

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

PREVENTIVE AND CLINICAL MEDICINE

№ 2 (91) ■ 2024

Учредитель
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург
2024

Главный редактор: МЕЛЬЦЕР А.В., д.м.н., профессор

Editor-in-Chief: A. MELTSER, D.Sc.

Заместители главного редактора — члены редакционного совета:

ВАВИЛОВА Т.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ЧАЩИН В.П., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Deputy Editors:

T. VAVILOVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
V. CHASCHIN, D.Sc. (Saint-Petersburg)

Ответственный секретарь:

ЕРАСТОВА Н.В., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Executive Editor:

N. ERASTOVA, PhD. (Saint-Petersburg)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АВДЕЕВА М.В., д.м.н. (Санкт-Петербург)
АЛИКБАЕВА Л.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
АРСЕНЬЕВ А.И., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
АСЛАНОВ Б.И., д.м.н. (Санкт-Петербург)
БЕЛЯЕВ А.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург)
БИТ-САВА Е.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
БРУСИНА Е.Б., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Кемерово)
ВИШНЯКОВ Н.И., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ГИЛЬМАНОВ А.Ж., д.м.н., профессор (Уфа)
ГОДКОВ М.А., д.м.н., профессор (Москва)
ГУМАНЕНКО Е.К., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ДУЛАЕВ А.К., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., профессор (Москва)
КАЛИНИНА Н.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
КУЧМА В.Р., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
ЛУГОВСКАЯ С.А., д.м.н., профессор (Москва)
ЛУЖЕЦКИЙ К.П., д.м.н. (Пермь)
МЕЛЬНИКОВА И.Ю., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
НОВИКОВА В.П., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
СОН И.М., д.м.н., профессор (Москва)
СТАСЕНКО В.Л., д.м.н., профессор (Омск)
ТЕР-ОВАНЕСОВ М.Д., д.м.н., профессор (Москва)
УНГУРЯНУ Т.Н., д.м.н. (Архангельск)
ФЕЛЬДБЛУМ И.В., д.м.н., профессор (Пермь)
ХОМИНЕЦ В.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ХОТИМЧЕНКО С.А., д.м.н., профессор (Москва)
ЮРЬЕВ В.К., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ЯКУБОВА И.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

EDITORIAL BOARD

M. AVDEEVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
L. ALIKBAEVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
A. ARSENEV, D.Sc. (Saint-Petersburg)
B. ASLANOV, D.Sc. (Saint-Petersburg)
A. BELYEV, D.Sc., Corresponding Member of the RAS (Saint-Petersburg)
E. BIT-SAVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
E. BRUSINA, D.Sc., Corresponding Member of the RAS (Kemerovo)
N. VISHNYAKOV, D.Sc. (Saint-Petersburg)
A. GILMANOV, D.Sc. (Ufa)
M. GODKOV, D.Sc. (Moscow)
E. GUMANENKO, D.Sc. (Saint-Petersburg)
A. DULAEV, D.Sc. (Saint-Petersburg)
I. ZACHAROVA, D.Sc. (Moscow)
N. KALININA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
V. KUCHMA, D.Sc., Corresponding Member of the RAS (Moscow)
S. LUGOVSKAYA, D.Sc. (Moscow)
K. LUZHETSKY, D.Sc. (Perm')
I. MELNIKOVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
V. NOVIKOVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
I. SON, D.Sc. (Moscow)
V. STASENKO, D.Sc. (Omsk)
M. TER-OVANESOV, D.Sc. (Moscow)
T. UNGURYANU, D.Sc. (Arkhangelsk)
I. FELDBLUM, D.Sc. (Perm')
V. KHOMINETS, D.Sc. (Saint-Petersburg)
S. KHOTIMCHENKO, D.Sc. (Moscow)
V. YURYEV, D.Sc. (Saint-Petersburg)
I. IAKUBOVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета:

ХУРЦИЛАВА О.Г., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

ADVISORY BOARD

Chairman of the editorial council:

O. KHURTSILAVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)

Члены редакционного совета:

ГУРВИЧ В.Б., д.м.н. (Екатеринбург)
ЗАЙЦЕВА Н.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Пермь)
ОНИЩЕНКО Г.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
ПОПОВА А.Ю., д.м.н., профессор (Москва)
РАХМАНИН Ю.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
СЫЧИК С.И., к.м.н. (Минск)

Members of the editorial council:

V. GURVICH, D.Sc. (Ekaterinburg)
N. ZAYTSEVA, D.Sc., Academician of RAS (Perm')
G. ONISCHENKO, D.Sc., Academician of RAS (Moscow)
A. POPOVA, D.Sc. (Moscow)
Yu. RAKHMANIN, D.Sc., Academician of RAS (Moscow)
S. SYCHIK, PhD. (Minsk)

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. При использовании материалов ссылка обязательна.

Адрес редакции: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41,
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
(Пискаревский пр., д. 47, пав. 32, кафедра профилактической медицины и охраны здоровья).

Контактный телефон: (812) 303-50-00, доб. 8763; e-mail: ProfClinMed@szgmu.ru; сайт: <http://profclinmed.szgmu.ru/>

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-58109 от 20.05.2014

Подписной индекс журнала во Всероссийском каталоге ООО «УП УРАЛ-ПРЕСС» — 58002

Подписано в печать 22.05.2024 г. Формат 60×84%. Печ. л. 13,0. Печать офсетная. Тираж 50 экз. Заказ № 239.

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

ГИГИЕНА

Здоровье работника как социально-экономический ресурс
Власова Е.М., Горбушина О.Ю., Лужецкий К.П., Цинкер М.Ю.,
Беляков А.В., Шляпникова Ю.А. 4

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гипофракционированная и гиперфракционированная
лучевая терапия местнораспространенного
немелкоклеточного рака легкого (научный обзор)

Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Нефедов А.О., Арсеньев Е.А.,
Тарков С.А., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Антипов Ф.Е.,
Барчук А.А., Аристидов Н.Ю. 14

Лапароскопические операции в лечении осложненного
рака ободочной кишки у больных пожилого
и старческого возраста (научный обзор)

Глушков Н.И., Горшенин Т.Л., Семенов К.В., Кветный М.Б.,
Кошелев Т.Е., Скородумов А.В., Андрусенко А.В.,
Балакирева Е.В. 24

Лабораторные маркеры саркопении у детей с детским
церебральным параличом

Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Новикова В.П., Прудникова М.Д.,
Лисица И.А., Кузнецова Ю.В., Кузнецова Д.А., Мошникова А.Н.,
Лалин С.В., Крылова С.А. 30

Динамика физического развития детей первого года
жизни от матерей с ожирением

Прокопьева Н.Э., Грицинская В.Л., Иванов Д.О., Петренко Ю.В.,
Новикова В.П. 38

Особенности компонентного состава тела и его
динамики у детей с впервые выявленным сахарным
диабетом

Турун Д.П., Цораева Ф.З., Панкратова П.А., Завьялова А.Н. 46

Антибиотикорезистентность возбудителей, выделенных
от пациентов детских больниц и родильных домов при
поступлении в стационар

Любимова А.В., Светличная Ю.С., Дарьина М.Г.,
Набиева А.С., Асланов Б.И., Любимова О.Я. 55

Факторы риска пневмонии, связанной с оказанием
медицинской помощи, у пациентов после
кардиохирургических вмешательств

Садовников Е.Е. 67

Современные этиологические особенности бактериальных
гнойно-воспалительных поражений фаринготонзиллярной
зоны у пациентов с острыми респираторными вирусными
инфекциями

Давтян Н.Р., Клур М.В., Асланов Б.И., Гордеева С.А.,
Погромская М.Н., Гончаров А.Е. 74

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Актуальные проблемы и направления
совершенствования государственной политики
по борьбе с устойчивостью к антимикробным
препаратам среди населения

Авдеева М.В., Кириловская К.О., Рукавичникова А.А. 82

Сравнительная оценка нервно-психического
состояния первокурсников и студентов старших
курсов медицинского вуза

Лисовский О.В., Грицинская В.Л., Колотилов Л.В., Лисица И.А.,
Господарец М.А., Макарова Т.Ю. 91

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Значимые лабораторные показатели в случаях
повторного заражения вариантами вируса
SARS-CoV-2 (научный обзор)

Побожая И.А., Калинина Н.М. 97

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ 102

CONTENTS

MEDICAL SCIENCE

HYGIENE

Employee's health as a socio-economic resource
Vlasova E.M., Gorbushina O.Yu., Luzheckij K.P., Cinkер M.Yu.,
Belyakov A.V., Shlyapnikova Yu.A. 4

DIAGNOSIS, TREATMENT, EPIDEMIOLOGY, PREVENTION OF DISEASES

Hypofractionated and hyperfractionated radiation
therapy for locally advanced non-small cell lung
cancer (review)

Arseniev A.I., Novikov S.N., Nefedov A.O., Arseniev E.A.,
Tarkov S.A., Novikov R.V., Zozulya A.Yu., Antipov F.E.,
Barchuk A.A., Aristidov N.Yu. 14

Laparoscopic surgery in the treatment of
complicated colon cancer in elderly and senile
patients (review)

Glushkov N.I., Gorshenin T.L., Kvetniy M.B., Koshelev T.E.,
Skorodumov A.V., Savchenkov D.K., Andrusenko A.V.,
Balakireva E.V. 24

Laboratory markers of sarcopenia in children with cerebral
palsy

Zavyalova A.N., Yakovleva M.N., Novikova V.P., Prudnikova M.D.,
Lisitsa I.A., Kuznetsova Yu.V., Kuznetsova D.A., Moshnikova A.N.,
Lapin S.V., Krylova S.A. 30

Dynamics of physical development of children in the first year
of life from mothers with obesity

Prokopyeva N.E., Gritsinskaya V.L., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V.,
Novikova V.P. 38

Features of body composition and its dynamics
in children with newly diagnosed diabetes
mellitus

Turun D.P., Tsoraeva F.Z., Pankratova P.A., Zavyalova A.N. ... 46

Antibiotic resistance of pathogens isolated from patients in
children's hospitals and maternity hospitals for admission
in the hospital

Liubimova A.V., Svetlichnaya Yu.S., Daryina M.G.,
Nabieva A.S., Aslanov B.I., Liubimova O.Ya. 55

Risk factors for hospital-acquired pneumonia
in patients after cardiac
surgery

Sadovnikov E.E. 67

Modern etiological features of bacterial purulent-
inflammatory lesions of the pharyngotonsillar zone
in patients with acute respiratory viral
infections

Davyan N.R., Klur M.V., Aslanov B.E., Gordееva S.A.,
Pogromskaya M.N., Goncharov A.E. 74

PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION AND SOCIOLOGY OF HEALTH CARE

Current problems and directions for improving s
tate policy to combat antimicrobial resistance
among the population
(review)

Avdeeva M.V., Kirilovskaya K.O., Rukavichnikova A.A. 82

Comparative assessment of the neuropsychic state
of first-year and senior students of a medical
university

Lisovskii O.V., Gritsinskaya V.L., Kolotilov L.V., Lisitsa I.A.,
Gospodarets M.A., Makarova T.Yu. 91

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Significant laboratory findings in cases
of reinfection with sars-cov-2 virus variants
(review)

Pobozhaja I.A., Kalinina N.M. 97

TO AUTHORS ATTENTION 102

ЗДОРОВЬЕ РАБОТНИКА КАК СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ РЕСУРС

Е.М. Власова¹, О.Ю. Горбушина¹, К.П. Лужецкий¹, М.Ю. Цинкер¹, А.В. Беляков², Ю.А. Шляпникова²

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82

²Публичное акционерное общество «УРАЛКАЛИЙ».

Россия, 618426, Березники Пермский край, ул. Пятилетки, д. 63

Реферат

Введение. Здоровье работника относится к социально-экономической составляющей национальной безопасности. К вызовам и угрозам экономической безопасности относят недостаточность трудовых ресурсов.

Цель работы: анализ состояния здоровья работников промышленных предприятий как социально-экономической категории.

Материалы и методы. Проведен мониторинг состояния здоровья работников основных ключевых отраслей производства Края за период с 2013 по 2023 г. В процессе выполнения работы использованы вопросники; оценивались антропометрические, клинические, лабораторные данные, результаты функциональных исследований. Оценивали относительный риск развития соматических заболеваний, препятствующих продолжению профессиональной деятельности в динамике.

Результаты и обсуждение. Основным классом причин смерти трудоспособного населения являются болезни системы кровообращения 740,5 на 100000 чел. (19016). Ведущими непродовственными факторами риска артериальной гипертензии и снижения слуха на начальном периоде из поведенческих являлись курение (АГ- RR=1,7, 95%CI=1,0-2,7; $\chi^2=4,7$ p=0,03; НСТ- RR=2,7, 95%CI=1,4-5,3; $\chi^2=11,6$, p<0,001), из физиологических — избыточная масса тела или ожирение (АГ- RR=3,6, 95%CI=2,1-6,6; $\chi^2=21,9$ p<0,001; НСТ- RR=2,8, 95%CI=1,4-5,9; $\chi^2=8,0$ p=0,005), гиперхолестеринемия (АГ- RR=5,8, 95%CI=2,9-11,2; $\chi^2=38,3$, p<0,001; НСТ- RR=3,0, 95%CI=1,2-7,5; $\chi^2=5,3$ p=0,02;), из связанных с окружающей средой — социокультурные факторы (АГ- RR=2,2, 95%CI=1,1-4,2; $\chi^2=4,9$, p=0,03; НСТ- RR=3,0, 95%CI=1,2-7,5; $\chi^2=6,5$ p=0,01) и риски на рабочем месте (АГ- RR=2,1, 95%CI=1,5-3,1; $\chi^2=15,5$ p<0,001; НСТ- RR=6,2, 95%CI=3,5-10,7; $\chi^2=68,6$ p<0,001). Ведущую роль индивидуальной ответственности за здоровье работники начинают признавать только при угрозе потери работы. По результатам проведенного обследования установлено, что индекс динамики (i_d) ухудшения состояния здоровья работников за период 20113-2023 гг. <1, направленность на нормированное поведение >1, что свидетельствует в целом об эффективности проводимых мероприятий.

