOGY ISSUESPolina A. Palabugina¹, Artem A. Popov², Nadezhda V. Izmozherova³¹⁻³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ palabugina94@yandex.ru² art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>³ nadezhda_izm@mail.ru**Abstract**

Introduction. Chronic mesenteric ischemia (CMI) is a group of extremely dangerous diseases, considered to be rare, clinically manifested by persistent abdominal pain syndrome, stool disorders, weight loss. CMI can develop both as a result of direct lesion of the unpaired branches of the abdominal aorta and as a result of compression from outside under the influence of extravascular factors. Up to 80 % of patients with diagnosed cardiovascular diseases have clinical manifestations of CMI. **The aim of the work** was to determine the etiological structure, risk factors, principles of classification and diagnosis of chronic ischemia of the digestive organs. **Materials and Methods** This review includes 47 papers on techniques, techniques, and outcomes of treatment interventions, selected from 835 publications found by keyword in PubMed, Google Scholar, and elibrary.ru databases with a search depth from 1990 to 2021. **Results and Discussion** There is no generally accepted terminology and classification of CMI. More than 90 % of CMI cases are related to atherosclerotic vascular lesion. The high-risk population includes women over 60 years of age. The classic triad of CMI symptoms includes food-related abdominal pain, weight loss, abdominal aortic auscultation murmur, but due to the nonspecific nature of the complaints, diagnosis is difficult. Clinical suspicion of CMI and re-analysis of the data increase the informative value of radiological diagnostic methods. **Conclusion** Diagnosis of chronic mesenteric ischemia is an interdisciplinary problem, requires interaction of physicians of different specialties: general practitioner or general practitioner, abdominal and vascular surgeon, gastroenterologist, radiologist, endoscopist. The presence of clinical suspicion of CMI increases the informativeness, timeliness and adequacy interpretation of the results of high-tech methods of radiological diagnostics.

Keywords: chronic mesenteric ischemia, abdominal pain, ultrasound dopplerography, CT angiography. MR angiography

For citation:

Palabugina P.A., Popov A.A., Izmozherova N.V. Chronic mesenteric ischemia: A review of current diagnostic and terminology issues. Ural medical journal. 2022;21(6): 128-135. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-128-135>.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин преждевременной смерти жителей планеты [1]. До 80 % пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ), церебральным атеросклерозом (ЦА) имеют разной степени выраженности клинические проявления хронической ишемии органов пищеварения (ХИОП), представляющей собой группу чрезвычайно опасных заболеваний, считающихся редкими, обусловленных поражением одной или нескольких непарных ветвей брюшной аорты [2, 3, 4].

Цель работы – определение этиологической структуры, факторов риска, принципов классификации и диагностики хронической ишемии органов пищеварения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ. Поиск публикаций по ключевым словам проводился в базах данных PubMed, Google Scholar,

elibrary.ru за период с 1990 по 2021 г. Критерии включения: полнотекстовые одномоментные, ретроспективные, проспективные, аналитические, описательные исследования, клинические рекомендации, а также диссертационные работы, систематические обзоры и метаанализы, позволяющие оценить качество планирования и проведения исследований и релевантность материалов поставленным задачам. Также в обзор литературы были включены монографии и руководства, предоставляющие информацию о принципах ведения обсуждаемого контингента в реальной клинической практике без ограничений по языку. Критерии исключения: работы, текст которых был недоступен в полном объеме, отчеты о клинических случаях и письма в редакцию журналов.

Всего по ключевым словам в различных комбинациях было найдено 835 ссылок. После исключения работ, не соответствовавших критериям включения, посвященных методикам и техникам лечебных вмешательств и исходов последних, отбор публикаций для включения в обзор осуществляли при условии согласия всех соавторов насто-

ящего обзора. В итоге в настоящий обзор включены 47 публикаций. Необходимо отметить, что на официальном сайте, содержащем нормативные и методические документы, утвержденные (согласованные) Министерством здравоохранения Российской Федерации (клинические рекомендации, стандарты и порядки оказания медицинской помощи, санитарные правила, критерии оценки качества оказания медицинской помощи, федеральные законы и методические рекомендации), ХИОП упоминается лишь в перечне состояний, требующих дифференциального диагноза при остром панкреатите и ряде других заболеваний, проявляющихся абдоминальной болью [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность

Кровоснабжение органов пищеварения осуществляется тремя непарными висцеральными ветвями брюшной части аорты: чревным стволом (ЧС), верхней брыжеечной артерией (ВБА) и нижней брыжеечной артерией (НБА). Атеросклероз данных артерий по частоте распространения занимает пятое место после атеросклероза коронарных артерий, аорты, брахиоцефальных и почечных артерий [6, 7]. ХИОП рассматривается как редко встречающаяся и трудно диагностируемая патология, однако в общей популяции пациентов атеросклеротическое поражение ЧС встречается в 25–45 % случаев, ВБА – в 30–80 %, НБА – в 23 % случаев [7], а частота ХИОП в целом соотносима с частотой встречаемости болезни Крона [8]. Поражение ветвей брюшной аорты может протекать бессимптомно, что встречается при однососудистом поражении и развитой сети коллатералей [9]. При исследовании среди лиц моложе 65 лет бессимптомный стеноз ЧС и/или ВБА диагностировали в 3 % случаев, у пациентов старше 65 лет – в 18 % [9]. По данным Wilson D.B. et al., до 17,5 % людей старше 65 лет страдают ХИОП [10]. Ишемия кишечника встречается примерно в 0,1 % случаев обращений в стационары и в 1,0 % случаев среди обратившихся с клиникой «острого живота» [11]. В половине случаев диагноз ХИОП ставится при развитии острого нарушения мезентериального кровообращения [12]. Без лечения течение ХИОП ухудшается, что в конечном итоге приводит к смерти пациентов. 5-летняя смертность у бессимптомных пациентов с ХИОП достигает 40 %; а при поражении трех основных висцеральных артерий – до 86 % [13, 14].

Терминология

Данная группа заболеваний известна в литературе под более чем 10 названиями: *angina abdominalis* (брюшная жаба), субдиафрагмальная стенокардия, *intestinal angina* (кишечная жаба), абдоминальный ишемический синдром, хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, хроническая ишемия кишечника, синдром хронической абдоминальной ишемии, висцерально-и-

шемический синдром [2, 15, 16, 17, 18]. Впервые патологию висцеральных ветвей брюшной аорты описал F. Tiedemann в 1843 г., выявив поражение артерий при аутопсии, а в 1901 г. J. Schnitzler описал клинические проявления ХИОП в виде боли в животе, метеоризма, похудания, назвав их «перемежающейся анемической дисперистальтикой» [19]. Первые сообщения на русском языке посвященные «брюшной жабе» как отдельной нозологической форме, принадлежат Ф. К. Гейслеру (1910) и М. Я. Брейтману (1913) [20]. В МКБ-10 ХИОП можно зашифровать следующими кодами: I70.0 – атеросклероз брюшной аорты, I74.0 – эмболия и тромбоз брюшной аорты, I77.4 – синдром компрессии чревного ствола брюшной аорты, K55 – сосудистые болезни кишечника [21]. Таким образом, в МКБ-10 отсутствует общепринятая рубрика для кодирования ХИОП, что существенно затрудняет анализ данных эпидемиологических и клинических исследований.

Этиология

Традиционно среди причин развития ХИОП выделяют две группы [2, 4, 9, 22, 23]. К первой относятся заболевания артерий (атеросклероз, аномалии развития сосудов, артериит Такаясу и др.). Вторую группу составляют экстравазальные причины (сдавление сосудов ножками диафрагмы, периартериальными фиброзными тканями, опухолями и др.) [19]. Внутрисосудистые поражения встречаются чаще (62–90 %), чем внесосудистые (10–38 %) [20, 22]. Аналогично механизму при стенокардии напряжения при поражении мезентериальных сосудов происходит нарушение притока оксигенированной крови к органам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [14]. Сужение одного сосуда более чем на 70 % запускает процесс коллатерального кровообращения, в связи с чем у многих пациентов с мезентериальным стенозом отсутствуют клинические проявления [24]. Увеличение числа перенесших реваскуляризацию может свидетельствовать о росте атеросклеротического поражения сосудов, и с учетом старения населения и высокой частотой ССЗ в последующие годы предполагается рост числа пациентов с ХИОП [20, 25].

Изолированное поражение ЧС наиболее часто встречается при синдроме срединной дугообразной связки [2, 25]. Синдром компрессии ЧС выявляется у 0,4–1 % людей в популяции, чаще у лиц молодого возраста [26]. По данным других авторов, до 7,3 % бессимптомных пациентов имеют компрессию ЧС срединной дугообразной связкой [18, 27]

Группы риска

ХИОП распространена среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями ввиду того, что более чем в 90 % случаев она обусловлена атеросклеротическим поражением сосудов [2, 9, 11]. Женщины страдают ХИОП в 3–4 раза чаще мужчин, при этом к популяции высокого риска относятся женщины старше 60 лет [28]. У пациентов молодого возраста

симптомы ХИОП могут быть обусловлены наличием системного васкулита, дисплазии соединительной ткани [10]. Частота острой окклюзии ВБА возрастает экспоненциально с возрастом, равномерно распределяясь среди мужчин и женщин, при этом доля пациентов, имевших клинические симптомы ХИОП до начала острой тромботической окклюзии достигала 73 % [22].

Факторы риска и патогенетические варианты

Вышеуказанные причины приводят к развитию так называемой окклюзионной ХИОП [2, 7, 8].

В то же время у 13–16 % всех пациентов с ХИОП диагностируется хроническая неокклюзионная мезентериальная ишемия (ХНИИ), характеризующаяся симптомами ХИОП при отсутствии значимого стеноза сосудов [8, 22]. Патогизиологические механизмы развития неокклюзионной ХИОП изучены недостаточно, среди наиболее обсуждаемых выделяют хроническую сердечную недостаточность, окклюзию более мелких артерий из-за спазма или микроэмболий, вегетативную дисфункцию, повреждения спинного мозга и др. [9, 26, 27]. Вместе с тем именно ХНИИ в наибольшей степени может обуславливать госпитальную смертность больных ХИОП [22, 27].

К факторам риска развития ХИОП относят курение, дислипидемию, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета [9, 19, 21, 22].