Выводы. Основной причиной дефицита квалифицированных кадров являются болезни системы кровообращения. Своевременная коррекция модифицируемых факторов риска, раннее выявление предикторов позволяет увеличить период активного трудового периода.

Ключевые слова: здоровье работника, промышленное производство, вредные производственные факторы, болезни системы кровообращения, артериальная гипертензия, нейросенсорная тугоухость, коррекция факторов риска, производительность труда.

Введение

Согласно концепции национальной безопасности Российской Федерации одним из национальных стратегических приоритетов выделено сбережение народа России, развитие человеческого потенциала, повышение качества жизни и благосостояния граждан¹. Под экономической безопасностью понимают «совокупность свойств состояния ее производственной подсистемы». К вызовам и угрозам экономической безопасности относят недостаточность трудовых ресурсов². Здоровье трудоспособного населения является одной из необходимых и важнейших составляющих развития промышленного потенциала страны, способной проводить самостоятельную внешнюю и внутреннюю политику. В условиях нарастания кадрового дефицита формируется необходимость сохранения работника, как

перспективного профессионала. В XXI веке здоровье работника приобретает статус экономического ресурса производства.

В европейской экономике задействовано до 70% работников в возрасте 20-64 лет, а в отечественной — почти 80%. Граждане старшего поколения — ценные носители знаний и опыта, они вносят неоспоримый вклад в совокупный интеллектуальный потенциал, в социально-экономическое развитие Российской Федерации, являются создателями значимой части материальных благ³. Следует отметить, что в РФ складываются крайне неудовлетворительные показатели здоровья граждан трудоспособного возраста, смертность граждан в трудоспособном возрасте в 3,4 раза выше в расчете на 100 тыс. населения, чем в странах ЕС [1, 13]. Здоровый во всех отношениях работник — это эффективный работник. Опыт многолетнего сотрудничества с промышленными предприятиями показывает, что снижение работоспособности по различным причинам, в том числе

¹Указ Президента Российской Федерации от 2 июля 2021 г. № 400 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации».

²Указ Президента РФ от 13 мая 2017 г. № 208 «О Стратегии экономической безопасности Российской Федерации на период до 2030 года».

³Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года.

и по состоянию здоровья отмечают у работников уже после 40 лет.

Цель исследования

Анализ состояния здоровья работников промышленных предприятий как социально-экономической категории.

Задачами работы являлось выделение основных производственных и социальных факторов риска здоровью работающих, установление причинно-следственных связей между производственными и социальными факторами риска и здоровьем работников; расчет косвенных потерь предприятия, связанных с состоянием здоровья работника.

Материалы и методы

Проведен мониторинг состояния здоровья работников основных ключевых отраслей производства Края: химической, нефтяной, и нефтехимической, чёрной и цветной металлургии, машиностроения, электротехнической и приборостроения за период с 2013 г. по 2023 г. Выполнена первичная обработка данных с использованием локальной электронной базы данных по единым параметрам здоровья в исходной точке наблюдения (2013 г.), в промежуточной (2018 г.) и конечной (2023 г.) точках. По результатам ретроспективного анализа выбрана ключевая выборка — работники, состоящие под наблюдением специалистов центра профпатологии с 2013 года, всего 540 человек, 406 — мужчин, 67 — женщин. Работники были категоризованы на группы риска; к группам высокого и очень высокого риска были отнесены 131 работник (средний стаж 37,3±7,8 лет, средний возраст 56,7±8,8 лет). Из них постоянно в центре профпатологии наблюдается 76 (58%) человек, из них 22 женщины (средний стаж 31,6±6,1 лет, средний возраст 52,9±5,3 лет), 54 мужчин (средний стаж 39,8±7,9 лет, средний возраст 57,9±8,6 лет), которым ежегодно проводился контроль с проведением реабилитационных мероприятий; 55 работников выбыли из группы (29 работников, вышедших на пенсию, 7 — умерших, 19 — отказавшихся от наблюдения). По уровню артериального давления (АД) во время первичного осмотра были сформированы группы с нормальным АД (125 чел.), с высоким нормальным АД (194 чел.) и с высоким АД (221 чел.). В процессе выполнения работы использованы вопросники, разработанные специалистами центра профпатологии, включающие вопросы о состоянии здоровья, особенностях питания, физической активности, употреблении алкогольных и никотинсодержащих продуктов, социальной удовлетворенности. Оценивались антропометрические, клинические, лабораторные данные, результаты функциональных исследований.

Для оценки условий труда были использованы результаты специальной оценки условий труда рабочих мест (карты аттестации рабочих мест), производственного контроля, собственных исследований по определению содержания химических соединений в воздухе рабочей зоны (максимально разовых концентраций) и среднесменных концентраций кремния диоксида (при содержании в пыли), а также определение фракционного состава пыли ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», материалы проверок, предоставлен-

ные Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю.

Состояние здоровья работников промышленных предприятий анализировали по результатам периодических медицинских осмотров (ПМО), обследования в центре профпатологии. На основании результатов ретроспективного анализа базы данных установлена структура заболеваемости по классам МКБ 10 за каждый период исследования.

Были определены основные производственные и социальные факторы, оказывающие влияние на здоровье работников в каждый период наблюдения, основные направления, побуждающие работника к сохранению своего здоровья и косвенные потери, связанные с ухудшением состояния здоровья работников.

Достоверность гипотезы проверяли по критерию согласия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса, U-критерий Манна–Уитни. Различия полученных результатов считали статистически значимыми при $p < 0,01$. Рассчитывали индекс динамики id^4 . Оценивали относительный риск развития соматических заболеваний, препятствующих продолжению профессиональной деятельности в динамике на основании расчета относительного риска (RR) с анализом доверительного интервала (CI). Силу связи между фактором риска и исходом оценивали по критерию Пирсона (r).

Результаты

По данным Территориального органа Федеральной службы Государственной статистики по Пермскому краю доля работников, занятых во вредных условиях труда, в 2021 г. составляла 42,8 %⁵. Коэффициент смертности мужчин составил 1827,9 на 100000 чел., женщин — 1634,1 на 100000 чел.; 28% умерших — лица трудоспособного возраста. Основным классом причин смерти являются болезни системы кровообращения (БСК) 740,5 на 100 000 чел. (19016), которые также являются основной причиной направления работника на экспертизу профпригодности — Артериальная гипертензия (АГ), а также предметом трудовых споров. Средний возраст работников 45 (29;71) лет, средний стаж 21 (5;51) лет. Анализ медицинских заключений по результатам экспертизы профпригодности центра профпатологии показал, что основными причинами направления на экспертизу по результатам ПМО являлись болезни системы кровообращения и болезни сосцевидного отростка и уха. По нозологическим формам — гипертоническая болезнь II стадии и выше, неконтролируемая АГ и снижение слуха II и более степени.

Снижение количества работников с установленными противопоказаниями по классу «Болезни кровообращения» и увеличение количества работников со снижением слуха, направляемых на экспертизу профпригодности, связано, прежде всего, с изменениями в нормативной базе.

⁴ ; где id — индекс динамики; i — отчетный (анализируемый) период, 0 — базисный (прошлый) период.

⁵ Статистический ежегодник Пермского края. 2022: Статистический сборник / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю (Пермьстат). — Пермь, 2022. — С. 349.

Основными факторами и видами работ, к которым выявлены медицинские противопоказания, были шум (пр.29 н, Приложение 1, п.4.), вибрация (п.4.3.2), параметры нагревающего микроклимата (п.4.7), тяжесть трудового процесса (п.5.1), работы в качестве крановщика (п.8), работы, непосредственно связанные с обслуживанием оборудования, работающего под избыточным давлением более 0,07 мегапаскаля (Мпа) (п.12), во взрыво- и пожароопасных производствах (п.13), подземные работы, включая работы на рудниках (п.16), управление наземными транспортными средствами (п.18)⁶.

По результатам собственных исследований ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» в крае на металлургических предприятиях на основных рабочих местах условия труда соответствовали 3 классу (вредные) второй и третьей степени вредности до степени, по данным специальной оценки условий труда (СОУТ) получены аналогичные результаты. По результатам измерений уровень производственного шума соответствовал диапазону от 82 до 97 дБА, производственной вибрации — 106-127дБ по осям X,Y,Z. Тяжесть труда обусловлена подъемом и перемещением тяжести — класс условий труда 3.2–3.3, наклонами туловища — класс условий труда 3.1–3.2. Основным психофизиологическим фактором являлся сменный график труда с ночными сменами. Химический фактор зависел от производства и был представлен на рабочих местах химическими веществами, используемыми в качестве реагентов (например, хлор, гидроксид, диоксид серы и др.) — класс условий труда 3.1-3.2, металлами, том числе редкоземельными (лопаритовые руды) — класс 2, промышленными аэрозолями, в том числе твердых частиц (пыль) — класс условий труда 3.1-3.3; полимерными смолами, фенолами и формальдегидами — класс условий труда 2.

Расчет относительного риска в 2013 году показал, что основными непроизводственными факторами риска, влияющими как на формирование АГ, так и на нейросенсорную тугоухость (НСТ), из поведенческих являлись курение (АГ — RR=1,7, 95%CI=1,0-2,7; $\chi^2=4,7$, $p=0,03$; $r=0,3$; НСТ — RR=2,7, 95%CI=1,4-5,3; $\chi^2=11,6$, $p<0,001$; $r=0,4$), из физиологических — избыточная масса тела или ожирение (АГ- RR=3,6, 95%CI=2,1-6,6; $\chi^2=21,9$ $p<0,001$; $r=0,3$; НСТ- RR=2,8, 95%CI=1,4-5,9; $\chi^2=8,0$ $p=0,005$; $r=0,2$), гиперхолестеринемия (АГ — RR=5,8, 95%CI=2,9-11,2; $\chi^2=38,3$, $p<0,001$; $r=0,4$; НСТ — RR=3,0, 95%CI=1,2-7,5; $\chi^2=5,3$ $p=0,02$; $r=0,2$), из связанных с окружающей средой — социокультурные факторы (АГ — RR=2,2, 95%CI=1,1-4,2; $\chi^2=4,9$, $p=0,03$; $r=0,2$; НСТ — RR=3,0, 95%CI=1,2-7,5; $\chi^2=6,5$ $p=0,01$; $r=0,2$) и риски на рабочем месте (АГ — RR=2,1, 95%CI=1,5-3,1; $\chi^2=15,5$ $p<0,001$; $r=0,3$; НСТ — RR=6,2, 95%CI=3,5-10,7;

⁶Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 января 2021 г. № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры».

$\chi^2=68,6$ $p<0,001$; $r=0,5$). Основным производственным фактором риска здоровью работников являлся шум, превышающий ПДУ; для АГ — (RR=2,0, 95%CI=1,2-3,6; $\chi^2=6,9$ $p=0,009$; $r=0,3$); НСТ — (RR=2,7, 95%CI=1,4-5,3; $\chi^2=11,6$, $p<0,001$; $r=0,4$).

Ведущую роль индивидуальной ответственности за здоровье работники начинают признавать только при угрозе потери работы, т.е. при сформировавшейся патологии, достигшей стадии и степени, ограничивающей трудовую деятельность (таблица 1). Для большинства работников состояние их здоровья не имело значимости и оценивалось по объективным ощущениям. Здоровье как основную составляющую активной жизни оценили 36,5% всех опрошенных.

Сохранение здоровья можно рассматривать на 3 уровнях: на уровне нации (государственный уровень), групповом (здоровьесберегающие мероприятия на предприятиях) и индивидуальном (выбор работником здоровьесохраняющих или девиантных форм поведения) уровнях. Основные полюсы отношения к собственному здоровью у населения — нормированное поведение, включающее выполнение медицинских рекомендаций и пренебрежение предписанным нормам и игнорирование рекомендаций врача [11].

Многолетний опыт работы с промышленными предприятиями края показал, что :

- работники с двумя и более факторами риска АГ, начальными признаками снижения слуха, имея рекомендации специалистов по результатам медицинских осмотров, не обращаются за медицинской помощью, не выполняют выданные рекомендации;
- в группе риска находятся те работники, которые самостоятельно еще длительное время не обратятся за медицинской помощью;
- регулярно обращаются за медицинской помощью те работники, явно в ней нуждающиеся и имеющие угрозу потери работы (перенесенный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, нарушение ритма сердца, глухота).

На государственном уровне, кроме обязательных медицинских осмотров работников, предусмотренных Трудовым кодексом⁷, в крае работает проект «Безопасный труд» на основе межведомственного сотрудничества. Сумма средств, выделенных на профилактические мероприятия предприятиям края региональным отделением Фонда социального страхования в крае составила 32 000 рублей на одного работника, которые используются преимущественно на санаторно-курортное лечение работников. Однако основная масса работников высокого и очень высокого риска (76 человек) среди факторов, влияющих на их здоровье, выделили низкое качество оказания медицинской помощи на уровне первичного звена, недоступность медицинской помощи ввиду отсутствия в медицинских организациях врачей-специалистов и длительное ожидание по электронной записи в специализированные учреждения, недоверие врачам-профпатологам (таблица 2).

На уровне работодателя основным элементом охраны здоровья работника являются также медицинские осмотры, в том числе целевые, и корпоративные программы. Количество работников, при-

⁷ТК РФ Статья 220.

Таблица 1. Сравнительный анализ результатов опроса работников с различным уровнем артериального давления по оценке собственного здоровья, %

Table 1. Comparative analysis of the survey results of workers with different levels of blood pressure assessing their own health, %

Признак / Sign	Нормальное артериальное давление / Normal blood pressure (n=79)	Высокое нормальное артериальное давление / High normal blood pressure (n=186)	Высокое артериальное давление / High blood pressure (n=275)	p*	p**
Индивидуальная ответственность пациента за здоровье / Personal patient responsibility for health	36,7	38,2	43,3	0,8	0,3
Значимость состояния здоровья / Importance of health status	54,4	50	68,7	0,5	<0,001
Работа как мотивирующий фактор сохранения здоровья / Work as a motivating factor for maintaining health	59,5	65,1	70,5	0,2	0,6

Примечание — * достоверность различий между группами 1 и 3; ** достоверность различий между группами 2 и 3.

Note: — * significance of differences between groups 1 and 3; ** significance of differences between groups 2 and 3.

нимающих активное участие в социальных программах предприятий, значимо увеличилось к 2023 году, наряду с ростом доверия к работодателю (см. таблицу 2).

Кроме того, значимыми факторами риска ухудшения здоровья работники отметили уровень заработной

платы, как возможность оплачивать профилактические мероприятия, в том числе обеспечение полноценного семейного отдыха и рационального питания, и наличие в ближайшей доступности спорткомплексов, в том числе муниципальных площадок для отдыха с наличием детской игровой и спортивной инфраструктуры.

Таблица 2. Сравнительный анализ результатов опроса работников по оценке факторов, влияющих на здоровье за период исследования, %

Table 2. Comparative analysis of the survey results of workers on factors assessment influencing health during the study period, %

Признак / Sign	2013 год / year 2013	2018 год / year 2018	2023 год / year 2023	p*	p**
Качество оказания медицинской помощи / Quality of medical care provision	25	34,2	44,7	0,01	0,2
Недоступность медицинской помощи / Unavailability of medical care	63,2	35,5	23,7	<0,001	0,1
Недоверие к врачу-профпатологу / Distrust towards professional pathologist	64,5	30,3	15,6	<0,001	0,04
Участие работников в социальных программах предприятия / Employee participation in the company's social programs	11,8	22,4	53,9	<0,001	<0,001
Доверие к работодателю / Trust in the employer	30,3	47,4	80,3	<0,001	<0,001
Уровень заработной платы / Salary level	77,6	81,6	75	0,5	0,3
Доступность спорткомплексов / Availability of sports complexes	68,4	59,2	55,2	0,3	0,8
Выполнение медицинских рекомендаций / Implementation of medical recommendations	28,9	40,8	89,5	<0,001	<0,001

Примечание — * достоверность различий между группами 1 и 3; ** достоверность различий между группами 2 и 3

Note — * significance of differences between groups 1 and 3; ** significance of differences between groups 2 and 3

На индивидуальном уровне сохраняют актуальность медицинские осмотры, конкретно — отношение работника к прохождению ПМО и к исполнению медицинских рекомендаций; рациональное питание, поведенческие аспекты, а так же активный образ жизни. Однако самостоятельно трансформи-

ровать собственное поведение были готовы лишь 27,6% работников на начальном этапе. За период исследования количество работников, самостоятельно нормирующих образ жизни, достоверно увеличилось (в 2018 г. — 48,7%, в 2023 г. — 75%; $\chi^2=10,1$ $p<0,001$; $r=0,3$).

В процессе длительного диспансерного наблюдения, несмотря на достигнутую хорошую коммуникацию между работниками и всеми сотрудниками центра профпатологии и медицинских пунктов предприятий и положительную тенденцию, достижение комплаентности к лекарственной терапии не достигло ожидаемого уровня (рис. 1), что нашло отражение в динамике клинической картины.

Снижение слуха, если это не установка работника на профессиональное заболевание, оказалось незначимым для 91,3% опрошенных. Только единицы работников после первичного направления в центр профпатологии регулярно наблюдались сурдологом и профпатологом и выполняли медицинские рекомендации. Основная причина полного отсутствия приверженности к медикаментозной терапии отрицание наличия заболевания из-за отсутствия субъективных ощущений (20,5%), на втором месте — отсутствие веры в эффективность мероприятий, обусловленное ятрогенией, а именно высказыванием врачей о бесполезности терапии, так как заболевание не лечится (11,3%). В группе диспансерного наблюдения у 3 пациентов на базовом этапе установлена хроническая нейросенсорная тугоухость III степени. Все были направлены на дополнительное обследование, проведено оперативное лечение, достигнуто восстановление слуха.

Основная причина низкой комплаентности к медикаментозной терапии при впервые установленном диагнозе артериальной гипертензии — отсутствие субъективных ощущений при повышении АД (44,4%) и отрицание наличия заболевания (37,5%), у работников, опрошенных в 2023 году, ведущей причиной была высокая стоимость препаратов (68,2%).

Анализ динамики развившихся сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у работников с диагнозом артериальная гипертензия за период наблюдения показал, что комплаентность к выполнению выданных рекомендаций снижает риск их развития и способствует сохранению профессиональной трудоспособности.

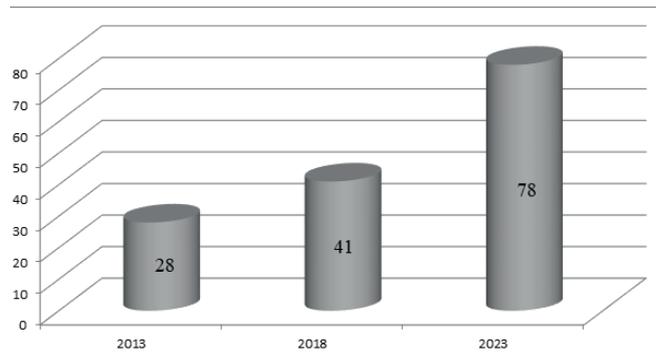


Рисунок 1. Достигнутая комплаентность к лекарственной терапии у работников группы диспансерного наблюдения за период наблюдения, %

Figure 1. Achieved compliance to drug therapy in the employees of the dispensary monitoring group during the observation period, %

Снижение количества работников с ССО напрямую связаны с достижением целевого уровня АД, напротив, у работников с неконтролируемой АГ за период наблюдения в 72,7% (у 16 работников из 22) случаев сформировались морфологические изменения, способствующие развитию нарушению ритма сердца и/или проводимости.

По результатам опроса, проведенного в 2023 г., у работников повысилась информированность о факторах риска здоровью, ответственность за сохранение собственного здоровья: увеличилось количество работников, занимающихся физической культурой самостоятельно и организованно; участвующих в спортивных мероприятиях предприятий; количество работников, отказавшихся от употребления табака и курительных смесей, ограничивших употребление алкоголя, преимущественно пива (таблица 3). Более выражена положительная динамика у работников с высоким АД.

Таблица 3. Результаты опроса работников о значимости факторов риска здоровью на индивидуальном уровне в динамике за период 2013-2023 гг

Table 3. The survey results of employees on the importance of health risk factors at the individual level in dynamics for the period 2013-2023

Признак / Sign	Группы работников в зависимости от уровня АД / Groups of employees depending on the level of blood pressure	2013 год / year 2013	2018 год / year 2018	2023 год / year 2018	p*	p**
Режим труда и отдыха / Work and rest regime	Нормальное АД / Normal blood pressure	18,5	27,6	47,3	<0,001	0,01
	Высокое нормальное АД / High normal blood pressure	22,4	44,7	56,5	<0,001	0,1
	Высокое АД / High blood pressure	11,8	23,7	42,1	<0,001	0,02
Рациональное питание / Rational nutrition	Нормальное АД / Normal blood pressure	9,2	25	40,7	<0,001	0,04
	Высокое нормальное АД / High normal blood pressure	17,1	51,3	77,6	<0,001	<0,001
	Высокое АД / High blood pressure	22,3	50	71	<0,001	0,2
Физическая активность / Physical activity	Нормальное АД / Normal blood pressure	31,6	40,8	67,1	<0,001	0,002
	Высокое нормальное АД / High normal blood pressure	30,3	57,9	75	<0,001	0,03
	Высокое АД / High blood pressure	22,4	39,5	55,3	<0,001	0,05

Употребление табака и курительных смесей / Use of tobacco and smoking mixtures	Нормальное АД / Normal blood pressure	18,4	14,5	9,2	0,1	0,3
	Высокое нормальное АД / High normal blood pressure	38,2	26,3	14,5	0,1	0,07
	Высокое АД / High blood pressure	61,8	40,8	34,2	0,01	<0,001
Выполнение медицинских рекомендаций / Implementation of medical recommendations	Нормальное АД / Normal blood pressure	7,9	11,8	21	0,02	0,1
	Высокое нормальное АД / High normal blood pressure	9,2	11,8	27,6	0,004	0,02
	Высокое АД / High blood pressure	11,8	18,4	40,8	<0,001	0,003

Примечание — * достоверность различий между группами 1 и 3; ** достоверность различий между группами 2 и 3.

Note — * significance of differences between groups 1 and 3; ** significance of differences between groups 2 and 3.

Расчет относительного риска в 2023 году показал, что факторами риска, влияющими на формирование АГ, так и на НСТ, из поведенческих являлись курение (АГ — RR=1,5, 95%CI=1,3-2,0; $\chi^2=12,4$ p<0,001; r=0,2; НСТ — RR=0,03, 95%CI=0,05-0,2; $\chi^2=43,3$, p<0,001; r=0,3), из физиологических — избыточная масса тела или ожирение (АГ — RR=1,6, 95%CI=1,5-1,8; $\chi^2=0,2$ p=0,7; r=0,02; НСТ — RR=0,2, 95%CI=0,01-0,9; $\chi^2=143,0$ p<0,001; r=0,4), гиперхолестеринемия (АГ — RR=0,8, 95%CI=0,6-1,1; $\chi^2=7,9$, p=0,005; r=0,1; НСТ — RR=0,5, 95%CI=0,01-0,5; $\chi^2=22,1$ p<0,001; r=0,2).

По результатам проведенного обследования установлено, что индекс динамики (i_d) ухудшения состояния здоровья работников за период 20113-

2023 гг. <1, направленность на нормированное поведение >1, что свидетельствует в целом об эффективности проводимых мероприятий.

Косвенные потери предприятия, связанные с состоянием здоровья работников, — это расходы, связанные со снижением производительности труда из-за утраты трудоспособности, затраты на внеочередной медицинский осмотр, обучение и стажировка «замещающего» работника и т. д., а не только объемы недопроизведенной продукции (таблица 4, 5).

Таким образом, состояние здоровья работника основных профессий промышленного предприятия является его основным экономическим ресурсом.

Таблица 4. Косвенные потери при простое одного рабочего места

Table 4. Indirect losses due to downtime of one workplace

Названия строк / Line names	Среднее по полю потери ГП, т/час / Average field loss of GP, t/hour	Потери ГП т/см / GP losses t/cm	Маржа / Margin	Денежные потери, руб./см / Monetary losses, RUB/cm
Рабочее место / Workplace	144	1728	18745,35	32 391 964,80

Таблица 5. Потери по недопроизведенной продукции при простое одного рабочего места

Table 5. Losses on under-produced products due to downtime of one workplace

Расчет по рабочему месту / Calculation by workplace	наработка в месяц, т / operating time per month, t	65000
	наработка в смену, т / working hours per shift, t	722,2222222
	в готовом продукте, т / in the finished product, t	160,4938272
	в деньгах, руб. / in money, rub.	3 008 512,96

Обсуждение

Согласно концепции факторов риска здоровью, влияющих на развитие патологических состояний принято относить "те аспекты индивидуального поведения человека, его образа жизни, рода занятий и особенностей окружающей среды, социально-экономических условий, врожденных или генетически обусловленных свойств, которые на основании эпидемиологических доказательств, связываются с развитием определенных болезненных состояний, предотвращение которых признано важным» [17].

Доказано, что конечным результатом сердечно-сосудистого континуума является хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, значительно усугубляющая трудовой прогноз работников [20]. По результатам проведенного исследования показатели АВІ и САВІ коррелировали с метаболическими нарушениями, выявленными у работников. Степень жесткости артериальной стенки влияет на уровень АД, что может быть причиной гипердиагностики АГ у работников на этапе медицинского осмотра и/или ложной резистентности к терапии [3, 10, 15, 19]. Повышение пульсового давления также ассоции-

руются с ригидностью сосудистой стенки, что послужило основанием для использования СФММ в скрининговых исследованиях и оценки риска ССО [4, 16, 18]. Раннему развитию ССО способствует нарушение функциональной активности эндотелия, что может быть применимо не только для скринингового метода диагностики, но и для оценки прогноза развития заболевания [9, 14].

К сожалению, осознание того, что повышение АД даже при отсутствии субъективных ощущений и снижение слуха являются в большинстве случаев симптомом болезней и требуют проведения обследования и медико-профилактических мероприятий, приходит к работникам достаточно поздно. «Скрытая» АГ обуславливает высокий риск ССО наравне с теми работниками, у которых установлена стабильная АГ, и, как следствие, риск экономических потерь. Только самоконтроль АД приводит к сокращению периода, требующего начала медикаментозного лечения работника, и, следовательно, снижению риска ССО, а для предприятия — снижению риска дефицита квалифицированных кадров [6, 8, 12].

Кроме общепринятых факторов риска следует видеть и так называемые отдельные группы риска: группа профессионального риска; группа риска по уровню материального положения; группа риска функционального состояния системы кровообращения; группа риска с ненормированным поведением, наличием психопатических, социально-психологических и других коллизий. Формирование модели факторов риска должно учитывать все три уровня с акцентом на здоровьесберегающем поведении индивидуума и его ответственности за собственное здоровье [2]. Здоровье работника, как качественная характеристика трудового потенциала, оказывает прямое влияние на социально-экономическое развитие нации. Утрата здоровья индивидуума — это экономические потери конкретного предприятия [5,7].