Наиболее часто описываются различные варианты ишемической гастродуоденопатии, составляющие 46,2 % случаев ХИОП, а также ишемические панкреатопатии – 33,9 % [23, 28]. Изолированное поражение поджелудочной железы встречается редко и обычно сочетается с проявлениями поражения других органов [20]. У 86,2 % пациентов отмечается сочетанное поражение органов пищеварения [8]. Основным гистологическим признаком ишемической гастропатии является прогрессирующая атрофия слизистой оболочки, преимущественно в антральном отделе, что обусловлено особенностями кровоснабжения [12]. При пункционной биопсии печени у больных ХИОП наиболее часто определяется жировая трансформация печени, перигепатоцеллюлярный, перипортальный и центральный фиброз, баллонная дистрофия гепатоцитов, умеренно выраженный гепатит. Для ишемической энтеропатии характерны атрофия ворсин и крипт, уменьшение количества крипт, бокаловидных клеток [19]. Морфологическими признаками ишемической колопатии являются частая локализация в селезеночном изгибе, поверхностный некроз слизистой с сохранением эпителия крипт на большом протяжении, наличие тромбов или сгустков фибрина в мелких артериях, макрофаги, нагруженные гемосидерином, замещение собственной мышечной пластинки соединительной тканью [12].

Клинические проявления

Клиническая картина нарушений мезентериального кровообращения может проявляться в

виде острой и хронической форм [2]. Острая мезентериальная ишемия ведет к инфаркту кишечника и обычно диагностируется правильно [23]. В отличие от клинических проявлений острой мезентериальной ишемии картина ХИОП менее ясна, так как имеет множество клинических «масок»: ее проявления свойственны различным заболеваниям органов ЖКТ и не являются специфичными [2, 3, 7, 18, 28]. В литературе выделяют классическую триаду симптомов: боль в животе после приема пищи, связанную с усилением мезентериального кровотока, похудание, шум при аускультации брюшной аорты, однако данные симптомы встречаются только в 16–22 % случаев [9, 16, 19, 26, 29]. Основным симптомом считается персистирующий абдоминальный болевой синдром [9, 29]. Боль в животе обычно развивается через 20–30 мин после приема пищи и длится 1–2 ч [2, 10]. Со временем связь боли с приемом пищи может способствовать развитию у пациентов ситофобии [2, 28–31]. Болевой синдром уменьшается при ограничении объема принимаемой пищи, а рестрикция рациона, вероятно, является более значимой причиной истощения пациентов, нежели нарушение абсорбции нутриентов [2]. Также среди симптомов выделяют неустойчивость стула (описывают как диарею, так и склонность к запорам), возможны тошнота, рвота, метеоризм [9, 29, 31]. Описано ухудшение течения ХНИИ у пожилых, спровоцированное даже непродолжительной дегидратацией вследствие недостаточного потребления жидкости [32]. В настоящее время случаи ХИОП все чаще регистрируются у пациентов с избыточным весом или ожирением, тогда как ранее большинство описанных пациентов имели дефицит массы тела [33].

Причины поздней диагностики

Медленное течение заболевания, отсутствие специфичных симптомов, развитая сеть сосудистых коллатералей затрудняет диагностику, особенно на ранних стадиях [24]. Способствует поздней диагностике и недостаточная настороженность врачей в отношении ХИОП [23, 33]. В ретроспективном исследовании, включившем 244 пациента с верифицированной ХИОП, наличие артериальной гипертензии, ИБС, перенесенных ишемических инсультов и прием низких доз аспирина ассоциировалось с более тяжелым и прогностически неблагоприятным течением ХИОП при значительно менее выраженных симптомах [34]. При обследовании выявленные симптомы часто рассматривались в рамках хронических воспалительных процессов, и соответствующая диагнозам терапия не оказывала должного эффекта [6, 30, 31]. Поэтому в случаях неэффективности терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта необходим целенаправленный диагностический поиск ХИОП [31].

Современные подходы, алгоритмы и методы диагностики

Основная роль в верификации диагноза ХИОП,

согласно рекомендациям, отводится методом, непосредственно выявляющим поражение висцеральных артерий: ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) натощак и после стандартной пищевой нагрузки и ангиографии [35–37]. УЗДГ используется в качестве первого метода визуализации и позволяет получить информацию об анатомии и функциональном состоянии артерий и достоверно определить степень стеноза [36, 38]. Проведение УЗДГ при сужении просвета артерии более чем на 60 % выявляет локальное увеличение максимума линейной скорости кровотока, а при стенозе 70 % и выше происходит изменение спектра кровотока, который приобретает турбулентный характер [35]. Имеется высокая корреляция данных УЗДГ с результатами ангиографии [37, 38]. Однако ультразвуковое исследование не позволяет получать достаточной информации о состоянии НБА в связи с ее малым диаметром и о характере коллатерального кровотока [35–40]. К тому же УЗДГ является оператор-зависимым методом, полноценной оценке сосудов могут помешать установленные ранее стенты [35, 38].

В качестве методов диагностики также рекомендовано использование компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) [11, 38, 39]. При МР-ангиографии также хуже визуализируются НБА и ветви меньшего калибра, в связи с чем предпочтительно проведение КТ-ангиографии, а когда проведение КТ невозможно (при почечной недостаточности, аллергии на контрастные вещества и др.), в качестве альтернативы возможно проведение МР-ангиографии [9, 38]. Появление мультidetекторной КТ (МДКТ) в значительной мере заменило КТ-ангиографию в диагностике ХИОП, однако последняя сохраняет свою высокую диагностическую значимость с учетом совершенствования методов внутрисосудистых вмешательств [41, 42].

Вместе с тем адекватность интерпретации результатов высокотехнологичных методов лучевой диагностики, особенно в случаях развития жизнеугрожающих острых ишемических событий у пациентов с ранее диагностированной ХИОП, в большой степени определяется наличием клинически обоснованного подозрения лечащего врача [43]. Более того, особо отмечается, что у каждого третьего пациента с острой ишемией, развившейся на фоне ХИОП, может не быть КТ-специфических признаков артериальной обструкции, а коэффициент согласия к между заключениями даже опытных специалистов может быть крайне низким (например, 0,3–0,4) [44]. Таким образом, получив отрицательное заключение по КТ-ангиографии или иному методу визуализации сосудов брюшной полости, при наличии клинического подозрения на ХИОП следует в обязательном порядке получить заключение как минимум еще одного специалиста лучевой диагностики, обладающего необходимым опытом [43, 44].

Результаты лабораторных тестов в диагностике ХИОП неспецифичны [9, 12]. В общеклинических анализах возможны анемия, лейкопения, электро-

литные нарушения, гипоальбуминемия [9]. При оценке иммунного статуса пациентов с ХИОП были выявлены его изменения в зависимости от уровня поражения ЖКТ [45]. Так, у пациентов с ишемической панкреатопатией уровень CD16 лимфоцитов был ниже, чем у пациентов с энтероколопатией. В свою очередь, хроническое ишемическое поражение тонкой и толстой кишки было ассоциировано с повышенной активацией функций нейтрофилов [45]. Необходимы дальнейшие исследования для определения потенциальных чувствительных биомаркеров ХИОП [12, 46].

Критерии диагноза и классификации

Отсутствие общепринятой классификации ХИОП и четких критериев отбора пациентов для хирургического и терапевтического лечения существенно затрудняет выбор тактики ведения больных [40, 47]. В отсутствие специфичных симптомов ХИОП необходимо междисциплинарное взаимодействие специалистов различных специальностей: терапевта или врача общей практики, абдоминального и сосудистого хирурга, гастроэнтеролога, рентгенолога, эндоскописта [12, 23, 30, 38, 40]. Диагноз ставится на основании клинических проявлений, рентгенологической картины и, если возможно, функциональной оценки признаков ишемии слизистой оболочки [9].

Клинико-патогенетическая классификация ХИОП, предложенная О. Ш. Ойроткиной с соавт., включает клинические формы (чревную, брыжеечную, чревно-брыжеечную), стадии течения (компенсированную, субкомпенсированную, декомпенсированную), клинико-морфологические варианты: абдоминальная ишемическая висцералгия (стабильная, прогрессирующая) и абдоминальная ишемическая висцеропатия (гастродуоденопатия, гепатопатия, панкреатопатия, энтероколопатия), а также анатомо-морфологические признаки и осложнения [6, 7].

В 2003 г. Л. Б. Лазебником с соавт. предложена классификация ХИОП по клиническим формам: ишемическая гастродуоденопатия, ишемическая панкреатопатия, ишемическая энтероколопатия, ишемическая гепатопатия, смешанные ишемические висцеропатии [48]. Были описаны функциональные классы (ФК) ХИОП: I ФК – без выраженной клинической симптоматики, характерно отсутствие нарушения кровотока в покое и появление абдоминальной боли после нагрузочной пробы; II ФК – наличие признаков расстройства кровообращения в покое и усиление их после функциональной нагрузки, выраженная клиническая симптоматика (болевой, диспепсический синдром, похудание); III ФК – имеются выраженные циркуляторные расстройства, выявляемые в покое и сочетающиеся с постоянным болевым синдромом, органическими изменениями органов пищеварения; IV ФК – стадия деструктивных изменений органов пищеварения [23, 29, 47, 48].

Таким образом, диагноз ХИОП требует сочетания соответствующих клинических симптомов и выявления критериев значимого окклюзионного

поражения брыжеечной артерии, но часто откладывается, учитывая широкий спектр клинических проявлений желудочно-кишечных расстройств, связанных с болью в животе и потерей веса [49]. Стандартизация интерпретации данных методов визуализации, повторный анализ полученных изображений и сопоставление результатов с клиническими проявлениями направлены на повышение качества и своевременности диагноза ХИОП [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и ведение больных ХИОП являются междисциплинарной проблемой, недостаточно известной широкому кругу врачей, особенно вра-

чам первичного звена. В то же время отсутствуют утвержденные федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению обсуждаемой патологии. Для выработки диагностической гипотезы, плана ее подтверждения требуется тщательный сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, своевременное обследование сосудов с целью выявления и верификации локализации, объема, клинической значимости поражения. Наличие клинического подозрения на ХИОП повышает информативность, своевременность и адекватность интерпретации результатов высокотехнологичных методов лучевой диагностики, особенно в случаях развития острых ишемических событий у пациентов с ранее диагностированной ХИОП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Марстон А. Сосудистые заболевания кишечника: патофизиология, диагностика и лечение; пер. с англ. Б. Р. Гельфанда. М.: Медицина, 1989. 303 с.
3. Бархатов И.В. Особенности клинической картины и современные проблемы диагностики синдрома хронической абдоминальной ишемии. Казанский медицинский журнал. 2013;94(4):505–509.
4. Prakash V.S., Marin M., Faries P.L. Acute and Chronic Ischemic Disorders of the Small Bowel. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(6):27. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0694-5>.
5. https://akregisz.rosminzdrav.ru/post/dru00011-NORMATIVNIE_I_METODICHESKIE_DOKUMENTI?lang=rus.
6. Ойроткинова О.Ш., Немытин Ю.В. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь. М.: Медицина, 2001. 311 с.
7. Ойроткинова О.Ш. Диагностические критерии абдоминальной ишемической болезни и методы коррекции. Докладная гастроэнтерология. 2017; 6(1):9–20.
8. Terlouw L.G., Verbeten M., van Noord D. et al. Dutch Mesenteric Ischemia Study Group. The Incidence of Chronic Mesenteric Ischemia in the Well-Defined Region of a Dutch Mesenteric Ischemia Expert Center. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(8):e00200.
9. van Dijk L.J., van Noord D., de Vries A.C. et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(2):179–188.
10. Wilson D.B., Mostafavi K., Craven T.E. et al. Clinical course of mesenteric artery stenosis in elderly americans. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2095–100.
11. Costa A.F., Chidambaram V., Lee J.J. et al. Multidetector computed tomography of mesenteric ischaemia. *Insights Imaging*. 2014;5(6):657–66.
12. Губергриц Н.Б., Арапова Н.Г. Абдоминальный ишемический синдром. Новости медицины и фармации. 2013; 5(473):7–13.
13. Lawson R.M. Mesenteric Ischemia. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):29–39. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.10.003>.
14. Miklosh B. Diagnostic and therapeutic approaches in chronic mesenteric ischemia have improved. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(4):369–370.
15. Tabriziani H., Ahmad A., Narasimha D. et al. A Nonsurgical Approach to Mesenteric Vascular Disease. *Cardiol Rev*. 2018;26(2):99–106. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000180>.
16. Cardin F., Fratta S., Inelmen E.M. et al. Diagnosis of chronic mesenteric ischemia in older patients: a structured review. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24(6):635–639. <https://doi.org/10.3275/8697>. PMID: 23128972.
17. Sreenarasimhaiah J. Chronic mesenteric ischemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(2):283–295. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2004.11.002>. PMID: 15833694.
18. Мутаев М.М., Шеголев А.А., Папоян С.А. с соавт. Синдром хронической абдоминальной ишемии. Лечебное дело. 2020;4:4–13.
19. Мироненко Д.А. О брюшной жабе (angina abdominalis) – история изучения. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2013; 8(4):118–123.
20. Долгушина А.И., Шапошник И.И., Селянина А.А. с соавт. Хроническая мезентериальная ишемия: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(6):166–172.
21. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Атеросклероз мезентериальных артерий, 2018.
22. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg*. 2010;23(1):4–8. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2009.12.001>.
23. Сохач А.Я., Солгалова С.А., Кечеджиева С.Г. Абдоминальная ишемическая болезнь. Что нужно знать врачам первичного звена здравоохранения? *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2017; 5(14):46–54.
24. van Petersen A.S., Kolkman J.J., Meerwaldt R., Huisman A.B., van der Palen J., Zeebregts C.J., Geelkerken R.H. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow. *J Vasc Surg*. 2014;60(1):111–9, 119.e1–2.
25. van Dijk L.J., van Noord D., Geelkerken R.H. et al. Dutch Mesenteric Ischemia Study group. Validation of a score chart to predict the risk of chronic mesenteric ischemia and development of an updated score chart. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(9):1261–1270.
26. Хамид З.М., Василевский Д.И., Корольков А.Ю., Баландов С.Г. Синдром компрессии чревного ствола: современные представления о проблеме (обзор литературы). Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2020;27(3):23–28.

27. Katagiri H., Kawai Lefor A., Kubota T. et al. Classification of Nonocclusive Mesenteric Ischemia Based on the Trigger for the Disease. *Am Surg*. 2017;83(3):e78–80.
28. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;18(1): 59–68.
29. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Топорков А.С. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения. *Фарматека*. 2010;2:78–82.
30. Долгушина А.И., Кузнецова А.С., Селянина А.А. с соавт. Клинические критерии диагностики хронической мезентериальной ишемии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):74–80.
31. Бархатова Н.А., Бархатов И.В. Клиническое значение синдрома абдоминальной ишемии. *Пермский медицинский журнал*. 2013;30(5):34–39.
32. Katano K., Yoshimitsu Y., Haba Y., Maeda T. Mild nonocclusive mesenteric ischemia associated with syncope. *Clin J Gastroenterol*. 2021;14(3):776–781. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01379-6>.
33. Mansukhani N.A., Hekman K.E., Yoon D.Y. et al. Impact of Body Mass Index on Outcomes after Mesenteric Revascularization for Chronic Mesenteric Ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2018;48:159–165. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.09.026>.
34. Xiao W., Zhou S.Y., Wu K. et al. Low-dose aspirin and the severity of ischemic colitis: A single-center retrospective study. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(12):848–852. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19507>.
35. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al. Editor's Choice. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(3):305–368.
36. Диомидова В.Н., Валеева О.В., Воропаева Л.А. Возможности ультразвуковой доплерографии в диагностике синдрома хронической абдоминальной ишемии. *Вестник Чувашского университета*. 2011;3:334–341.
37. Белякин С.А., Иванов В.А., Дмитраченко А.А. с соавт. Эффективность лучевых исследований в диагностике хронической абдоминальной ишемии. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2011;5(2):61–67.
38. Stelzner C., Abolmaali N., Hecker U., Schellong S. Bildgebende Darstellung viszeraler Gefäße [Imaging of visceral vessels]. *Internist (Berl)*. 2017;58(8):775–786 (in German). <https://doi.org/10.1007/s00108-017-0286-0>.
39. Fitzpatrick L.A., Rivers-Bowerman M.D., Thipphavong S. et al. Pearls, Pitfalls, and Conditions that Mimic Mesenteric Ischemia at CT. *Radiographics*. 2020;40(2):545–561. <https://doi.org/10.1148/rq.2020190122>. PMID: 32125953.
40. Ben Abdallah I., Castier Y., Corcos O. Ischémie mésentérique artérielle: du diagnostic à la décision [Mesenteric arterial ischemia: from diagnosis to decision]. *Rev Prat*. 2021;71(8):853–859 (in French).
41. Schreyer A.G., Wessling J., Kinner S. et al. A Review of Scientific Topics and Literature in Abdominal Radiology in Germany – Part 1: Gastrointestinal Tract. *Fortschr Röntgenstr*. 2016;188:134–145.
42. Berritto D., Iacobellis F., Mazzei M.A., Volterrani L., Guglielmi G., Brunese L., Grassi R. MDCT in ischaemic colitis: how to define the aetiology and acute, subacute and chronic phase of damage in the emergency setting. *Br J Radiol*. 2016;89(1061):20150821. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150821>.
43. Lehtimäki T.T., Kärkkäinen J.M., Saari P. et al. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: Review of 95 consecutive patients. *Eur J Radiol*. 2015;84(12):2444–2453. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.09.006>.
44. Kärkkäinen J.M., Saari P., Kettunen H.P. et al. Interpretation of Abdominal CT Findings in Patients Who Develop Acute or Chronic Mesenteric Ischemia. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(4):791–802. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-3013-y>.
45. Долгушина А.И. Предикторная информативность показателей иммунного статуса в выявлении уровней поражения желудочно-кишечного тракта у больных с хронической ишемической болезнью органов пищеварения. *Медицинская иммунология*. 2009; 11(2–3):239–244.
46. Ойроткинова О.Ш., Белякин С.А., Мироненко Д.А. Дифференциальные подходы к диагностике хронической абдоминальной ишемии. *Архив внутренней медицины*. 2011;2:64–68.
47. Кохан Е.П., Белякин С.А., Мироненко Д.А. О классификации хронической абдоминальной ишемии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(2):10–14.
48. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М.: Анахарсис, 2003. 136 с.
49. Huber T.S., Björck M., Chandra A. et al. Chronic mesenteric ischemia: Clinical practice guidelines from the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2021;73(1S):87S–115S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.10.029>.
50. Expert Panels on Vascular Imaging and Gastrointestinal Imaging: Ginsburg M., Obara P., Lambert D.L. et al. ACR Appropriateness Criteria® Imaging of Mesenteric Ischemia. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(11S):S332–S340. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.09.018>.

Сведения об авторах

П. А. Палабугина – аспирант кафедры;
А. А. Попов – доктор медицинских наук, доцент;
Н. В. Изможерова – доктор медицинских наук, доцент.

Information about the authors

P. A. Palabugina – Postgraduate student;
A. A. Popov – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
N. V. Izmozherova – Doctor of Science (Medicine), 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 29.12.2021; одобрена после рецензирования 22.07.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 29.12.2021; approved after reviewing 22.07.2022; accepted for publication 08.11.2022.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОИДНОГО РОСТКА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

И. И. Иванова¹, И. И. Макарова², Ш. М. Ибрагимова³, К. Д. Саидалиева⁴, Ф. С. Султонова⁵

¹⁻⁵ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

¹drabador@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9274-8213>

²iim777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>

³<https://orcid.org/0000-0002-1712-091X>

⁴<https://orcid.org/0000-0003-0729-9634>

⁵<https://orcid.org/0000-0001-5560-6155>

Аннотация

Введение. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – распространенное состояние, которое оказывает влияние на работу различных компонентов организма. **Цель работы** – определение современного состояния проблемы структурно-функциональных особенностей эритроцитов у лиц с ДСТ. **Материалы и методы.** Авторами проведен поиск и анализ работ в научной электронной библиотеке E-library, Федеральной электронной медицинской библиотеке Минздрава РФ, библиографической базе данных медицинских публикаций Medline по ключевым словам: эритроциты, структура мембраны, функции эритроцитов, гемопоэз, жизненный цикл эритроцитов, формы эритроцитов, в сочетании с терминами: дисплазия соединительной ткани, соединительная ткань, методы диагностики, антиоксидантная защита, перекисное окисление липидов. Для обзора отобрано 53 источника. **Результаты и обсуждение.** Эритроциты происходят из мезенхимальной ткани и имеют свои структурно-функциональные особенности у лиц с ДСТ, а именно нарушение структуры подмембранного цитоскелета, изменение состава и расположения фосфолипидов внутри мембраны эритроцитов, приводящие к снижению пластичности оболочки клеток крови. Обнаружено появление предгемолитических и дегенеративных форм эритроцитов, что также способствует сокращению жизненного цикла эритроцитов. **Заключение.** Лица с ДСТ имеют повышенный риск развития анемии, обусловленной структурно-функциональными особенностями эритроцитов, которые могут приводить к развитию гемолиза, что необходимо учитывать при обследовании и ведении пациентов с ДСТ.