Выводы

Здоровье работника основная экономическая составляющая производства, его экономический ресурс. Косвенные потери, связанные с утратой трудоспособности, значимо превышают прямые.

Концептуальное отличие современного производства заключается в строгом нормировании производственных факторов, благодаря инновационным технологиям, что предполагает смещение акцентов к непрофессиональным факторам риска здоровью.

Основной причиной дефицита квалифицированных кадров и снижения трудового потенциала предприятий являются болезни системы кровообращения. Своевременная коррекция модифицируемых факторов риска, раннее выявление предикторов доступными скрининговыми методами позволяет сократить период до начала медико-профилактических мероприятий и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличить период активного трудового периода.

Инвестирование в здоровье способствует как развитию экономики государства в целом, так и на уровне отдельного предприятия. Сохранение здоровья следует рассматривать на всех 3 уровнях: на уровне нации, групповом и индивидуальном.

В современных экономических условиях у работодателя имеется осознанное понимание, что здоровье работников оказывает существенное влияние на производительность труда, что наглядно проявляется в разработке корпоративных программ. Непосредственное отношение к здоровью на уровне индивидуума формируется в рамках определенных социальных групп и определяется нормированием здоровьесберегающего поведения. Сохранение здоровья невозможно без наличия у работника правильной мотивации. Мотивация на здоровье, забота о здоровье должна стать главным аспектом корпоративных программ.

Список литературы / References

1. Аганбеян А.Г. Демографическая драма на пути перспективного развития России / А.Г. Аганбеян // Народонаселение. — 2017. — № 3. — С. 4-23. [Aganbegyan A.G. Demographic drama on the path of perspective development of Russia / A.G. Aganbegyan // Narodonaselenie = Population. — 2017. — №3. — pp. 4-23. DOI: 10.26653/1561-7785-2017-3-1. (In Russian)]
2. Бричка Е.И. Роль человеческого капитала в развитии экономики России / Е. И. Бричка, А. В. Бричка // Финансовые исследования. — 2018. — № 3(60). — С. 35-43. [Brichka E.I. The role of human capital in the development of the Russian economy/ E.I. Brichka, A. V. Brichka // Finansovye issledovaniya=Financial Research. — 2018. — № 3(60). — pp. 35-43. (In Russian)]
3. Вернер В.А. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в диагностике, определении степени тяжести и риска поражения магистральных сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа / В.А. Вернер, М.В. Мельник, С.А. Князева // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93, № 1. — С. 87-93. [Verner V.A. Cardio-ankle vascular index (CAVI) in diagnostics, risk and severity evaluation of magistral vessels lesion in patients with cardio-vascular diseases and type 2 diabetes / V.A. Verner, M.V. Mel'nik, S.A. Knjazeva // Terapevticheskii Arkhi = Therapeutic Archive. — 2021. — V. 93, № 1. — pp. 87-93. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200599. (In Russian)]
4. Гайсёнок О.В. Анализ показателей времени подъема пульсовой волны (UT), дельты среднего артериального давления (%MAP) и коэффициента Вейсслера (PEP/ET) как маркеров атеросклеротического поражения сосудов и снижения сократительной функции миокарда при проведении скрининговых обследований населения / О.В. Гайсёнок // Вестник уральской медицинской академической науки. — 2017. — Т. 14, №3. — С. 228-235, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-3-228-235 [Gajsyonok O.V. Analysis of pulse wave rise time (UT), delta mean arterial pressure (%MAP) and Weissler ratio (PEP/ET) as markers of atherosclerotic vascular damage and decreased myocardial contractile function during population screening examinations/O.V. Gajsyonok // Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki= Bulletin of the Ural Medical Academic Science. — 2017. — V. 14, №3. — pp. 228-235.(In Russian)]
5. Глазьев С.Ю. Человеческий потенциал как главный фактор экономического роста в новом мирохозяйственном укладе/ С.Ю. Глазьев // Научные труды Вольного экономического общества России. — 2022. — Т. 238, № 6. — С. 157-164. [Glaz'ev S.Yu. Human potential as the main factor of economic growth in the new world economic order / S.Yu. Glaz'ev // Nauchnye trudy Vol'nogo ekonomicheskogo

obshchestva Rossii = Scientific works of the Free Economic Society of Russia. — 2022. — V. 238, № 6. — pp. 157-164. (In Russian)]

6. Горбунов В.М. Многообразие современных методов измерения артериального давления и Рекомендации Европейского общества гипертензии 2018 года / В.М. Горбунов, Е.Ю. Федорова, Е.В. Платонова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2020. — Т. 16, № 1. — С. 126-132. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-10>. [Gorbunov V. M. The variety of modern methods for measuring blood pressure and the 2018 European Society of Hypertension Recommendations / V.M. Gorbunov, E.Yu. Fedorova, E.V. Platonova // Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. — 2020. — V. 16, № 1. — pp. 126-132 (In Russian)]

7. Горчакова Н.С. Роль экономики здоровья в формировании человеческого потенциала / Н.С. Горчакова // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Экономика. Управление. Право. — 2020. — Т. 20, № 2. — С. 134-140. [Gorchakova N. S. The Role of the Economy in Human Capacity-Building / N.S. Gorchakova // Izv. Sarat. unta. Nov. ser. Ser. Ekonomika. Upravlenie. Pravo. = Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Economics. Management. Law. — 2020. — V. 20, № 2. — pp. 134-140. DOI: <https://doi.org/10.18500/1994-2540-2020-20-2-134-140>. (In Russian)]

8. Ерина А.М. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики / А.М. Ерина, О.П. Ротарь, В.Н. Солнцев и др. // Кардиология. — 2019. — Т. 59, № 6. — С. 5-11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.2595>. [Erina A.M. Epidemiology of arterial hypertension in the Russian Federation — the importance of choosing diagnostic criteria/ A.M. Erina, O.P. Rotar', V.N. Solncev// Kardiologiya= Cardiology. — 2019. — V. 59, № 6. — pp. 5-11. (In Russian)]

9. Землянова М.А. Биомаркеры производственно обусловленной эндотелиальной дисфункции у работников рудообогатительных производств в условиях длительной экспозиции шума / М.А.Землянова, Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов, Д.М. Шляпников, Т.М. Лебедева // Гигиена и санитария. — 2017. — Т.96, №1. — С. 56-62. [Zemlyanova M.A. Biomarkers of work-related endothelial dysfunction in employees of ore-dressing production occupied in conditions of long-term noise exposure / M.A. .Zemlyanova, N.V. Zaitseva, D.M Shlyapnikov, D.A, Kirianov, T.M. Lebedeva // Hygiene and Sanitation = Gigiena i Sanitariya. — 2017. — V.96, №1. — pp. 56-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-1-56-62>. (In Russian)]

10. Иванов С.Ю. Неинвазивные методы исследования динамики артериального давления / С. Ю. Иванов, Б. Б. Бондаренко // Артериальная гипертензия. — 2018. — Т. 24, № 6. — С. 637-645. [Ivanov S.Yu. Non-invasive methods for studying the dynamics of blood pressure / S.Yu Ivanov, B.B. Bondarenko // Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. — 2018. — V. 24, № 6. — pp. 637-645. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-637-645. (In Russian)]

11. Ильных С.А. Практики сохранения здоровья: размышления о причинах выбора в период реальной угрозы жизнедеятельности общества / С.А.Ильных // Общество: социология, психология, педагогика. — 2020. — № 4(72). — С. 23-28. [Ilynykh S.A. Health preservation practices: reflections on the reasons for choosing during a period of real threat to society's vital activity / S.A. Ilynykh // Obshchestvo: sociologiya, psihologiya, pedagogika= Society: sociology, psychology, pedagogy. — 2020. — № 4(72). — С. 23-28. (In Russian)]

12. Платонова Е.В. Офисное артериальное давление: преодоление проблем диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии / Е.В. Платонова, Е. Ю. Федорова, В.М. Горбунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2022. — Т. 21, № 8. — С. 79-89. [Platonova E.V. Office blood pressure: overcoming the problems of diagnosis and control of arterial hypertension treatment / E.V. Platonova, E.Yu. Fedorova, V.M. Gorbunov // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. — 2022. — V.21, № 8. — pp. 79-89. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3263>. (In Russian)]

13. Рыбаковский Л.Л. Депопуляция в России, ее этапы и их особенности/ Л.Л. Рыбаковский, Н.И. Кожевникова. // Народонаселение. — 2018. — Т. 21, № 2. — С. 4-17 [Rybakovskij L.L. Depopulation in Russia, its stages and their features/ L.L. Rybakovskij, N.I. Kozhevnikova// Narodonaselenie= Population. — 2018. — V. 21, № 2. — pp. 4-17 (In Russian)]

14. Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения / А.А. Сагайдачный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2018. — Т.17, №3. — С. 5–22. [Sagaidachnyi A. A. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects / A.A. Sagaidachnyi // Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya = Regional hemodynamics and microcirculation. — 2018. — V.17, №3. — pp. 5–22. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22. (In Russian)]

15. Солнцева Т.Д. От пальпации пульса до безманжетного измерения: эволюция способов определения артериального давления / Т.Д. Солнцева, О.А.Сивакова, И.Е. Чазова // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93, № 4. — С. 526-531. [Solnceva T.D. From palpation of the pulse to cuff-free methods: evolution of arterial pressure measurement methods/ T.D. Solnceva, O.A.Sivakova, I.E. Chazova // Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive. — 2021. — V. 93, № 4. — pp. 526-531. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200690. (In Russian)]

16. Фомина Е.С. Артериальная жесткость и диастолическая функция левого желудочка у больных артериальной гипертензией с наличием старческой астении / Е.С.Фомина, В.С. Никифоров // Медицинский совет. — 2021. — №14. — С. 118-123. [Fomina E.S. Arterial stiffness and diastolic function of the left ventricle in patients with arterial hypertension and frailty / E.S. Fomina, V.S. Nikiforov// Meditsinskiy sovet = Medical Council. — 2021. — №14. — С. 118-123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-118-123>. (In Russian)]

17. Ярыгина М.В. Влияние социально-гигиенических факторов на здоровье населения Приморского края / М.В. Ярыгина, П.Ф. Кику, Т.В. Горборукова, В. Г. Морева, К.М. Сабирова, К.В. Кондратьев // Гигиена и санитария. — 2017. — Т.96, №10. — С.995-1000 [Yarygina M. V. The influence of social and hygienic factors on the health of the population of Primorsky Krai/ M.V. Yarygina, P.F. Kiku, T.V. Gorborkova, V. G. Moreva, K.M. Sabirova, K.V. Kondrat'ev// Gigiena i sanitariya= Hygiene and sanitation. — 2017. — Т.96, №10. — С.995-1000 (In Russian)]

18. Bekmuradova M.S. The relationship between elevated pulse pressure and natriuretic peptide/ M.S. Bekmuradova, S.N. Khaidarov // Journal of cardiorespiratory research. 2022, vol 3, issue 1, pp.26-29

19. Carey R.M. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association /Robert M Carey, David A Cal-

houn, George L Bakris, Robert D Brook, Stacie L Daugherty, Cheryl R Dennison-Himmelfarb, Brent M Egan, John M Flack, Samuel S Gidding, Eric Judd, Daniel T Lackland, Cheryl L Laffer, Christopher Newton-Cheh, Steven M Smith, Sandra J Taler, Stephen C Textor, Tanya N Turan, William B White//Hypertension — 2018 Nov;72(5):53-90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084.

20. *McDonagh TA*. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure/ TA McDonagh, M. Metra, M. Adamo et al //Eur Heart J 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

Контакты: Горбушина Ольга Юрьевна, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82; e-mail: mityanina.o.y@mail.ru.

Сведения об авторах:

Власова Елена Михайловна — кандидат медицинских наук, заведующий профцентром клиники профпатологии и медицины труда. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3344-3361>, SPIN-код: 8620-9082.

Горбушина Ольга Юрьевна — врач-терапевт; e-mail: mityanina.o.y@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7592-3219>, SPIN-код: 9005-2210.

Лужецкий Константин Петрович — доктор медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0998-7465>, SPIN-код: 3508-0099.

Цинкер Михаил Юрьевич — младший научный сотрудник лаборатории ситуационного моделирования и экспертно-аналитических методов управления; e-mail: cinker@fcrisk.ru ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2639-5368>, SPIN-код: 9434-7993

Беляков Анатолий Владимирович — начальник Управления по охране труда и промышленной безопасности, дирекции по охране труда, промышленной безопасности и охраны окружающей среды; e-mail: uralkali@uralkali.com

Шляпникова Юлия Александровна — начальник отдела охраны труда, управление по охране труда и промышленной безопасности, дирекции по охране труда, промышленной безопасности и охране окружающей среды; e-mail: uralkali@uralkali.com

Материал поступил в редакцию 31.05. 2024

Власова Е.М., Горбушина О.Ю., Лужецкий К.П., Цинкер М.Ю., Беляков А.В., Шляпникова Ю.А. Здоровье работника как социально-экономический ресурс // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — № 2 (91). — С. 4–13.

EMPLOYEE'S HEALTH AS A SOCIO-ECONOMIC RESOURCE

*E.M. Vlasova¹, O.Yu. Gorbushina¹, K.P. Luzheckij¹, M.Yu. Cinker¹,
A.V. Belyakov², Yu.A. Shlyapnikova²*

¹*Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. Russia, 614045, Perm, Monastyrskaya street, 82*

²*PAO «URALKALIJ», 83 Pyatiletki St, Berezniki Permskij kraj, 618426, Russian Federation*

Abstract

Introduction. Employee health is a socio-economic component of national security. Challenges and threats to economic security include insufficient labor resources.