Ключевые слова: эритроциты, мембрана эритроцитов, формы эритроцитов, соединительная ткань, дисплазия соединительной ткани, патология соединительной ткани

Для цитирования: Иванова И.И., Макарова И.И., Ибрагимова Ш.М. с соавт. Структурно-функциональные особенности эритроидного ростка у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 136-143. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-136-143>.

@ Иванова И.И., Макарова И.И., Ибрагимова Ш.М., Саидалиева К.Д., Султонова Ф.С.

@ Ivanova I.I., Makarova I.I., Ibragimova Sh.M., Saidalieva K.D., Sultonova F.S.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE ERYTHROID GERM IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIAI. I. Ivanova¹, I. I. Makarova², Sh. M. Ibragimova³, K. D. Saidalieva⁴, F. S. Sultonova⁵¹⁻⁵ Tver State Medical University, Tver, Russia¹drabador@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9274-8213>²iim777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>³<https://orcid.org/0000-0002-1712-091X>⁴<https://orcid.org/0000-0003-0729-9634>⁵<https://orcid.org/0000-0001-5560-6155>**Abstract**

Introduction. Connective tissue dysplasia (CTD) is a common condition that affects the function of various components of the body. **The aim of the work** is to determine the current state of the problem of structural and functional characteristics of erythrocytes in persons with CTD. **Materials and methods** The authors conducted a search and analysis of works in the scientific electronic library E-library, the Federal Electronic Medical Library of the Ministry of Health of the Russian Federation, the bibliographic database of medical publications Medline using the keywords: erythrocytes, membrane structure, erythrocyte functions, hematopoiesis, erythrocyte life cycle, erythrocyte forms, combined with the terms: connective tissue dysplasia, connective tissue, diagnostic methods, antioxidant protection, lipid peroxidation. Fifty-three sources were selected for the review. **Results and Discussion** Erythrocytes originate from mesenchymal tissue and have their own structural and functional features in individuals with CTD, namely, a violation of the structure of the submembrane cytoskeleton, a change in the composition and location of phospholipids inside the erythrocyte membrane, leading to a decrease in the plasticity of the blood cell membrane. In addition, the appearance of prehemolytic and degenerative forms of erythrocytes has been detected, which also contributes to a reduction in the life cycle of erythrocytes and a tendency to anemia in people with CTD. **Conclusion** Individuals with CTD have an increased risk of anemia due to structural and functional features of red blood cells, which may lead to hemolysis, which should be taken into account in the examination and management of patients with CTD.

Keywords: erythrocytes, erythrocyte membrane, erythrocyte forms, connective tissue, connective tissue dysplasia, pathology of connective tissue

For citation:

Ivanova I.I., Makarova I.I., Ibragimova Sh.M. et al. Structural and functional features of the erythroid germ in patients with connective tissue dysplasia. Ural medical journal. 2022;21(6): 136-143.(In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-136-143>.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых важных и необычных тканей в организме является кровь. Клетки крови образуются в гемопоэтической ткани, которая находится у плода в печени, селезенке и в конце внутриутробного развития в костном мозге, у взрослого человека – только в плоских костях в красном костном мозге. На протяжении всей жизни в нем функционируют стволовые клетки гемопоэза, дающие начало всем росткам кроветворения.

Стволовые клетки обладают двумя свойствами, которые не встречаются у других клеток организма: они полипотентны, т. е. их дифференцировка ведет к появлению различных форм клеток крови, и обладают способностью к самовоспроизведению, не удваивая генетический материал и тем самым обеспечивая гемопоэз неопределенно долгое время [1, 2, 3]. Такие свойства стволовых клеток в полном объеме проявляются у них только после рождения человека и реализуется в результате созревания их предшественников – престо-во-вых кроветворных клеток. Последние появляются в период внутриутробного развития задолго до

формирования костного мозга [4, 5]. И стволовые клетки, и их «потомки» имеют мезенхимальное происхождение, таким образом, в основе кроветворения лежат структуры соединительной ткани.

Процесс гемопоэза сложный и многоступенчатый, осуществляется под влиянием гемопоэтических факторов роста и дифференцировки [6, 7]. Соответственно, как в любой сложной системе возможно возникновение разнообразных изменений и нарушений под действием внешних и внутренних факторов.

Основными клетками крови, переносящими кислород, являются эритроциты. В литературе встречаются разные, порою противоречивые данные о состоянии эритроидного ростка при патологии соединительной ткани. Это неудивительно, так как она этиологически и патогенетически неоднородна. Патология соединительной ткани представлена разными состояниями – дифференцированными и недифференцированными формами. К первым принято относить наследственные моногенные болезни (синдромы Марфана, Элерса – Данлоса, несовершенный остеогенез и др.), воз-

никшие в результате определенных, в большинстве случаев известных мутаций. Ко вторым относят дисплазию соединительной ткани (ДСТ). ДСТ – это гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [8].

Широко известным признаком ДСТ является патология гемостаза: склонность к повышенной кровоточивости, образованию синяков. Менее изученная сфера – разнообразные нарушения эритроидного ростка на фоне ДСТ, приводящие к развитию анемии. Причины данной патологии могут быть разнообразными: нарушения гемопоэза, повышенный гемолиз, дефицитные состояния и другие. Этиология анемии определяет выбор терапии. Установление факторов, способствующих возникновению анемии у пациентов с ДСТ, позволит в будущем заложить основы патогенетических подходов к лечению таких пациентов. В данном обзоре литературы предпринята попытка обобщить имеющуюся немногочисленную информацию о состоянии эритроцитов при ДСТ, что позволит лучше понимать этиопатогенез данного состояния и правильно выбирать терапию.

Цель работы – определение современного состояния проблемы структурно-функциональных особенностей эритроцитов у лиц с дисплазией соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами статьи проведен поиск и анализ опубликованных работ отечественных и иностранных ученых по изучаемой проблеме на основе данных E-library, Федеральной электронной медицинской библиотеки Минздрава РФ, библиографической базы данных медицинских публикаций Medline, созданной Национальной медицинской библиотекой США. Поиск научных источников проводился с помощью ключевых слов: эритроциты, структура мембраны, функции эритроцитов, гемопоэз, жизненный цикл эритроцитов, формы эритроцитов, erythrocyte, red blood cell, erythrocyte membrane, erythrocyte forms, в сочетании с терминами: дисплазия соединительной ткани, соединительная ткань, методы диагностики, антиоксидантная защита, перекисное окисление липидов, collagen formation disorder, connective tissue, connective tissue dysplasia, connective tissue disorders. При поиске источников по ключевым словам авторами было найдено 86 работ, опубликованных в периодических и высокорейтинговых журналах. В дальнейшем после тщательного анализа имеющейся информации для научного аналитического обзора отобрано 53 работы, которые непосредственно отвечали цели нашего исследования. Критерии включения источников в обзор: результаты исследований, в которых представлена информация о структурных и функциональных особенностях эритроцитов у лиц с ДСТ. Критерии невключения статей: результаты работ, рассказывающих об особенностях красных клеток крови при других состояниях, например, ювенильный ревматоидный артрит, патология эндокринной системы, хирур-

гические заболевания и пр. Кроме того исключались источники, в которых приводились данные о состоянии других ростков кроветворения, состоянии гемостаза. В связи с малым количеством работ по заявленной теме в обзорную статью включены данные не только за последние 5 лет, но и результаты более ранних исследований, начиная с 1994 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота анемии у лиц с ДСТ

В ряде работ отмечено укорочение жизненного цикла эритроцитов и склонность к развитию анемии у пациентов с ДСТ [9–12]. Так, при проведении планового медицинского осмотра 482 школьников анемия 1 степени выявлена у 13 % детей в группе с ДСТ, в то время как у школьников без проявлений ДСТ такое состояние среди обследованных не встречалось [13, 14]. Аналогичные результаты (10–12 %) приводятся и в других исследованиях [15, 16, 17]. В большинстве случаев у пациентов с ДСТ отмечено снижение количества гемоглобина 1 степени без предъявления жалоб и клинических проявлений. Из-за этого пациенты обычно не подозревают об имеющейся проблеме, и анемия является случайной находкой. В то же время в работе С. К. Дубова [18] у пациентов с ДСТ наряду с анемией выявлен эритроцитоз в 7,7 % случаев. В большинстве работ подчеркивается склонность к анемии у лиц с ДСТ.

Вероятные механизмы развития анемии

Исследователи предполагают разные патогенетические механизмы развития анемического состояния при ДСТ. Как потенциальная причина сокращения продолжительности жизни красных клеток крови отмечается нарушение структуры их подмембранного цитоскелета [19, 20]. Проведение сканирующей электронной микроскопии показало, что у детей с ДСТ содержание нормальных эритроцитов дисковидной формы было ниже (84 % и 89 % соответственно в группах с ДСТ и без ДСТ, $p < 0,05$), а количество дегенеративных форм эритроцитов выше более чем в 2 раза в сравнении с контролем (0,4–0,5 % и 0,12 % соответственно). Кроме того, у пациентов с ДСТ выявлено повышенное количество обратимо измененных, переходных форм эритроцитов, способных к обратной трансформации (13,1 %), предгемолитических (3 %) и дегенеративных форм эритроцитов (0,56 %), что отличает детей с ДСТ от обследованных без признаков несостоятельности соединительной ткани [14]. Наиболее выраженные структурные изменения эритроцитарных мембран выявлены при сочетании ДСТ и анемии [21]. Полученные данные позволяют предположить, что патогенетический механизм развития анемии при ДСТ у детей сложен и обусловлен не только дефицитом железа, самой частой причиной анемии. По мнению авторов, наличие измененных форм эритроцитов косвенно свидетельствует о гемолитическом компоненте развития анемии у детей с ДСТ [14, 21].

В исследованиях М. В. Бедяевой у лиц молодого возраста при синдроме соединительнотканной дисплазии сердца также выявлено увеличение количества необратимо деформированных (пред-

гемолитических) форм эритроцитов ($p < 0,05$) в сравнении с представителями без ДСТ [15].

Следовательно, вероятными причинами развития анемии у лиц с ДСТ наряду с дефицитом железа могут быть и морфологические особенности мембран эритроцитов, предрасполагающие к возникновению гемолиза.

Морфологические особенности мембраны эритроцитов

Мембрана эритроцита представляет собой сложный комплекс, включающий определенным образом организованные липиды, белки и углеводы. Ее структурно-функциональные особенности во многом обусловлены липопротеиновым компонентом, составляющим основу мембран клеток. Бислой фосфолипидов состоит из двух листов молекул фосфолипидов. В него включены и нелипидные соединения, представленные интегральными и поверхностными (периферическими) белками. Поверхностные белки «плавают» на поверхности мембран, формируя в первую очередь антигенные свойства клеток, а интегральные (или полуинтегральные) пронизывают липиды, обеспечивая прочность и вязкость мембран. Углеводные компоненты, связанные с белками, представляют собой гликопротеины, а связанные с липидами являются гликолипидами [22,23].

Жиры мембран эритроцитов – это холестерин (48 %), фосфотидилхолин (17–28 %), сфингомиelin (13–25 %) и некоторые другие. Фосфолипиды организованы асимметрично: холин-фосфолипиды, фосфотидилхолин и сфингомиelin находятся в основном во внешней половине бислоя мембраны эритроцитов; фосфотидилсерин и др. – во внутреннем слое [24]. При ряде заболеваний (сахарный диабет, серповидноклеточная анемия, талассемия) теряется асимметрия в расположении фосфолипидов внутри мембраны эритроцитов, что приводит к активации свертывания крови за счет превращения протромбина в тромбин и облегчает прикрепление макрофагов к эритроцитам, маркируя их для разрушения. Возможность схожих механизмов развития анемии ряд авторов предполагает при ДСТ [10, 12, 25].

Фосфотидилхолин мембран эритроцитов несет нейтральный заряд, не вступая во взаимодействие с положительно заряженными каналами кальция (Ca^{2+}), тем самым обеспечивая пластичность эритроцитов при прохождении капилляров и, кроме того, что не менее важно, атромбогенность красных клеток крови [26].

Вместе с фосфолипидами холестерин регулирует активность мембранно-связанных ферментов путем изменения вязкости мембраны, а также участвует в модификации вторичной структуры ферментов. Молярное отношение холестерин/фосфолипиды у человека в мембранах клеток составляет 0,9. Изменение этого соотношения в сторону увеличения наблюдается в пожилом возрасте, при нарушении обмена холестерина [27, 28], а также у подростков с повышенным весом [29].

Изменения липидов в мембране эритроцитов у лиц с ДСТ

Изучение липидной структуры мембран эритроцитов у пациентов с ДСТ проводили с помощью тонкослойной хроматографии с выделением мембран

красных клеток крови и последующей экстракцией липидов [30]. По гистограммам распределения эритроцитов с разным содержанием жиров выявлено снижение концентрации липидов в клетках [13, 31].

Подавляющее большинство авторов едино во мнении, что при ДСТ меняется состав фосфолипидов в мембране эритроцитов. По мнению одних исследователей, снижается уровень сфингомиелина и холестерина, особенно при ДСТ 3 степени [15, 32, 33]. В других работах говорится об относительном повышении свободного холестерина и снижении общих фосфолипидов, что расценивается как признак дестабилизации клеточных мембран [31, 33].

По соотношению холестерина и фосфолипидов в мембранах эритроцитов оценивали коэффициент микровязкости клеточных мембран, позволяющий судить об их пластичности. Данное соотношение было значимо выше в группе обследованных с признаками несостоятельности соединительной ткани ($2,1 \pm 0,26$), чем в группе сравнения ($1,2 \pm 0,18$) ($p < 0,01$) [15, 31].

Выявленные изменения в состоянии липидного бислоя мембран клеток могут оказывать влияние на транспорт ионов, латеральную диффузию рецепторов, ферментативную активность белков, приводя к изменению функциональных свойств эритроцитов. Обнаружено повышение активности Na^+K^+ -АТФазы у детей с ДСТ, что приводит к нарушению внутриклеточного состава ионов (повышение натрия, кальция, снижение калия) [33].

Любые изменения в составе липидов мембраны эритроцитов сопровождаются нарушением ее текучести и изменением работы интегральных белков. Снижение текучести мембраны эритроцитов, изменение ее свойств отмечено при повышении содержания сфингомиелина в работе одних авторов [34], снижение уровня сфингомиелина и холестерина в мембране эритроцитов при ДСТ – в работе других [33]. Степень выраженности биохимических сдвигов коррелировала со степенью тяжести ДСТ [33, 34].

Изменение пластичности мембран эритроцитов, обусловленное отклонениями в его липидной структуре, отражает общее повреждение биомембран организма [35–38]. Снижение концентрации липидов в эритроците косвенно свидетельствует о старении этих клеток крови.

Патологические изменения в составе и расположении липидов мембран эритроцитов у лиц с ДСТ обуславливают не только морфологические, но и функциональные нарушения, что негативно сказывается на продолжительности жизни красных клеток крови.

Особенности морфологии эритроцитов при ДСТ

В периферической крови человека встречаются разные варианты эритроцитов. Регенеративные формы – эритроциты, мембрана которых подверглась обратимым изменениям. К ним относятся ранняя стадия эхиноцитоза (эритроцит с выступами, выростами одного размера), незрелые формы эритроцитов, в том числе ядросодержащие.

Дегенеративные формы эритроцитов (стареющие) – те, что имеют необратимые изменения, а именно снижение эластичности стенки клетки, появление выростов разных размеров, изменение формы [27].

Эхиноциты встречаются при гипомagneмии, действии токсинов, радиации. Эхиноциты 1–2 классов относятся к регенеративным формам, а 3 класса приобретают необратимые изменения. Как известно, для ДСТ характерно снижение уровня магния в крови и тканях, что также может способствовать появлению эритроцитов необычной формы и отражаться на их жизненном цикле [39–44].

В. В. Аникиным с соавт. выявлен феномен повышенного ауторозеткообразования у пациентов с ДСТ и пролапсом митрального клапана [45]. Феномен ауторозеткообразования в периферической крови представляет собой процесс формирования клеточных ассоциаций с находящейся в центре розеткообразующей клеткой (лейкоцитом, чаще нейтрофилом) и контактирующими с ней эритроцитами (в среднем от 3 до 5 штук). И хотя ауторозеткообразование не является специфическим признаком, розетки из клеток крови образуются при многих заболеваниях, такой феномен выявлен и при ДСТ [45].

В большинстве работ говорится о большей частоте встречаемости патологических регенеративных и особенно дегенеративных форм эритроцитов у пациентов с ДСТ, что также отрицательно сказывается на продолжительности жизни клеток эритроидного ростка.

Изменения белков в мембране эритроцитов у лиц с ДСТ

Белки мембран эритроцитов включают периферические (спектрин, анкирин, др.) и интегральные (гликофорин, др). Гликофорины – белки мембран эритроцитов, определяющие их отрицательный заряд, что способствует отталкиванию эритроцитов друг от друга и от эндотелия сосудов. В составе этих белков содержится большое количество сиаловой кислоты.

Нитеподобные молекулы спектрина, которые связаны друг с другом анкирином и другими связывающими белками (актин, Band 4.1) составляют основу своеобразного «цитоскелета» эритроцитов – сеть, обращенную к цитозолю. От наличия спектрина зависит подвижность белков, удерживающих двойной бислой липидов [23]. Гликофорин обеспечивает трансмембранный перенос воды («белковый путь») вместе с другими участниками (белок «полосы 3») [34]. Эластичность мембран эритроцитов обеспечивается взаимодействием белков цитоскелета [8, 27].

Биофизические характеристики мембран эритроцитов изучали методом флуоресцентного зондирования на спектрофлуориметре с определением текучести глубоких слоев мембран по флуоресценции зонда пирена и вязкости поверхностных структур по флуоресценции зонда 1-анилино-нафталин-8-сульфоната [33, 46].

Исследование упруго-вязкостных свойств мембран эритроцитов у подростков с ДСТ методом атомно-силовой микроскопии выявило пониженную эластичность и вязкость мембраны эритроцитов у подростков с ДСТ и, следовательно, снижение способности эритроцитов к упругой деформации при прохождении через сосуды микроциркуляторного русла у всех детей с ДСТ и при нормальном уровне гемоглобина, и при анемии [47].

Другие авторы оценили показатели микро-

вязкости мембран эритроцитов у детей с ДСТ как более высокие, особенно при сочетании ДСТ с atopическим дерматитом. Нарушение микровязкости эритроцитов, по их мнению, приводит к расстройствам микроциркуляции в тканях, что может поддерживать инфильтративные изменения в коже при atopическом дерматите [29].

При ряде наследственных гемолитических анемий имеются дефекты анкирина и спектрина, белков цитоскелета эритроцитов, что приводит к изменению формы красных клеток крови. Они становятся крайне нестабильными, в результате чего время их жизни существенно сокращается [2]. Многие процессы при ДСТ наследственно обусловлены, поэтому не исключено, что структурно-функциональные особенности эритроцитов у пациентов с ДСТ могут также определяться генетическими факторами и в ряде случаев иметь механизмы, схожие с гемолитическими анемиями, что требует дальнейшего изучения.

В итоге у лиц с ДСТ выявлены нарушения микровязкости эритроцитов, обусловленные разными причинами, но приводящие к единым результатам – снижению продолжительности их жизни.

Роль перекисного окисления липидов мембран эритроцитов у лиц с ДСТ

Наиболее вероятной причиной снижения концентрации липопротеинового комплекса может быть интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран эритроцитов. Активными участниками этого события являются свободные радикалы, вызывающие блокаду процессов нейтрализации липоперекиси, что приводит к дестабилизации оболочки эритроцитов [13, 14, 32, 33, 48–51].

При свободнорадикальном окислении арахидоновой кислоты происходит отрыв водорода в α-положении по отношению к двойной связи, что приводит к перемещению этой двойной связи с образованием диеновых конъюгатов [52]. Эти вещества относятся к токсическим метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты. У лиц с ДСТ преобладает накопление не конечных, а первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, причем их большее количество выявлено при более тяжелых вариантах ДСТ: 2,7 ЕД при 2 степени ДСТ и 3,1 ЕД при 3 степени в сравнении с 2,0 ЕД в контрольной группе [13, 21].

Активация ПОЛ с накоплением токсичных веществ может также приводить к структурно-функциональным нарушениям мембран эритроцитов, способствуя снижению продолжительности их жизни [13, 31].

В ряде работ оценивалось содержание сульфгидрильных SH-групп в эритроцитах. SH-группы играют важную роль в поддержании нативной структуры и каталитической активности многих белков, обеспечивают функционирование механизмов антиоксидантной защиты. У пациентов с ДСТ выявлено снижение SH-групп и суданофильных компонентов мембран эритроцитов. Появление в периферической крови клеток с низким содержанием тиоловых соединений связано с образованием в костном мозге неполноценных эритроцитов и их дальнейшим поступлением в кровоток [13].

Кроме того, у детей с ДСТ в гемолизате эритро-

цитов выявлено повышение активности главных ферментов антиоксидантной защиты, а именно супероксиддисмутазы (в 1,5 раза), каталазы по сравнению с контрольной группой [13]. Более значимые изменения отмечались при ДСТ 3 степени.