The aim of the study is to analyze the health status of industrial enterprises workers as a socio-economic category.

Materials and methods. Monitoring of the health status of employees in the main key industries of the region was conducted for the period from 2013 to 2023. Questionnaires were used; anthropometric, clinical, laboratory data, and functional research results were evaluated. The relative risk of developing somatic diseases hindering continued professional activity was assessed over time.

Results and discussion. The main causes of death among the working-age population are diseases of the circulatory system 740.5 per 100,000 people (19016). The leading non-occupational risk factors for arterial hypertension and hearing loss in the initial period included smoking (AH — RR=1.7, 95%CI=1.0-2.7; $\chi^2=4.7$ p=0.03; HCT — RR=2.7, 95%CI=1.4-5.3; $\chi^2=11.6$, p<0.001), physiological factors such as excess body weight or obesity (AH- RR=3.6, 95%CI=2.1-6.6; $\chi^2=21.9$ p<0.001; HCT- RR=2.8, 95%CI=1.4-5.9; $\chi^2=8.0$ p=0.005), hypercholesterolemia (AH — RR=5.8, 95%CI=2.9-11.2; $\chi^2=38.3$, p<0.001; HCT — RR=3.0, 95%CI=1.2-7.5; $\chi^2=5.3$ p=0.02;), environmental factors like socio-cultural factors (AG — RR=2.2, 95%CI=1.1-4.2; $\chi^2=4.9$, p=0.03; HCT — RR=3.0, 95%CI=1.2-7.5; $\chi^2=6.5$ p=0.01) and workplace risks (AG — RR=2.1, 95%CI=1.5-3.1; $\chi^2=15.5$ p<0.001; HST — RR=6.2, 95%CI=3.5-10.7; $\chi^2=68.6$ p<0.001). Employees only begin to recognize the leading role of individual responsibility for health when facing job loss. The survey results revealed that the health deterioration index (id) of employees for the period from 2013 to 2023 was <1, indicating a trend towards normalized behavior >1, overall suggesting the effectiveness of the implemented measures.

Conclusions. The main reason for the shortage of qualified personnel is diseases of the circulatory system. Timely correction of modifiable risk factors, early detection of predictors allows to increase the of active work period.

Keywords: worker's health, industrial production, harmful production factors, circulatory system diseases, arterial hypertension, sensorineural hearing loss, correction of risk factors, labor productivity.

Contacts: Ol'ga Gorbushina, Russia, 614045, Perm, st. Monastyrskaya 82. E-mail: mityanina.o.y@mail.ru.

Information about the authors:

Elena Vlasova — MD, PhD. Head of the Professional center of the Clinic of Occupational Pathology and Occupational Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3344-3361>, SPIN-code: 8620-9082.

Ol'ga Gorbushina — The general practitioner Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies»; e-mail: mityanina.o.y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7592-3219>.

Konstantin Luzheckij — MD, PhD, D.Sc. Deputy Director for organizational and methodological work of the Federal Research Center for Medical and Preventive Technologies of Public Health Risk Management. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0998-7465>, SPIN-code: 3508-0099.

Mihail Cinker — junior research assistant Federal Budgetary Institution of Science «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies»; e-mail: cinker@fcrisk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2639-5368> SPIN-code:9434-7993

Anatolij Belyakov — Head of the Department of Labor Protection and Industrial Safety, Directorate of Labor Protection, Industrial Safety and Environmental Protection PAO «URALKALIJ»; e-mail: uralkali@uralkali.com

Yuliya Shlyapnikova — Head of the Labor Protection Department, Department of Labor Protection and Industrial Safety, Directorate of Labor Protection, Industrial Safety and Environmental Protection PAO «URALKALIJ»; e-mail: uralkali@uralkali.com

Accepted 31.05. 2024

Vlasova E.M., Gorbushina O.Yu., Luzheckij K.P., Cinker M.Yu., Belyakov A.V., Shlyapnikova Yu.A. Employee's health as a socio-economic resource // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 4–13 (In Russian).

ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННАЯ И ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

А.И. Арсеньев^{1,2}, С.Н. Новиков¹, А.О. Нефедов³, Е.А. Арсеньев¹, С.А. Тарков¹, Р.В. Новиков^{1,2},
А.Ю. Зозуля¹, Ф.Е. Антипов¹, А.А. Барчук¹, Н.Ю. Аристидов^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленин Градская, д. 68

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4

Реферат

В научном обзоре на основе анализа данных литературы, относящихся к актуальным проблемам онкологии, определяется место неконвенциональной лучевой терапии в лечении немелкоклеточного рака легкого, оцениваются ее возможности, эффективность и безопасность. При лечении местнораспространенного рака легкого используется три основных подхода к режиму фракционирования: классическое, гипофракционирование, гиперфракционирование, а также их комбинации. Различные варианты фракционирования и дозирования коррелируют с радиобиологическими эффектами облучения, непосредственными и отдаленными результатами.

Основные рандомизированные исследования и мета-анализы пока не смогли найти существенных преимуществ иных методов фракционирования облучения перед конвенциональным. Тем не менее продолжается поиск альтернативных решений. Известно, что опухолевые клетки демонстрируют ускоренную репопуляцию при проведении радиотерапии, поэтому сокращение сроков лечения может повысить его эффективность.

В основном неконвенциональное облучение используют при паллиативном облучении и при невозможности проведения стандартной синхронной химиолучевой терапии. Гипофракционированное облучение экономит ресурсы, снижает затраты на лечение, оптимизирует логистику. По данным большинства исследований она улучшает, либо не снижает выживаемость, не увеличивает токсичность и уменьшает риск подавления иммунной системы. Соответственно, метод перспективен при сочетании облучения с иммунотерапией. Гипофракционирование является методом выбора при инфекционных пандемиях для ускорения сроков лечения. Внедрение новых технологий позволяет надеяться на более широкое использование модифицированных режимов фракционирования и повышение их эффективности при раке легкого.

Однако пока наиболее авторитетные профессиональные сообщества не рассматривают неконвенциональную лучевую терапию в качестве альтернативы классическому режиму фракционирования. Утверждается, что имеющиеся данные недостаточно убедительны для окончательных выводов и требуются дальнейшие рандомизированные исследования.

Ключевые слова: обзор; немелкоклеточный рак легкого; гипофракционирование, гиперфракционирование.

Введение

В общей структуре онкологической заболеваемости в мире в 2022 г. лидирует рак легких (РЛ) находится на втором месте — 2,21 млн случаев в год, а в структуре смертности — на первом (1,8 млн.) [<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>]. Если исключить немеланомные злокачественные новообразования кожи, в Российской Федерации РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (9,8%) и на первом (16,5%) у мужчин. Количество заболевших им в 2022г. в России составило 54 375 тысяч человек (42303 мужчин и 12072 женщин). Рано или поздно умирают от РЛ 90–96% заболевших, а свыше 50% из них уже в год постановки диагноза. Несмотря на стремительное развитие диагностических и лечебных технологий 5-летняя выживаемость при РЛ во всех странах за

последние полвека не меняется, не превышая 15–20%. Восемьдесят процентов всех случаев составляет немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ). Ранняя диагностика РЛ остаётся не решённой проблемой, и более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея местнораспространённые, либо генерализованные формы опухоли [1, 3, 10].

Изучению эффективности лучевой терапии (ЛТ) при лечении всех форм и стадий РЛ, как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами, на протяжении последних десятилетий посвящено множество работ. Одним из основных направлений исследований, позволяющих надеяться на улучшение непосредственных и отдалённых результатов является лечение местнораспространенного НМРЛ (МР НМРЛ). По мнению большинства исследователей, ЛТ следует применять при первичном лечении

у 45-70% больных РЛ и у 65-75% в течение всего заболевания. На практике в настоящее время даже в странах с наиболее развитой медициной облучение используют только у 25-55% пациентов [5, 10, 19]. В России ситуация также требует оптимизации: с 2002г. по настоящее время доля первичных больных РЛ, которым проведена лучевая, или химиолучевая терапия снизилась с 20,7% до 5,2%. В последние годы предпринимаются энергичные и действенные меры по решению этой проблемы в рамках Национальной онкологической программы на 2030 [4,2].

Первыми практикующими лучевыми терапевтами были хирурги, и в 1920-е годы преобладающей стратегией было рассматривать ЛТ тождественной хирургическому вмешательству, с попытками уничтожения опухоли подведением единственной большой «тумороцидной» дозы. Соответственно, первое время в основном, использовались однофракционные режимы облучения. К 1930-м годам было продемонстрировано, что мультифракционная ЛТ более эффективна, сопровождается меньшим числом осложнений и обеспечивает дифференцированные эффекты в опухолевых и нормальных клетках [1, 7, 23]. В 1934 году Henri Coutard et al. предложили схему фракционирования 200 рентген за фракцию, 5 раз в неделю, которая превратилась в стандартный современный режим: 2 Гр за 25–35 фракций в течение 4–7 недель [6, 10, 20].

Как мировые стандарты, так и существующие в России рекомендации основными методами лечения МР НМРЛ (ША/ШВ/ШС) определяют консервативные, прежде всего химиолучевую терапию (ХЛТ). Больным в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1) может проводиться одновременная (синхронная, конкурентная) ХЛТ, а при ECOG 2 предпочтительнее последовательная. Наиболее авторитетные профессиональные сообщества придерживаются консервативных взглядов при определении оптимальных доз в условиях классического фракционирования ДЛТ, особенно в сочетании с системным лечением. Так, рекомендации Американского общества радиационной онкологии (ASTRO), Национальной комплексной онкологической сети в США (NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Совета Австралии по раку предполагают, что окончательная суммарная очаговая доза (СОД) должна находиться в пределах 60-70 Гр. Можно констатировать, что самостоятельная ХЛТ при МР НМРЛ обеспечивает высокий локо-регионарный контроль на уровне 50-60%. Только ЛТ позволяет добиться медианы выживаемости (МВ) в 8-11,5 мес., при 1-летней общей выживаемости (ОВ) 35-47%, 2-летней 12-16%, 3-летней 10-12%. Последовательная ХЛТ предоставляет возможность увеличить МВ до 13-15,5%, 1 летнюю ОВ до 50-57%, 2-летнюю до 20-28%, 3-летнюю до 19-23%, а 5-летнюю до 7-9%. Синхронная ХЛТ обеспечивает улучшение МВ до 14-29%, 2-летней ОВ до 28-33%, 3-летней до 40-43% и 5-летней до 32-44%. Доказано, что одновременная ХЛТ по эффективности превосходит последовательную, обеспечивая на 11-14% меньший общий риск смерти и преимущества в 10-15% для 2-летней ОВ, в 6-9% для 3-летней ОВ и в 4-8% для 5-летней ОВ. При синхронной ХЛТ выше показатели выживаемости,

значимы преимущества локорегионарного контроля, при увеличении легочной и пищеводной токсичности [2, 6, 10, 11, 19, 23].

Опухолевый ответ на ионизирующее излучение реализуется посредством нескольких механизмов: 1) прямое цитотоксическое воздействие, вызванное повреждением ДНК; 2) непрягая гибель опухолевых клеток, в связи с повреждением эндотелия сосудов; 3) подключение иммунных механизмов; 4) реализация немишенных механизмов. Следует учитывать, что особенности фракционирования коррелируют с радиобиологическими эффектами — при более высоких дозах облучения возрастает роль непрягой гибели опухолевых клеток в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивают немедленную тяжелую сосудистую реакцию и последующий иммунный ответ [1, 7, 9, 12, 22].

Общепринятый при МР НМРЛ режим классического (конвенционального, стандартного, обычного) фракционирования, заключающийся в подведении разовых очаговых доз (РОД) 1,8–2,0 Гр ежедневно 5–6 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 60-70 Гр был установлен исследованием онкологической Группы радиационной терапии RTOG 7301 (Radiation Therapy Oncology Group), а эффективность и достаточность ее подтверждена множеством рандомизированных клинических исследований (РКИ) и остается неизменной с 1970-х годов [2, 5, 6, 9, 11, 16, 19, 23].

Цель

На основе анализа данных литературы, относящихся к актуальным проблемам лучевого лечения, определить место неконвенционального фракционирования в лечении НМРЛ, оценить его возможности, эффективность и безопасность использования.

Материалы и методы

Произведен поиск литературы в январе-марте 2024 года с использованием медицинских баз данных: PUBMED / Cochrane Library / Medline / EMBASE / Web of Science / Global Health / Scopus / РИНЦ / Cyber Leninka, а также базы данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки (NLM) ClinicalTrials.gov и реестра клинических испытаний США ICH GCP. Поиск по неиндексированным журналам проводился вручную. Включение публикаций осуществлялось исходя из следующих критериев: рандомизированные и когортные исследования, систематические обзоры и мета-анализы. Применялся традиционный метод GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для определения значимости и обобщения в формате PICO (пациент, вмешательство, сравнение и результат — Patient, Intervention, Comparator, and Outcome).

Результаты и обсуждение

Биологический эффект лучевой терапии зависит не только от СОД, но и от величины фракций (Fraction — F) и интервала между ними. Помимо этого, были разработаны так называемые нетрадиционные (неконвенциональные) варианты фракционирования: гиперфракционирование (например, дробление укрупнённой дозы 3-4 Гр на 2-3 фракции с интервалом в 4-7 часов); ускоренное гиперфракционирование

ние; квази-гиперфракционирование; ускоренное и динамическое фракционирование (например, подведение укрупненных фракций 3-5 Гр в сочетании с облучением стандартными дозами по 1,8-2,0 Гр); гипофракционирование (подведение меньшего числа более крупных фракций; РОД \geq 3 Гр). Классические РКИ — RTOG, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); Southwest Oncology Group (SWOG), CHART, HART и CHARTWEL не смогли найти каких-либо существенных преимуществ иных методов фракционирования облучения перед конвенциональным [2, 6, 10, 15, 21, 23].