Патологические формы гемоглобина у лиц с ДСТ

В исследовании содержания производных гемоглобина в крови 117 больных с ДСТ в возрасте $12,5 \pm 1,22$ года с разнообразными локомоторными и локомоторно-висцеральными проявлениями выявлено повышение содержания метгемоглобина в сравнении с контрольной группой, появление обычно отсутствующего в крови человека нитрозилгемоглобина на фоне значительного повышения количества метгемоглобина [53]. Авторы полагают, что полученные данные косвенно подтверждают предположения о том, что у пациентов с ДСТ повышается продукция монооксида азота, который является не только регулятором сосудистого тонуса, но и влияет на кислородтранспортную функцию крови. Можно полагать, что полученные данные отражают формирование латентных форм метгемоглобинемии и карбоксигемоглобинемии у пациентов с ДСТ.

Следовательно, наряду с различными вариантами нарушений структуры и функции мембран эритроцитов у лиц с ДСТ в повышенном количестве выявлены патологические формы гемоглобина, что также может сказываться на обеспечении тканей кислородом, является потенциальной причиной гипоксии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мнению большинства авторов, у лиц с ДСТ имеется склонность к развитию анемии. С практической точки зрения это обуславливает необходимость в обязательном порядке регулярно контролировать клинический анализ крови у всех пациентов с ДСТ. Бóльшая частота встречаемости нарушений структуры эритроцитов при ДСТ обуславливает необходимость оценки эритроцитарных индексов у пациентов с ДСТ. Врач должен помнить о том, что анемия у этой группы пациентов может быть обусловлена не только самой частой причиной – дефицитом железа, но и особенностями

ми строения и функции эритроцитов, активизирующими гемолитические механизмы. Соответственно, для установления ее причин в каждом конкретном случае необходима оценка показателей обмена железа и проведение тестов, выявляющих гемолиз эритроцитов. Необходимо помнить о возможности сочетания разных механизмов возникновения анемии у одного и того же пациента.

Эритроциты имеют мезенхимальное происхождение и отражают состояние соединительной ткани в организме. К настоящему времени установлены структурно-функциональные особенности эритроидного ростка, ассоциированные с ДСТ. К ним относятся нарушения структуры подмембранного цитоскелета, изменение состава и расположения фосфолипидов внутри мембраны эритроцитов, приводящие к снижению пластичности оболочки клеток крови. Кроме того, обнаружено появление предгемолитических и дегенеративных форм эритроцитов у лиц с ДСТ, что также способствует сокращению жизненного цикла этих клеток и склонности к анемии. В то же время в ряде работ содержится противоречивая информация о нарушениях структуры и функции красных клеток крови, что диктует необходимость продолжения исследований в данной области с использованием современных методик (электронная и атомно-силовая микроскопия, тонкослойная хроматография, спектрофлуориметрия, др.). При установлении деталей их строения последние могут быть использованы как дополнительные маркеры ДСТ.

Таким образом, лица с ДСТ имеют повышенный риск развития анемии, обусловленной структурно-функциональными особенностями эритроцитов, которые могут приводить к развитию гемолиза, что необходимо учитывать при обследовании и ведении пациентов с ДСТ.

Выяснение патогенетических механизмов развития анемии в каждом конкретном случае позволит осуществить персонализированный подход к пациенту, выбрать правильную тактику его лечения. Предварительные данные свидетельствуют о возможности создания новых лекарственных средств и реализации новых лечебных подходов к пациентам с признаками несостоятельности соединительной ткани.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бигильдеев А.Е. Устройство и регуляция отдела стволовых мезенхимных клеток: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2018. 46 с.
2. Фундаментальная и медицинская физиология: учебник. В 3 т. Т. 3 / под ред. А.Г. Камкина. М.: ДеЛибри, 2020. 456 с.
3. Orkin S.H., Zon L.I. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*. 2018;132:631.
4. Белова Т.А. Становление микроциркуляторных функций эритроцитов и тромбоцитов в раннем онтогенезе телят: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Боровск, 2011. 43 с.
5. Доморацкая Е.И., Паюшина О.В. Происхождение стволовых кроветворных клеток в эмбриональном развитии. *Журнал общей биологии*. 2018;79(5):365–373. <https://doi.org/10.1134/S0044459618050056>.
6. Bao E.L., Cheng A.N., Sankaran V.G. The genetics of human hematopoiesis and its disruption in disease. *EMBO MolMed*. 2019;11:e10316.
7. Mohandas N. Structure and Composition of the Erythrocyte. *Williams Hematology*, 10th ed, 2021. Chapter 33.
8. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. с соавт. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014;93(5):1–40.
9. Калаева Г.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2018. 24 с.
10. Конопля А.И., Прокопенко Л.Г., Долгарева С.А. с соавт. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии. *Курск: Изд-во КГМУ*, 2011. 190 с.

11. Смирнова Е.В. Состояние системы гемостаза и особенности клинического течения хронического гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2007. 24 с.
12. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014;16(11):725–726.
13. Пономарева Д.А. Клиническое значение нарушений периферического звена эритрона при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. 32 с.
14. Пономарева Д.А., Нагаева Т.А., Балашова И.И., Швецова Н.М. Морфологическая характеристика эритроцитов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2014;11(1):62–65.
15. Бедряева М.В. Морфофункциональные особенности эритроцитов и бета-адренэргическая активность у лиц молодого возраста с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2005. 19 с.
16. Делягин В.М., Аксёнова Н.С., Петрениц Т.Н., Румянцев С.А. Геморрагический синдром при дисплазии соединительной ткани. Лечение и профилактика. 2021;1(11):27–32.
17. Карчинская Т.В. Изменчивость эритроцитов как адаптация у лиц молодого возраста на фоне соединительнотканной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2008. 24 с.
18. Дубов С.К. Система гемостаза у пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2004. 23 с.
19. Саакян Ш.С. Исследование структуры цитоскелета эритроцитов: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. Ереван, 1998. 20 с.
20. Шипунова И.Н. Иерархическая структура стромального микроокружения кроветворной ткани в норме и при заболеваниях системы крови: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Москва, 2018. 50 с.
21. Нагаева Т.А., Балашова И.И., Пономарева Д.А. Клиническая оценка нарушений структурно-метаболического статуса эритроцитов периферической крови при дисплазии соединительной ткани у детей. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009;6:57–60.
22. Физиология: учебник / под ред.: В.М. Смирнова, Д.С. Свешникова, А.Е. Умрюхина. М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2019. 520 с.
23. Фундаментальная и медицинская физиология: учебник. В 3 т. Т. 1 / под ред. А.Г. Камкина. М.: Делибри, 2019. 392 с.
24. Gallagher P.G. Hemolytic Anemias: Red Blood Cell Membrane and Metabolic Defects. *Goldman-Cecil Medicine.* 2020;1:1046–1055. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00164-0>.
25. Мокрушников П.В., Панин Л.Е., Панин В.Е. с соавт. Структурные переходы в мембранах эритроцитов (экспериментальные и теоретические модели). Новосибирск: ИГАСУ (СИБСТРИН), 2019. 284 с.
26. Михайлова С.Г. Вклад клеточных свойств эритроцитов в обеспечение эффективности микроциркуляции и их модификация под влиянием ионов кальция и механического стресса: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ярославль, 2012. 25 с.
27. Мороз В.В., Голубев А.М., Черныш А.М. с соавт. Изменения структуры поверхности мембран эритроцитов при длительном хранении донорской крови. *Общая реаниматология.* 2012;8(1):52–60. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-5>.
28. Franco R.S., Puchulu-Campanella M.E., Barber L.A. et al. Changes in the properties of normal human red blood cells during in vivo aging. *Am J Hematol.* 2013;88:44.
29. Perona J.S., Gonzalez E., Aguilar-Cordero M.J. et al. Structural and Compositional Changes in Erythrocyte Membrane of Obese Compared to Normal-Weight Adolescents. *J Membrane Biol.* 2013;246(12):939–947. <https://doi.org/10.1007/s00232-013-9596-x>.
30. Вохминцев А.П., Сайфиев Р.Р., Фролова О.В. Деформируемость эритроцитов и способы ее клинической диагностики. *Современные наукоемкие технологии.* 2004;3:54–55.
31. Карпова Е.Б., Чемоданов В.В. Показатели микровязкости мембран эритроцитов у больных атопическим дерматитом на фоне соединительнотканной дисплазии. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2007;1–2(12):91–92.
32. Глотов А.В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2005. 42 с.
33. Терещенко Л.Г. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1994. 22 с.
34. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Особенности структуры и функции эритроцитарной мембраны. *Успехи современного естествознания.* 2015;1:328–331. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34842>.
35. Кленова Н.А., Кленов Р.О. Строение, метаболизм и функциональная активность эритроцитов человека в норме и патологии. Самара: Издательство Самарск. ун-та, 2009. 114 с.
36. Шерстюкова Е.А. Нарушения молекулярной структуры мембран длительно хранящихся эритроцитов, предназначенных для гемотрансфузии: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2020. 24 с.
37. Ревин В.В., Громова Н.В., Ревина Э.С. с соавт. Изменения морфометрических показателей эритроцитов и кислородсвязывающих свойств гематопорфирина гемоглобина при сердечно-сосудистых заболеваниях. Саранск: Издательство Мордовск. ун-та; 2019. 101 с.
38. Arashiki N., Kimata N., Manno S. et al. Membrane peroxidation and methemoglobin formation are both necessary for band 3 clustering: mechanistic insights into human erythrocyte senescence. *Biochemistry.* 2013;52:5760.
39. Вахромеев А.П. Клинические и биохимические особенности преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2019. 24 с.
40. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. *Кардиология.* 2008;48(10):57–65.
41. Громова О.А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков. *Педиатрическая фармакология.* 2014;1:20–30.
42. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю. с соавт. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012;4:103–111.
43. Фадеева Т.С. Новый подход к ведению беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2021. 24 с.
44. Mosca M., Tani C., Vagnani S. et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J. Autoimmun.* 2014;48–49:50–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.019>.

45. Аникин В.В., Беганская Н.С., Андреева Е.В. с соавт. Особенности периферической крови при дисплазии соединительной ткани. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2019;4:14–20. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-4/02>.
46. Мосур Е.Ю. Спектрофотометрический метод определения содержания основных производных гемоглобина: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. Омск, 2007. 19 с.
47. Прошин А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Белов Д.В. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021;3:47–60. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-3-47-60>.
48. Созарукова М.М. Нейтрофилы и эритроциты как источники свободных радикалов в крови и сывороточный альбумин как мишень их действия: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2017. 24 с.
49. Ревин В.В., Громова Н.В., Ревина Э.С. с соавт. Роль антиоксидантов и доноров оксида азота в регуляции белкового состава цитоскелета эритроцитов в условиях экспериментальной гипоксии. Саранск: Издательство Мордовск. ун-та; 2017. 60 с.
50. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. Indian J Clin. Biochem. 2014;30(1):11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>.
51. Pugh C.W. Modulation of the hypoxic response. AdvExp Med Biol. 2016;903:259.
52. Цой И.В. Окислительный стресс и состояние сосудистого эндотелия при атеросклеротических стенозах внутренних сонных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2020. 21 с.
53. Бескровная Е.В., Глотов А.В., Добрых С.В. с соавт. Особенности газового состава гемоглобина у больных дисплазией соединительной ткани. Вестник Омского университета. 2007;1:19–22.