Тем не менее продолжается поиск альтернативных решений. Известно, что клетки НМРЛ демонстрируют ускоренную репопуляцию при проведении ЛТ, поэтому сокращение сроков лечения может повысить его эффективность. При этом важно достичь высоких значений биологически эффективной дозы (biologically effective dose — BED). Этого можно двумя способами — 1) гипофракционированием, либо гиперфракционированием.

Гиперфракционированная лучевая терапия привлекательна при невозможности проведения синхронной ХЛТ и рекомендована Национальным институтом здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence — NICE; Великобритания) и ССА (Австралия). Однако, помимо логистических неудобств и высоких затрат на лечение, она сопряжена с увеличением частоты и тяжести острых лучевых реакций [8,10,15,19].

Saunders M. и соавт. (n=563; 1997) разработали режим CHART (непрерывная гиперфракционированная ускоренная ЛТ — continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy), при котором подводится 36 фракций РОД = 1,5 Гр три раза в день до СОД=54 Гр всего за 12 дней и сравнили его с обычным режимом фракционирования (СОД=60 Гр/30 F/ РОД=2 Гр за 6 недель). Отмечено снижение относительного риска смерти на 24%, что эквивалентно абсолютному улучшению 2-летней выживаемости на 9%: с 20% до 29% (p=0,004, 95%CI 0,63-0,92). Наибольшая эффективность отмечена у пациентов с плоскоклеточным раком (82%), у которых относительный риск смерти снизился на 34% (абсолютное улучшение на 14% через 2 года — с 19% до 33%). В течение первых 3 месяцев тяжелая дисфагия (3+) чаще возникала в Группе CHART (19% против 3%)¹.

Логистически более удобный режим CHARTWEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less) с пропуском выходных дней использован в РКИ III фазы (n=406, 2011), в котором сравнивали режим СОД=60 Гр/40 F/ РОД=1,5 Гр/ 2 раза в день/2,5 недели с обычным фракционированием до СОД=66 Гр/33 F/ РОД= 2 Гр/ 6,5 недель. Было показано, что МВ, ОВ, через 2, 3 и 5 лет существенно не отличалась при CHARTWEL (31%, 22% и 11%) по сравнению с альтернативной Группой (32%, 18% и 7%; HR 0,92, 95% CI 0,75-1,13, p=0,43). Также достоверно не различались показатели локального

контроля (ЛК) опухоли и отдаленного метастазирования. Анализ выявил значимую тенденцию к улучшению ЛК после использования CHARTWEL по мере увеличения критериев Т или N (p=0,006-0,025) (HR 0,48, 0,26-0,89, p=0,019)².

В исследовании ECOG 2597, опубликованном Velani C.P. и соавт. (2005) две Группы пациентов после 2 курсов индукционной ХТ карбоплатин/ паклитаксел получали ЛТ либо в традиционном режиме (64 Гр), либо ускоренный курс (1,5 Гр за фракцию 3 раза в сутки до СОД 57,6 Гр) с 2 недельным перерывом. МВ в Группе ускоренного фракционирования оказалась в 1,5 раза выше по сравнению с Группой контроля (20,3 против 14,9 мес), а показатели двух- и трехлетней выживаемости — в 2 раза лучше³.

В РКИ RTOG 9410 (n=610; III фаза; Curran W.J. и соавт; 2011) сравнивали эффективность 1 последовательного и 2 синхронных режимов ХЛТ: 1) цисплатин/ винбластин/ ЛТ СОД=63 Гр один раз в день, начиная с 50-го дня; 2) тот же режим, но ЛТ с 1 дня; 3) цисплатин/ этопозид/ ЛТ СОД=69,6 Гр/ РОД= 1,2 Гр 2 раза в день, с 1-го дня. МВ составила 14,6, 17,0 и 15,6 месяцев, соответственно, 5-летняя ОВ 10%, 16% и 13% (статистически значимо выше у пациентов, получавших синхронную ХЛТ один раз в день, p=0,046). При медиане наблюдения (МН) 11 лет частота острых негематологических токсических эффектов 3-5 степени была выше при одновременной ХЛТ, но поздние токсические эффекты были одинаковыми. Синхронная ХЛТ с гиперфракционированием до 69,6 Гр по 5-летней ОВ не отличалась от обычной ХЛТ до 63 Гр (13 против 16%, p=0,46). Эзофагиты 3 степени при гиперфракционировании встречались вдвое чаще — 45 против 22% (p<0,001). Сделано заключение, что обычное фракционирование должно оставаться стандартом лечения⁴.

В мета-анализе Manguen A. et al. (2012), включившем 10 РКИ (n=2000), было продемонстрировано, что применение гиперфракционированной ЛТ по сравнению с традиционно фракционированным облучением ассоциировано с увеличением ОВ (HR=0,88, 95%CI 0,80-0,97; p=0,009), с абсолютным преимуществом в 2,5% (8,3-10,8%) через 5 лет и снижением смертности (HR=0,89; 95%CI 0,81-0,98; p=0,02). Отмечено улучшение 3-летней ОВ на 3,8% (с 15,9% до 19,7%), а 5-летней — на 2,5% (с 8,3% до 10,8%) при снижении риска смерти на 12% (HR=0,88, 95%CI 0,80-0,97; p=0,009). При этом модифицированная ЛТ существенно увеличивала риск острого эзофагита (III+ степени) с 9 до 19% (p<0,001;

²Baumann M., Herrmann T., Koch R. CHARTWEL-Bronchus studygroup. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Radiother. Oncol.* — 2011. — 100(1). — P. 76–85. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.031.

³Velani C.P. Choy H., Bonomi P. et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — 23. — P. 5883-5891.

⁴Curran W.J., Paulus R., Langer C.J. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410 // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2011. — 103(19). — P. 1452-1460. doi: 10.1093/jnci/djr325.

¹Saunders M., Dische S., Barrett A. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee // *Lancet.* — 1997. — 350(9072). — P. 161-165. doi: 10.1016/s0140-6736(97)06305-8. PMID: 9250182.

OR=2,44), не влияя на гематологическую, легочную и сердечную токсичность⁵.

В публикации М. Soliman и соавт. (n=163; III фаза; 2013) показано, что режим CHARTWEL по сравнению с традиционной ЛТ повышает эффективность, ЛК (HR=0,54; p=0,015), однако уровень местных рецидивов остаётся высоким, что требует эскалации дозы облучения. Опасность локального про Грессирования была напрямую связана с объемом облучения, но для CHARTWEL в меньшей степени⁶.

Мета-анализ 8 РКИ (n=1594, 2016), проведенный Группой MAR-LC (The Meta-Analysis of Radiotherapy in Lung Cancer — Collaborative Group) показал, что проведение модифицированной ЛТ в сравнении с конвенциональной (РОД=1,8-2 Гр; СОД=60 Гр) дало 3-процентное преимущество в 5-летней выживаемости (HR=0,87, p=0,009), увеличивая частоту эзофагитов (HR=2,11, p=0,001), не влияя на гематологическую, легочную или сердечную токсичность⁷.

Гипофракционированная лучевая терапия рассматривается как метод интенсификации дозы, актуальный при невозможности ХЛТ, либо при проведении паллиативного облучения. Ускоренная гипофракционированная ЛТ позволяет сократить общее время лечения и преодолеть быструю репопуляцию опухолевых клеток. Крупных РКИ, напрямую сравнивающих эффективность и безопасность гипофракционированного и классического облучения немного, соответственно обоснованность многих выводов на этот счет условна. Однако значительное количество публикаций в целом позволяет создать представление о перспективности, непосредственных и отдаленных результатах и возможных осложнениях обсуждаемого режима ЛТ [5,8,10,13,14,16,22,24].

Kramer G.W. и соавт. провели многоцентровое РКИ (2005; n=297; неоперабельный НМРЛ IIIA/B; PS=3-4), в котором сравнили эффективность 2 режимов гипофракционирования: СОД=16 Гр/2 F/ РОД=8 Гр против СОД=30 Гр/10F/ РОД=3 Гр. Эффективность лечения в течение первых 39 недель была одинаковой, однако отдаленные результаты существенно различались (p<0,001). 1-летняя ОВ в Группе 30 Гр/10 F была значительно лучше, чем в Группе 16 Гр/2F — 19,6% (95%CI 14,1-27,3%) против 10,9% (95%CI 6,9-17,3%), p=0,03. 3-летняя ОВ составила 5,6% (95%CI 2,8-11,3) против 1,6% (95%CI 0,4–6,1).

⁵Mauguen A., Le Pécoux C., Saunders M.I. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis // J. Clin. Oncol. — 2012. — 30(22). P. 2788-2797. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6677. PMID: 22753901; PMID: PMC4934452.

⁶Soliman M., Yaromina A., Appold S. GTV differentially impacts locoregional control of non-small cell lung cancer (NSCLC) after different fractionation schedules: subgroup analysis of the prospective randomized CHARTWEL trial / Radiother. Oncol. — 2013. — 106(3). — P. 299-304. doi: 10.1016/j.radonc.2012.12.008. PMID: 23333018.

⁷Schild S.E., Vokes E.E. Pathways to improving combined modality therapy for stage III nonsmall-cell lung cancer // Review Ann. Oncol. — 2016. — 27(4). — P. 590-599. doi: 10.1093/annonc/mdv621.

Различия в ОВ фиксировались с 15-й недели достигая 4-11%. Сделан вывод, что фракционированная схема предпочтительнее для паллиативного лечения⁸.

Belderbos J. et al. в III фазе РКИ (2007; n=158) сравнивали последовательную и конкурентную ХЛТ (гемцитабин/цисплатин или ежедневно низкая доза цисплатина + гипофракционированная ЛТ СОД=66 Гр/24 фракции / РОД=2,75 Гр в течение 32 дней). Не выявлено существенных различий в МВ (16,2 vs 16,5 мес.), 2-летней ОВ (34 vs 39%), 3-летней ОВ (22 vs 34%) и выживаемости без про Грессирования (ВБП). Токсичность 3/4 степени составила: гематологическая 30 vs 6%, острая пищеводная 5 vs 14%, поздняя пищеводная по 4%, пневмониты 14 vs 18%⁹.

Macbeth F.R. и соавт. (2007) утверждают, что при радикальной ЛТ/ХЛТ, особенно при небольших опухолях (до 4 см) вместо обычного может быть использовано гипофракционированное облучение. При функциональном статусе (Performance status — PS) 2-3 возможно использование режима 10 Гр/1F, при удовлетворительном PS возможные режимы — 16-17 Гр/2F/ РОД=8-8,5 Гр; 30 Гр/10F/РОД=3 Гр; 39 Гр/13F/РОД=3 Гр; 20 Гр/5F/ РОД=4 Гр (последний предпочтителен при угрозе нарастания дыхательной недостаточности, чтобы снизить риск отека облучаемых тканей)¹⁰.

Систематический обзор с мета-анализом был проведен Fairchild et al. (13 РКИ; n=3473; 2008) Показано, что гипофракционированная паллиативная ЛТ (СОД=35 Гр/10 F/ РОД=3,5 Гр) по сравнению с классическим режимом позволяет повысить 1-летнюю ОВ — 26,5% против 22% (p=0,002) и улучшить контроль симптомов — 77,1% против 65,4% (p=0,003), при большей частоте эзофагитов — 20,5% против 14,9% (p=0,01)¹¹.

Matsuura K. и соавт. (2009; n=10) продемонстрировали эффективность и безопасность синхронной гипофракционированной ХЛТ (СОД=65-67,5 Гр/26 F/ РОД=2,5 Гр/ V20=20,2%; карбоплатин/ паклитаксел 5 циклов еженедельно) с включением только пораженных лимфоузлов при НМРЛ IIIA/IIIB. МВ, 1, 2 и 3 летняя ОВ составили 29,5 мес. и 90,0%, 58,3% и 43,8%, соответственно. При МН 18,2 мес. не выявлено про Грессирования в лимфатических узлах. Острой или поздней токсичности ≥3 степени не бы-

⁸Kramer G.W., Wanders S.L., Noordijk E.M. Results of the Dutch National study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. — 2005. — 23(13). — P. 2962-2970. doi: 10.1200/JCO.2005.01.685. PMID: 15860852.

⁹Belderbos J., Uitterhoeve L., van Zandwijk N. EORTC LCG and RT Group. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973) // Eur. J. Cancer. — 2007. — 43(1). — P. 114-121. doi: 10.1016/j.ejca.2006.09.005. PMID: 17084621.

¹⁰Macbeth F.R., Abratt R.P., Cho K.H., Stephens R.J., Jeremic B. International Atomic Energy Agency. Lung cancer management in limited resource settings: guidelines for appropriate good care // Radiother. Oncol. — 2007. — 82(2). — P. 123-131. doi: 10.1016/j.radonc.2006.12.006. PMID: 17239979.

¹¹Fairchild A., Harris K., Barnes E. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review // J. Clin. Oncol. — 2008. — 26(24). — P. 4001-4011. doi: 10.1200/JCO.2007.15.3312. PMID: 18711191.

ло. В Группе с СОД=67,5 Гр и более рецидивов в зоне облучения не отмечено, при меньшей дозе они зафиксированы у 83,3%¹².

Bral S. и соавт. (2010; n=34) в I/II фазах оценивали возможность эскалации дозы синхронной ХЛТ (цисплатин/ доцетаксел) с использованием спиральной томотерапии при МР НМРЛ III стадии. Повышение дозы ЛТ за фракцию начиналось с 2 Гр в 4 этапа (dose cohort — DC) на 6% до 2,48 Гр. Различий в острой токсичности не было, при значительном увеличении поздней легочной токсичности в 4 когорте при РОД=2,36 Гр. Была определена максимально переносимая доза в 2,24 Гр за фракцию. Общая частота поздней легочной токсичности составила 21%, а для 1-3 когорт только 13%. Частота местного ответа достигала 61%¹³.

Casas F. и соавт. (II фаза РКИ; 2011; n=32) представили отдаленные результаты использования индукционной и консолидирующей ХТ (по 2 цикла паклитаксел/ карбоплатин), между которыми проводилась ускоренная синхронная ХЛТ (СОД=61,64 Гр/ РОД=1,8 Гр на основное поле + буст 0,88 Гр с еженедельным паклитакселем). При МН 17,2 месяца (3,8-107 мес) МВ достигла 16,9 мес, а 5-летняя и 10-летняя выживаемость — 25% и 17,5% соответственно. Среднее время до про Грессирования заболелания было 9,5 мес, а ВБП — 21% через 5 и 10 лет. Среднее время до локального про Грессирования составило 14,6 мес., а 5-10-летняя ВБП составила 35,7%. Среднее время до отдаленного метастазирования достигало 17,5 месяцев. Авторы заключили, что лечение показало хорошие результаты с приемлемой токсичностью¹⁴.

В представленном G. Rodrigues et al. руководстве ASTRO (2011) и международном консенсусе (2012; n=3708; 15 РКИ III фазы, 9 консенсусов и 5 систематических обзоров) показано, что мета-анализы РКИ не продемонстрировали существенных преимуществ в выживаемости при назначении более фракционированных схем ДЛТ с высокими ВЕД. Авторы делают вывод о большей эффективности коротких курсов паллиативной ЛТ (например, 30 Гр/10 фракций и более). Если целью лечения является облегчение симптомов, подходят короткие схемы фракционирования (включая 1- или 2-фракционные схемы), поскольку они обеспечивают сопоставимую эффективность и меньшую токсич-

ность, более удобны и требуют меньших затрат ресурсов¹⁵.

L. Reveiz и соавт. в 2012 г. опубликовали Кокрановский систематический обзор (14 РКИ; n=953), позволивший заключить, что при проведении паллиативной ДЛТ для контроля симптомов многие авторы рекомендуют использовать лечение короткими курсами (например, 10 Гр за 1 фракцию или 16–17 Гр за 2 фракции), а у пациентов с хорошим функциональным статусом можно использовать схемы с более высокими дозами (например, 36 Гр в 12 фракциях по 3 Гр)¹⁶.

В публикации Lin Q. и соавт. (РКИ; I фаза; 2013; n=13; НМРЛ III стадии) описаны результаты проведения синхронной ускоренной гипофракционированной ХЛТ (3D конформная ЛТ; РОД=3 Гр/ 5 раз в неделю; винорельбин/ карбоплатин) с эскалацией дозы (+3 Гр) до появления дозопонижающей токсичности в 3 этапа: 66, 69 и 72 Гр. Полный ответ достигал 23,1% (3/13), частичный — 61,5% (8/13), стабилизация составила 15,4% (2/13), случаев про Грессирования не было, общая частота непосредственных ответов оказалась 84,6% (11/13). Медиана ВБП составила 12 месяцев, 1 летняя ВБП — 49,4%. СОД=69 Гр признана в качестве максимально переносимой дозы¹⁷.

В I фазе исследования, описанного Bearz A. и соавт. (2013; n=37; МР НМРЛ/N2-N3; PS ECOG 0-1) проводилась индукционная ХТ (3 цикла цисплатин/ доцетаксел), затем синхронная ХЛТ (томотерапия, СОД=60 Гр/25Ф/ РОД=2,4 Гр/ 5 недель; доцетаксел 1 раз в неделю). Не было зарегистрировано тяжелой степени гематологической токсичности, пневмонитов и поздней пищеводной токсичности. Даже при эскалации дозы доцетаксела (3+3 с 10 мг/м² в неделю) до 38 мг/м² в неделю не достигнута дозопонижающая токсичность. По данным ПЭТ-КТ у 28 пациентов (85%) отмечен частичный ответ, у 2 пациентов (6%) — про Грессирование заболелания, у 2 пациентов — стабилизация (6%). Медиана ВБП составила 20 мес, а медиана ОВ — 24 мес¹⁸.

В ретроспективном анализе Zhu Z.F. и соавт. (2014; n=68; нерезектабельный МР НМРЛ) сопоставлялась эффективность последовательной ускоренной гипофракционированной ХЛТ (2 цикла винорель-

¹²Matsuura K., Kimura T., Kashiwado K. Results of a preliminary study using hypofractionated involved-field radiation therapy and concurrent carboplatin/paclitaxel in the treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer / *Int. J. Clin. Oncol.* — 2009. — 14(5). — P. 408-415. doi: 10.1007/s10147-009-0889-0. PMID: 19856048.

¹³Bral S., Duchateau M., Versmessen H. Toxicity report of a phase 1/2 dose-escalation study in patients with inoperable, locally advanced nonsmall cell lung cancer with helical tomotherapy and concurrent chemotherapy / *Cancer.* — 2010. — 116(1). — P. 241-250. doi: 10.1002/cncr.24732. PMID: 19918925.

¹⁴Casas F., Viñolas N., Ferrer F. Long-term results of a phase II trial of induction paclitaxel-carboplatin followed by concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel and consolidation paclitaxel-carboplatin in stage III non-small cell lung cancer / *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — 6(1). — P. 79-85. doi: 10.1097/JTO.0b013e318200e563. PMID: 21150466.

¹⁵Rodrigues G., Choy H., Bradley J. et al. Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline // *Pract. Radiat. Oncol.* — 2015. — 5(3). — P. 141-148. doi: 10.1016/j.prro.2015.02.012. PMID: 25957184.

¹⁶Reveiz L., Rueda J.R., Cardona A.F. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Dec 12. — 12:CD004284. doi: 10.1002/14651858.CD004284.pub3. PMID: 23235606.

¹⁷Lin Q., Liu Y.E., Ren X.C. Dose escalation of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy (at 3 Gy/fraction) with concurrent vinorelbine and carboplatin chemotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase I trial / *Radiat. Oncol.* — 2013. — 8(1):201. doi: 10.1186/1748-717X-8-201. PMID: 23957889; PMCID: PMC3765388.

¹⁸Bearz A., Minatel E., Rumeileh I.A. Concurrent chemoradiotherapy with tomotherapy in locally advanced Non-Small Cell Lung Cancer: a phase I, docetaxel dose-escalation study, with hypofractionated radiation regimen / *BMC Cancer.* — 2013. — 13:513. doi: 10.1186/1471-2407-13-513. PMID: 24176164; PMCID: PMC4228391.

бин/ цисплатин, затем ЛТ в 2 этапа без перерыва — СОД=50 Гр/20F/ РОД=2,5 Гр + 5-6F РОД=3 Гр до СОД=65-68 Гр; средняя BED=83,7 Гр; $\alpha/\beta=10$ Гр) и синхронная ХЛТ с обычным фракционированием (доцетаксел/ цисплатин; ЛТ СОД=60-66 Гр/30-33F/ РОД=2 Гр; BED=76,4 Гр). Различий в выживаемости не было. В Группе гипофракционирования МВ, 2- и 4-летняя ОВ составили 19 месяцев, 38,2% и 23,5%, а в Группе синхронной ХЛТ (РОД=2 Гр) — 19 месяцев, 44,1% и 19,6%. Пищеводная и общая токсичность были более выражены в Группе синхронной ХЛТ, различий в легочной токсичности не было¹⁹.

В ретроспективном исследовании van Reij E.J. и соавт. (2014; n=319; 4D ХЛТ; IGRT; IMRT) выполнен анализ эффективности синхронной ХЛТ (n=190; 90% классическим фракционированием РОД=2 Гр) в сравнении с последовательной (n=90; 88% гипофракционирование РОД=2,6/22-25 F и 3 Гр/13-15 F). Средняя СОД составила 59,8 Гр (BED₁₀=75,3 Гр). При МН 73,5 мес. медиана ОВ достигала 18,6 мес. при синхронной ХЛТ vs 17,4 мес. при последовательной (p=0,78). 11-месячная выживаемость только при ЛТ (39/319) была значительно меньше (p=0,006). Отмечена низкая ОВ при планируемом объеме $\geq 700\text{см}^3$ (OR 2,68, 95%CI 1,43–5,02, p<0,002)²⁰.

Maguire J. и соавт. (II фаза РКИ SOCCAR; 2014; n=130) привели данные резонансного исследования, в котором сравнивалась гипофракционированная конкурентная ХЛТ с последовательной (СОД=55 Гр/ 20F/ РОД=2,75 Гр/ 4 недели/ V20<30%/ <12см пищевода в РТВ; цисплатин/ винорельбин) при неоперабельном НМРЛ III стадии (PS 0-1; FEV1/ОФВ1 \geq 1л; TLCO \geq 50%). Смертность, связанная с лечением, составила: 2,9% (95%CI 0,36–10,2%) и 1,7% (95%CI 0,043–9,1%) для одновременной и последовательной Групп, соответственно (RR 1,25; 95%CI 0,55, 2,84). Токсичность не различалась: эзофагит \geq 3-й степени — 8,8% против 8,5% (RR 1,02; 95%CI 0,58, 1,79). ОВ — (HR=0,92; 95%CI 0,60–1,39; p=0,682). Двухлетняя ОВ составила: 50% против 46% (RR 1,06 (95%CI 0,77, 1,46) для синхронной и последовательной ХЛТ. Сделан вывод, что стратегия минимизации эффектов быстрой репопуляции с использованием гипофракционированной ХЛТ осуществима и безопасна²¹.

В исследовании Westover K.D. и соавт. (n=55; 2015; НМРЛ II-IVст., ECOG \geq 2, при невозможности синхронной ХЛТ) проводилась гипофракционирован-

ная ЛТ — 15 фракций до СОД 50, 55 и 60 Гр. При МН 12,5 месяцев медиана ОВ составила 6 месяцев без существенных различий между уровнями доз (p=0,59). Зарегистрировано 93 нежелательных явления (НЯ) \geq 3 ст., 39 летальных исходов. Не установлено связи между размером фракции и токсичностью (p=0,24). Сделан вывод, что предлагаемые режимы хорошо переносятся и являются реальной альтернативой при низких функциональных резервах²².

R. Stevens и соавт. в Кокрановском систематическом обзоре 2015г. (14 РКИ; n=3576 пациентов; обновленный вариант версий 2001/2006/2008гг.), посвященном эффективности паллиативной ЛТ при НМРЛ констатируют, что успешно используется ДЛТ с различными режимами фракционирования (19 видов — от 10 Гр/1 F до 60 Гр/30 F в течение шести недель). Мета-анализы РКИ не продемонстрировали существенных преимуществ в выживаемости при назначении более фракционированных схем с высокими биологическими дозами. Существенных различий в КЖ у пациентов при использовании различных режимов ЛТ не наблюдалось. Авторы делают вывод о высокой эффективности коротких курсов паллиативной ЛТ (например, 10 Гр/1 F; 16-17 Гр/ 2F/ РОД=8-8,5 Гр; 36 Гр/ 12 F/ РОД=3 Гр; 66 Гр/ 24 F/ РОД=2,75 Гр; 60 Гр/ 25 F/ РОД=2,4 Гр; 55 Гр/ 20 F/ РОД=2,75 Гр; 52,5 Гр/ 15 F/ РОД=3,5 Гр), которые следует тщательно планировать, соблюдая ограничения на органы риска, в частности на спинной мозг. Одной из наиболее практичных схем является 16 Гр/2F (BED₁₀=29; BED₂₅=21; BED_{1,7}=91)²³.

В РКИ, представленном van den Heuvel M.M. и соавт. (2013; n=102; II и III стадии НМРЛ) проводилась ускоренная синхронная гипофракционированная ХЛТ (СОД=66 Гр/ 24 F/ РОД=2,75; ежедневный цисплатин 6 мг/м²) \pm еженедельный цетуксимаб (400 мг/м²). МН составила 29 месяцев, частота ЛК — 84% против 92% в Группе цетуксимаба (p=0,36). Однолетний локальный интервал без прогрессирования и ОВ достигали 69% и 82% против 73% и 71% (p=0,39 и p=0,99). Сделан вывод о том, что добавление цетуксимаба не повышало эффективность лечения, увеличивая токсичность. Дальнейший анализ этих данных (РКИ NTR2230; 2015; Walraven I. и соавт.) подтвердил, что цетуксимаб не повлиял на отдаленные результаты. МВ и 5-летняя ОВ в Группе ХЛТ составили 33 месяца и 37% соответственно²⁴.

Систематический обзор Kaster T.S. и соавт. (2015) включил 33 исследования гипофракционированной ЛТ с количеством фракций 15-35, дозами за фракцию 2,3-3,5 Гр, СОД от 45-85,5, в 15 из них прово-

¹⁹Zhu Z.F., Ma H.L., Fan M. Sequential chemoradiotherapy with accelerated hypofractionated radiotherapy compared to concurrent chemoradiotherapy with standard radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer / *Technol. Cancer Res. Treat.* — 2014. — 13(3). — P. 269-75. doi: 10.7785/ctrt.2012.500375. PMID: 24066952.

²⁰Van Reij E.J., Dahele M., van de Ven P.M. et al. Changes in non-surgical management of stage III non-small cell lung cancer at a single institution between 2003 and 2010 / *Acta Oncol.* — 2014. — 53(3). — P. 316-23. doi: 10.3109/0284186X.2013.819995. PMID: 23957648.