Сведения об авторах

Ирина Игоревна Иванова – кандидат медицинских наук, доцент;
Ирина Илларионовна Макарова – доктор медицинских наук, профессор;
Шамсият Муслимовна Ибрагимова – студент;
Камила Джаферовна Саидалиева – студент;
Фарахноз Саъдиевна Султонова – студент.

Information about the authors

Irina I. Ivanova – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
Irina I. Makarova – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Shamsiyat M. Ibragimova – Student;
Kamila D. Saidalieva – Student;
Farihnoz S. Sultonova – 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 не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 04.05.2022; одобрена после рецензирования 17.08.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 04.05.2022; approved after reviewing 17.08.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 6. С. 144-149.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 6. P. 144-149.

Обзор литературы
УДК 614.253:614.47
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-144-149.

ПРИНЦИПЫ БИОЭТИКИ В РАБОТЕ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ В ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОТ COVID-19

Татьяна Юрьевна Лапицкая

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия
Консультативно-диагностический центр «Вивея», Хабаровск, Россия
Lapitskaya.69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7030-4128>

Аннотация

Введение. В статье рассматриваются биоэтические принципы в работе медицинской сестры в период вакцинации населения от COVID-19 с акцентом на роль медсестры в общении с пациентами. **Цель работы** – выявление ключевых принципов биоэтики, которые наиболее значимы в профессиональной деятельности медицинской сестры. **Материалы и методы.** Выполнен анализ 15 документальных и литературных источников, найденных в базах и электронных библиотеках Cyberleninka, КонсультантПлюс, garant.ru. Исследование проведено посредством метода контент-анализа нормативно-правовых актов. **Результаты и обсуждение.** Проведенный контент-анализ нормативно-правовых актов, регулирующих право граждан на охрану здоровья и сферу вакцинопрофилактики населения, научной литературы позволил оценить порядок организации вакцинации от COVID-19 и роль медсестры в этом процессе. Выявлены проблемы сложности принятия решений о вакцинации со стороны взрослого населения. Показаны морально-этические качества, которыми должна обладать медсестра. **Заключение.** В процессе развития трансгуманизма его необратимым последствием становится стирание принципов гуманизма в медицине.

Ключевые слова: биоэтика, биоэтические принципы, медсестра, пациент, охрана здоровья, массовая вакцинация, профилактические прививки, иммунопрофилактика

Для цитирования: Лапицкая Т.Ю. Принципы биоэтики в работе медицинской сестры в период проведения массовой вакцинации взрослого населения от COVID-19. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 144-149.<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-144-149>.

@ Лапицкая Т.Ю.
@ Lapitskaya T.Y.

PRINCIPLES OF BIOETHICS IN THE WORK OF A NURSE DURING THE MASS VACCINATION OF ADULTS AGAINST COVID-19

Tat'jana Y. Lapitskaya

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
Consulting and Diagnostic Center "Vivea", Khabarovsk, Russia
Lapitskaya.69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7030-4128>

Abstract

Introduction. The bioethical principles in the work of a nurse during the vaccination of the population against COVID-19 were discussed in the article. Emphasis on the role of the nurse in communicating with patients is placed in the article. **The purpose of this paper** is to identify the key principles of bioethics that are most significant in the nursing profession. **Materials and methods** The analysis of 15 documentary and literary sources found in the databases and electronic libraries Cyberleninka, ConsultantPlus, garant.ru. The study was carried out by means of the method of content analysis of legal acts. **Results and Discussion** The content analysis of the normative-legal acts regulating the citizens' right to health protection and the sphere of vaccine prophylaxis of the population, scientific literature allowed to estimate the order of COVID-19 vaccination organization and the nurse's role in this process. The problems of complexity of vaccination decision-making on the part of the adult population were revealed. Showed the moral and ethical qualities that the nurse must possess. **Conclusion** As transhumanism develops, its irreversible consequence is the erasure of the principles of humanism in medicine. **Keywords:** bioethics, bioethical principles, nurse, patient, health care, mass vaccination, preventive vaccinations, immunoprophylaxis

For citation:

Lapitskaya T.Y. Principles of bioethics in the work of a nurse during the mass vaccination of adults against COVID-19. Ural medical journal. 2022;21(6): 144-149.(In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-144-149>.

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинация определена в качестве одной из распространенных форм медицинского вмешательства, которая проводится с целью профилактики распространения инфекционных заболеваний у населения. Вопросы вакцинации представляют собой одновременно сложную и важную категорию, которая требует не только соблюдения медицинских стандартов, но и четкого регулирования биоэтических и правовых норм.

В Российское законодательство по охране здоровья включены положения международных нормативно-правовых актов. Это положения Нюрнбергского кодекса 1947 года [1], Хельсинской декларации 1964 года [2], в которых целью биомедицинских исследований является усовершенствование, модернизация диагностических, профилактических и терапевтических методик для более глубокого понимания этиологии и патогенеза заболеваний. На сегодняшний день в медицине остается нерешенным вопрос относительно мер безопасности использования таких методик.

Согласно статье 2 Европейской Конвенции по биоэтике 1997 года признается приоритет человека над наукой, когда «интересы и благо отдельного человека преобладают над интересами науки и общества» [3].

Цель настоящей работы – выявление ключевых принципов биоэтики, которые наиболее значимы в профессиональной деятельности ме-

дицинской сестры. Делается акцент на роль медсестры в общении с пациентами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ 15 документальных и литературных источников, найденных в электронных базах и библиотеках Cyberleninka, Консультант-Плюс, garant.ru. Для проведения теоретического исследования биоэтических принципов, применяемых медицинской сестрой при выполнении своих профессиональных обязанностей, был использован метод контент-анализа нормативно-правовых актов, которые регламентируют право граждан на охрану здоровья и сферу вакцинопрофилактики населения от COVID-19, и научно-практических источников, отражающих указанную проблему. С помощью данного метода был изучен порядок проведения вакцинации и роль медицинской сестры в этом процессе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе развития медицинской науки в нашей стране отмечается богатый опыт применения принципов этики и биоэтики. Главный принцип биоэтики определяет то, что человек – это хозяин своей жизни, его тело и здоровье принадлежат исключительно ему. Строгое соблюдение принципов биоэтики становится возможным при наличии в государстве четко отрегулированной, включающей правовые коллизии правовой основы.

Правовые аспекты по вопросам вакцинации населения в современной России отражены в Конституции РФ. На основании ст. 1, 2, 15, 17 Россия признается правовым демократическим государством, в котором человек определен в качестве высшей ценности и которому гарантированы его права и свободы [4]. При этом в ч. 3 ст. 55 Конституции РФ отмечено, что для обеспечения защиты прав и законных интересов других лиц, их здоровья, обеспечения безопасности всего государства, обороны страны права и свободы человека могут быть ограничены. Наряду с Конституцией РФ принципы соблюдения биоэтических норм в процессе медицинского вмешательства нашли отражение в ряде федеральных законов, среди которых Федеральный закон от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека» [5], Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [6], Федеральный закон от 30.12.2020 № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации» [7] и другие. Указанные законы отмечают приоритетность прав и свобод человека в сфере охраны здоровья, а также в них подчеркивается необходимость пресечения всех неправомерных действий.

В критических ситуациях возникает потребность изменения приоритетности направлений, когда интересы общества доминируют над интересами отдельной личности. К таким ситуациям относятся эпидемии опасных инфекционных заболеваний, в целях контроля над которыми применяется вакцинопрофилактика населения. Таким образом, массовая вакцинация может рассматриваться в качестве чрезвычайной меры, и поэтому все мероприятия направлены на профилактическую для сохранения здоровья нации.

В действующем российском законодательстве определены права граждан на получение полной и достоверной информации о необходимости вакцинации, последствиях отказа от нее и возможных негативных последствиях. В случае принятия решения о вакцинации человек имеет право на получение бесплатной вакцины в любом удобном ему медицинском учреждении, а непосредственно перед вакцинацией – на медицинский осмотр. При возникновении поствакцинальных осложнений пациент также имеет право на меры социальной поддержки, компенсации и выплаты [8]. Кроме того, законодательство РФ закрепляет за гражданином право на отказ от вакцинации.

Несмотря на свободу прав и соблюдение законных интересов граждан, на законодательном уровне установлены временные санкции за отказ от вакцинации. Так, отсутствие профилактических прививок влечет запрет на въезд в страны, пребывание в которых требует их наличия. При возникновении массовых заболеваний инфекционного характера либо в ситуации угрозы распространения и возникновения эпидемии человеку могут отказать в приеме в образовательные, оздоровительные учреждения, а также в приеме на работу или временно отстранить от работы до момента вакцинации [8].

Мнения населения относительно вакцинопрофилактики разделились, одни считают прививки решающим фактором для развития «коллективного иммунитета», снижения заболеваемости и распространения возбудителей инфекции, другие продолжают отказываться от вакцинации и активно пропагандируют свою нигилистическую позицию. Во многом этому способствуют средства массовой информации, социальные сети, сообщества, которые, не обладая компетенциями в сфере медицины, искажают достоверную информацию относительно вакцинопрофилактики, фальсифицируют ее результаты и последствия, тем самым порождая общую сумятицу и волнения среди населения.

Ситуацию паники и невежества некоторой части населения усугубляют глобальные изменения в мировом сообществе, которые вызваны эпидемиологической ситуацией – молниеносно распространяющимся и опасным заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Ежедневно в России фиксируют десятки тысяч случаев заболевших, каждый день эти люди подвержены тяжелому течению заболевания, некоторые из них находятся между жизнью и смертью. Вырос процент детского населения среди заболевших. Люди преклонного возраста даже в случае своевременного диагностирования заболевания, принятых мер и грамотного лечения часто подвержены опасности неблагоприятного исхода, поскольку в большинстве случаев клиническая картина осложняется хроническими заболеваниями, и шансы такого пациента на выздоровление и успешную реабилитацию заметно снижаются.

Сложившаяся критическая ситуация требует от государства принятия жестких мер по массовой вакцинации взрослого населения от COVID-19, установления запретов и ограничений при отказе от нее, сужению списка категорий, кому противопоказана прививка. В этой связи наряду с врачебным персоналом следует подчеркнуть важную роль медицинских сестер, которым приходится ежедневно исполнять свои профессиональные обязанности в условиях недовольства части населения процессом вакцинирования и даже агрессии. Пристальному вниманию заслуживает соблюдение медсестрой биоэтических норм в процессе вакцинопрофилактики, в особенности при общении с пациентами.

Вместе с выполнением медицинских манипуляций медицинской сестре в период вакцинации взрослого населения от COVID-19 зачастую приходится дополнительно, после объяснения врачом в кабинете осмотра, говорить о необходимости вакцинации, последствиях отказа от нее и возможных поствакцинальных реакциях.

Процесс вакцинации от COVID-19 можно условно разделить на несколько этапов: осмотр пациента с измерением температуры тела, давления, уровня кислорода в крови и других показателей при необходимости; заполнение медицинской документации, получение добровольного информированного согласия пациента на вакцинацию в письменном виде; непосредственное введение вакцины; наблюдение за пациентом в течение 30

минут после вакцинации; приглашение на повторную вакцинацию с указанием точной даты [8].

На всех указанных этапах вакцинации происходит процесс общения не только врача, но зачастую и медицинской сестры с пациентами. Это предъявляет к медсестре дополнительные требования, она должна уметь:

- рассказать о пользе вакцинации;
- опровергнуть частые опасения о вреде вакцинации от COVID-19;
- компетентно объяснить пациенту беспочвенность его сомнений по поводу эффективности вакцины;
- тактично и ненавязчиво вести профилактическую работу по необходимости вакцинации, обеспечивая пациентов информационными памятками.

В прививочном кабинете проходит этап подготовки пациента к введению вакцины и непосредственно процесс вакцинации. Медицинская сестра сообщает название вакцины, метод и место введения. Медицинская сестра должна предложить пациенту присесть и подготовить верхнюю треть плеча для инъекции, внести данные пациента в медицинскую информационную систему – Федеральный регистр вакцинированных от COVID-19, ввести вакцину с соблюдением всех санитарных норм и правил [8]. В связи с этим первостепенное значение приобретают биоэтические принципы, которые проявляются в процессе общения медсестры с пациентами.

В беседе с пациентом о пользе вакцинации медицинская сестра должна проявлять уважение и такт, избегая всяческого давления на пациента. Следует учитывать, что пациенты в большинстве случаев далеки от медицины, поэтому медсестра должна уметь объяснить, какие последствия могут быть при отказе от вакцинации доступным языком, без использования сложной терминологии. При возникновении сомнений медсестра должна убедить пациента, что вакцина стимулирует в организме человека выработку защитных антител, которые помогают эффективнее противостоять инфекции. Истина заключается в том, что человек может заболеть COVID-19 и после вакцинации, однако заболевание его будет протекать в легкой форме. В общении и при выполнении медицинских манипуляций ключевыми биоэтическими принципами медсестры следует признать:

- «не навреди»;
- «делай благо»;
- «принцип уважения автономии пациента»;
- «принцип справедливости»;
- ответственность;
- благодеяния.

Особое значение приобретают нормы профессиональной этики и деонтологии:

- вежливость;
- спокойствие;
- тактичность;
- доброжелательность;
- компетентность;
- умение сопереживать;
- умение объективно оценивать ситуацию;
- обладание навыком противостоять агрессив-но настроенным пациентам;

– умение сохранять самообладание в нестандартных ситуациях.

Важность перечисленных принципов медицинской этики и биоэтики в процессе общения медсестры с пациентами сложно переоценить. Однако с развитием современных технологий, в том числе и в сфере медицины, параллельно внедряются идеи трансгуманизма, которые влекут за собой попытки вытеснения человека искусственным интеллектом, заменой профессиональной деятельности специалистов ботами. С одной стороны, в ситуации нехватки медицинских кадров такая идея должна рассматриваться как возможный способ решения проблемы, но с другой – сможет ли бот заменить полноценную коммуникацию «медсестра – пациент»? Едва ли.

В вопросах трансгуманизма более изобретательными оказались канадские инженеры, которые сконструировали первого в мире робота, способного ставить внутримышечные инъекции, при которых участие медицинской сестры необязательно. Данная разработка получила название Кобионикс (Cobionix), сокращенно Коби [9]. Вместо иглы для инъекций Коби использует струю жидкости под высоким давлением, которая не толще человеческого волоса. Кроме этого, Коби запрограммирован на сканирование документов, удостоверяющих личность пациента, которые требуются в процессе вакцинации от COVID-19, также он может самостоятельно находить на теле человека подходящее для введения вакцины место. В качестве основных преимуществ такого изобретения разработчики называют: решение вопроса нехватки кадров среди среднего медицинского персонала; безопасность вакцинации с точки зрения минимизации риска возникновения инфекций, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Очевидно, что процесс вытеснения гуманизма из медицинской сферы набирает обороты. Решение вопроса дефицита кадров, экономия энергетических и временных ресурсов медицинского персонала, безусловно, считается положительной стороной последствий технологического прорыва. Однако замена человека роботом становится острым дискуссионным тезисом, тем более в сфере медицины. И если с технической стороны становится возможным непосредственное введение вакцины роботом, то с этической точки зрения – это не представляется возможным, поскольку любое медицинское вмешательство не должно обходиться без полноценной коммуникации.

Идеи гуманизма, биоэтические принципы чужды роботам. Результатом того, что человека перестают рассматривать как высшую ценность, будь то медицинский персонал или пациент, станет постепенное исчезновение гуманизма из медицины, когда такие категории, как сострадание, доброта, умение сопереживать исчезнут из системы ценностей. Медицинская сестра призвана поддерживать пациента, выслушать, успокоить, выразить сочувствие, чего не сможет сделать даже самый высокотехнологичный робот. На наш взгляд, идеи трансгуманизма, которые в настоящее время имеют тенденцию к активному распространению, могут быть губительны для сферы медицинского обслуживания, где человеческое общение и взаимодействие занимают центральную позицию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ нормативной базы, изучение порядка организации массовой вакцинации взрослого населения от COVID-19, профессиональных обязанностей медицинской сестры в процессе вакцинации позволили нам выделить приоритетные принципы этики и биоэтики, без соблюдения которых невозможно оказание качественной сестринской помощи. К ним относятся:

- соблюдение принципа «не навреди»;
- способность убеждать и располагать к себе;
- умение последовательно и компетентно разъяснить пациенту трудные вопросы доступны ему средствами коммуникации;
- проявление милосердия;
- уважение права пациента на сохранность кон-

фиденциальной информации о нем;

- соблюдение своего сестринского долга за рамками профессиональной деятельности;
- толерантность.

В острой ситуации всемирной пандемии биоэтические аспекты вакцинопрофилактики от COVID-19 актуальны как никогда. Именно их применение направлено на развитие в гражданском сознании понимания взаимообусловленности морально-этических и правовых обязанностей в охране жизни и здоровья людей, а именно осознания того, что вакцинопрофилактика выступает в качестве наиболее эффективной меры по спасению человечества от эпидемии. И немаловажная роль в этом процессе отведена медицинской сестре.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Нюрнбергский кодекс и другие международные акты против принудительной вакцинации. URL: <https://european-court-help.ru/nurnbergschij-kodeks-i-drugie-mezhdunarodnye-akty-protiv-prinuditelnoj-vakcinacii> (дата обращения: 25.09.2022).
2. Человек как объект исследований. Основные принципы Хельсинской декларации. 1964. URL: <https://megalektsii.ru/s30677t3.html> (дата обращения: 25.09.2022).
3. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины. Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/901808464> (дата обращения: 25.09.2022).
4. Конституция Российской Федерации. Интернет-портал правовой информации «КонсультантПлюс». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399 (дата обращения: 25.09.2022).
5. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека: Федеральный закон №157-ФЗ от 17 сентября 1998 г. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8007-federalnyy-zakon-157-fz-ot-17-sentyabrya-1998-g> (дата обращения: 25.09.2022).
6. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ. Интернет-портал правовой информации «КонсультантПлюс». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895 (дата обращения: 25.09.2022).
7. О биологической безопасности в Российской Федерации: Федеральный закон от 30 декабря 2020 г. № 492-ФЗ. Интернет-портал правовой информации «КонсультантПлюс». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_372659 (дата обращения: 25.09.2022).
8. Как организовать вакцинацию от гриппа и COVID-19. СОПы и инструкции для медсестер. URL: https://book.zdrav.ru/files/book/75_pdf.pdf (дата обращения: 25.09.2022).
9. URL: <http://robotforum.ru/novosti-texnologij/robot-cobi-samostoyatelno-vakcziniruet-lyudej-video.html> (дата обращения: 25.09.2022).
10. Международный этический кодекс медицинской сестры [Электронный ресурс] // International Council Of Nurses (ICN). 2006. URL: <https://www.omedsestre.ru/files/etic-codex-international.pdf> (дата обращения: 25.09.2022).
11. Международный этический кодекс медицинской сестры. URL: <https://base.garant.ru/4180912> (дата обращения: 25.09.2022).
12. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи»: Федеральный закон от 06 марта 2019 г. № 18-ФЗ. Интернет-портал правовой информации «КонсультантПлюс». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319586 (дата обращения: 25.09.2022).
13. Аканов А.Б. Этические компетенции для развития сестринского дела. Journal of Health Development. 2019;1(30):46–52.
14. Корнаухова Т.А. Специфика профессиональной этики медицинского работника. Теория и практика общественного развития. 2015;6:159–162.
15. Розенталь С.Г. Этика в медицине и биологии как дисциплина. URL: https://kpfu.ru/portal/docs/F_1860958709/Bioetika.Lekciya._1.pdf (дата обращения: 25.09.2022).

Сведения об авторах

Т. Ю. Лапицкая – аспирант.

Information about the authors

T. Yu. Lapickaya – 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 не требуется.
Ethics approval is not required.

Информированное согласие не требуется.
Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 24.06.2022; одобрена после рецензирования 19.09.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 24.06.2022; approved after reviewing 19.09.2022; accepted for publication 08.11.2022.

Подписано в печать: 31.10.2022 Дата выхода: 01.12.2022.

Формат 60x84 1/8. Усл.печ.л. 14,88

Тираж 100 экз. Заказ № 7470. Свободная цена.

Адрес издателя, редакции «Уральского медицинского журнала»

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

Изготовлено ООО «Издательство УМЦ УПИ»: 620062,

г. Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2

Главный редактор – О.П. Ковтун
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.
Территория распространения – Российская Федерация