²¹Maguire J., Khan I., McMenemin R. SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status / *Eur. J. Cancer.* — 2014. — 50(17). — P. 2939-2949. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.009. PMID: 25304298.

²²Westover K.D., Loo B.W. Jr., Gerber D.E. et al. Precision Hypofractionated Radiation Therapy in Poor Performing Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Phase 1 Dose Escalation Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2015. 93(1). — P. 72-81. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.004. PMID: 26279026.

²³Stevens R., Macbeth F., Toy E., Coles B., Lester J.F. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — 1(1):CD002143. doi: 10.1002/14651858.CD002143.pub4. PMID: 25586198; PMCID: PMC7017846.

²⁴Walraven I., Van den Heuvel M., Schaake E. Radiation dose escalation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer; 60-month follow-up of randomized phase II trial // *Journal of thoracic oncology.* — 2015. — 10 (9). — P. 212-213.

дилась синхронная ХЛТ. 2-летняя общая выживаемость достигала 18–42% при умеренной линейной зависимости от BED10: на каждый 1 Гр увеличения — абсолютное улучшение ОВ на 0,36–0,70%. В целом острая пищеводная и легочная токсичность составили 1,9% и 1,2% соответственно, поздняя токсичность — 1,4% и 6,9%. При синхронной ХЛТ эти показатели достигали для острой токсичности 14,9% и 7,9%, а поздней — 6,6% и 12,2%. 2-летняя ОВ при синхронной ХЛТ с гиподифракционированием составила 24–58%²⁵.

В проспективное обсервационное исследование de Dios N.R. и соавт. (2017; n=83; 3D ЛТ; СОД=66 Гр/24F/ РОД=2,75 Гр; BED10=84 Гр) включены больные с НМРЛ I–II стадии (n=51), не подходящие для хирургического лечения/ СТЛТ и НМРЛ III стадии (n=32) с противопоказаниями к синхронной ХЛТ. При МН 42 месяца медиана ОВ достигала 23 мес., медиана опухоль-специфической выживаемости — 36 мес., 2-летняя ОВ — 37%. При многомерном анализе PS (HR=4.14, p=0.0001), стадия (HR=2.51, p=0.005) и уровень SUVmax (HR=1.04, p=0.04) были независимыми факторами риска снижения ОВ. Тяжелой острой или поздней токсичности не зафиксировано²⁶.

В публикации Iyengar P. и соавт. (РКИ; III фаза; 2021; n=103; НМРЛ II/III стадии) проводилась гиподифракционированная (СОД=60 Гр/15F/РОД=4 Гр; IGRT) и конвенциональная ДЛТ (60 Гр/30 F) при противопоказаниях к синхронной ХЛТ. Статистически значимой разницы в 1-летней ОВ не было — 37.7% (95%CI, 24.2–51.0%) против 44.6% (95%CI, 29.9–58.3%) — p=0.29, как и в медиане ОВ, ВВП, времени до локального рецидива, отдаленного метастазирования и частоте токсических эффектов ≥3 степени [14].

Систематический обзор Fleming C. и соавт. (2016; 103 публикации; 6 исследовательских протоколов), обобщил данные о токсичности при гиподифракционированной ЛТ (3D/IMRT; 5F в неделю, РОД ≤5 Гр). При стандартном режиме 60 Гр/30F 5-летняя выживаемость при МР НМРЛ остается в пределах 10–15%. При интерпретации о Граничений доза-объем (dose-volume-constraints — DVC) имеют значение такие факторы, как поправки на неоднородность, технология облучения, алгоритм расчета дозы, количество фракций и о Граничений на органы риска. При дозах выше 80 Гр EQD2 может наблюдаться критическая токсичность (кровотечения, пищеводные свищи, бронхиальные стенозы). Общая частота острой легочной токсичности ≥3 степени при последовательной ХЛТ составила 2,9% (15/516), поздней — 4,7% (24/516), а при синхронной ХЛТ — 6,3% (10/158) и 10,1% (16/158) соответственно. Общая частота острой пищеводной токсичности ≥3 степени при последовательной ХЛТ составила 3,8% (25/663), позд-

ней — 0,9% (6/663), а при синхронной ХЛТ — 10,7% (20/187) и 4,7% (17/358) соответственно. В 3 исследованиях синхронной ХЛТ констатирована только общая легочная токсичность ≥3 степени у 3,3% (13/400) больных и пищеводная — у 10% (40/400)²⁷.

Режим умеренного гиподифракционирования (СОД=55 Гр/20F/ РОД=2,75 Гр/ 1 раз в сутки/ 4 недели) широко распространен в Великобритании. Brada M. и соавт. (2022) провели анализ эффективности его использования в сравнении с обычным фракционированием (60–66 Гр/ 30–33F) на основании данных Public Health England у больных с НМРЛ I–III стадий (n=2692; 2 Гр/Ф и n=9181; 2,75 Гр/Ф). В когорте гиподифракционирования МВ составила 25 мес. по сравнению с 29 мес. в Группе классического облучения (HR=1,16, p=0,001). Авторы заключают, что что обычные схемы фракционирования должны оставаться стандартом лечения [5].

В рекомендациях GRADE (Merlotti A. и соавт., 2021) Итальянской ассоциации лучевой терапии и клинической онкологии (Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology — AIRO) на основе актуальных публикаций и 5 крупных исследований сделан вывод, что при нерезектабельном НМРЛ III стадии сочетание последовательной химиотерапии и умеренно гиподифракционированной ЛТ не следует рассматривать в качестве альтернативы традиционной синхронной ХЛТ [18].

Заключение

Таким образом, однозначного мнения о целесообразности использования, эффективности и безопасности режимов модифицированного (неконвенционального) фракционирования при ЛТ МР НМРЛ пока не сформировано. В основном его используют при паллиативном облучении при невозможности проведения синхронной ХЛТ классическим фракционированием.

Гиподифракционированная ЛТ экономит ресурсы, снижает затраты на лечение, оптимизирует логистику. По данным большинства исследований она улучшает, либо не снижает выживаемость, не увеличивая токсичность, уменьшает риск лимфопении и подавление иммунной системы. Соответственно, метод перспективен при сочетании ЛТ с иммунотерапией. Гиподифракционирование является методом выбора при инфекционных пандемиях для ускорения сроков лечения. Новые технологии (МРТ-ускорители, протонная и адаптивная ЛТ) позволяют надеяться на более широкое использование этого режима и повышение его эффективности [17, 22, 19, 24].

В то же время основные авторитетные организации — NCCN, NICE, AIRO, консенсусная конференция ESMO, руководящие принципы AIOM, рекомендации ASCO и ASTRO пока не рассматривают неконвенциональную ЛТ в качестве альтернативы классическому режиму фракционирования. Утверждается, что имеющиеся данные недостаточно убедительны для окончательных выводов и требу-

²⁵Kaster T.S., Yaremko B., Palma D.A., Rodrigues G.B. Radical-intent hypofractionated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature // Clin. Lung Cancer. — 2015. — 16(2). — P. 71–79. doi: 10.1016/j.clcc.2014.08.002. PMID: 25450876.

²⁶De Dios N.R., Sanz X., Foro P. et al. Accelerated hypofractionated radiation therapy (AHRT) for non-small-cell lung cancer: can we leave standard fractionation? / Clin. Transl. Oncol. 2017. — 19(4). — P. 440–447. doi: 10.1007/s12094-016-1544-7. PMID: 27553602.

²⁷Fleming C., Cagney D.N., O’Keeffe S. et al. Normal tissue considerations and dose-volume constraints in the moderately hypofractionated treatment of non-small cell lung cancer // Radiother. Oncol. — 2016. — 119(3). — P. 423–431. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.013. PMID: 27084120.

ются дальнейшие исследования, включая РКИ [5, 14, 18, 19, 23].

Можно согласиться с мнением высказанном на 2 согласительной конференции ESMO по раку легкого о том, что опыт мультидисциплинарной команды в лечебном центре имеет более существенное значение для общего результата лечения, чем конкретное соблюдение протокола [10,14,20,24].

Список литературы / References

1. *Арсеньев А.И.* Радиобиология высокодозной стереотаксической лучевой терапии / А.И. Арсенев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — № 3(84). — С. 42-50. [*Arsenyev A.I.* Radiobiology of high-dose stereotactic radiation therapy / A.I. Arsenyev, S.N. Novikov, S.V. Kanaev // *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina = Preventive and clinical medicine.* — 2022. — № 3(84). — С.42-50. DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_42. (In Russian)]

2. *Каприн А.Д.* Терапевтическая радиология: национальное руководство. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 704 с. — ISBN 978-5-9704-4658-4. [*Kaprin A.D.* Therapeutic radiology: National guidelines. — Moscow: GEOTAR-Media, 2018. — 704 p. — ISBN 978-5-9704-4658-4. (In Russian)]

3. *Каприн А.Д.* Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. — 252 с. ISBN 978-5-85502-268-1. [*Kaprin A.D.* Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova // Moscow: P.A. Herzen MNIIOI = P.A. Herzen MORI, 2021. — 252 p. ISBN 978-5-85502-268-1. (In Russian)]

4. *Мерабишвили В.М.* Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (Популяционное исследование на уровне федерального округа) / В.М. Мерабишвили, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. — 2023. — № 1(69). — С. 55-66. [*Merabishvili V.M.* The state of oncological care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and mortality in the first year of life for all tumor localities. Population-based research at the federal district level) / V.M. Merabishvili, A.M. Belyaev // *Voprosy onkologii = Problems in oncology.* — 2023. — №1(69). — P. 55-66. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. (In Russian)].

5. *Brada M., Forbes H., Ashley S., Fenwick J.* Improving Outcomes in NSCLC: Optimum Dose Fractionation in Radical Radiotherapy Matters / *J. Thorac. Oncol.* — 2022. V. 17, №4. — P. 532-543. doi: 10.1016/j.jtho.2022.01.006. PMID: 35092841.

6. *Brown S., Banfill K., Aznar M.C. et al.* The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer // *Br. J. Radiol.* — 2019. — 92(1104):20190524. doi: 10.1259/bjr.20190524. PMID: 31535580; PMCID: PMC6913359.

7. *D'Andrea M.A., Reddy G.K.* Systemic Effects of Radiation Therapy-Induced Abscopal Responses in Patients with Advanced Lung Cancer / *Oncology.* — 2021. — 99(1). — P. 1-14. doi: 10.1159/000510287. PMID: 33221794.

8. *De Ruysscher D., van Baardwijk A., Wanders R., Hendriks L.E.* Individualized accelerated isotoxic concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer: 5-Year results of a prospective study // *Radiother. Oncol.* — 2019. — 135. — P. 141-146. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.009. PMID: 31015160.

9. *Espenel S., Chargari C., Blanchard P., Bockel S.* Practice changing data and emerging concepts from recent radiation therapy randomised clinical trials / *Eur. J. Cancer.* — 2022. — 171. — P. 242-258. doi: 10.1016/j.ejca.2022.04.038. PMID: 35779346.

10. *Ettlinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L.* Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2022. — 20(5). — P. 497-530. doi: 10.6004/jnccn.2022.0025. PMID: 35545176.

11. *Früh M., Betticher D.C., Stupp R., Xyrafas A.* Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Multimodal Treatment in Operable Stage III NSCLC: A Pooled Analysis on Long-Term Results of Three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01) / *J. Thorac. Oncol.* — 2019. — 14(1). — P. 115-123. doi: 10.1016/j.jtho.2018.09.011. PMID: 30267838.

12. *Gray J.E., Villegas A., Daniel D.* Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC / *J. Thorac. Oncol.* — 2020. — 15(2). — P. 288-293. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.002. PMID: 31622733; PMCID: PMC7244187.

13. *Haslett K., Bayman N., Franks K.* Isotoxic Intensity Modulated Radiation Therapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Feasibility Study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2021. — 109(5). — P. 1341-1348. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.040. PMID: 33232772; PMCID: PMC7955281.

14. *Iyengar P., Zhang-Velten E., Court L.* Accelerated Hypofractionated Image-Guided vs Conventional Radiotherapy for Patients With Stage II/III Non-Small Cell Lung Cancer and Poor Performance Status: A Randomized Clinical Trial / *JAMA Oncol.* — 2021. — 7(10). — P. 1497-1505. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3186. PMID: 34383006; PMCID: PMC8531992.

15. *Kavanaugh J., Roach M., Ji Z., Fontenot J., Hugo G.D.* A method for predictive modeling of tumor regression for lung adaptive radiotherapy // *Med. Phys.* — 2021. — 48(5). — P. 2083-2094. doi: 10.1002/mp.14529. PMID: 33035365.

16. *Ma C., Tian Z., Wang R., Feng Z., Jiang F., Hu Q., Yang F., Shi A., Wu H.* A prediction model for dosimetric-based lung adaptive radiotherapy // *Med. Phys.* — 2022. — 49(10). — P. 6319-6333. doi: 10.1002/mp.15714. PMID: 35649103.

17. *Meng Y., Luo W., Xu H., Wang W., Zhou S., Tang X., Li Z., Zhou C., Yang H.* Adaptive intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage III non-small cell lung cancer: Is a routine adaptation beneficial? // *Radiother. Oncol.* — 2021. — 158. — P. 118-124. doi: 10.1016/j.radonc.2021.02.019. PMID: 33636232.

18. *Merlotti A., Bruni A., Borghetti P.* Sequential chemohypofractionated RT versus concurrent standard CRT for locally advanced NSCLC: GRADE recommendation by the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) / *Radiol. Med.* — 2021. — 126(8). — P. 1117-1128. doi: 10.1007/s11547-021-01362-8. PMID: 33954898.

19. *Putora P.M., Leskow P., McDonald F., Batchelor T., Evison M.* International guidelines on stage III N2 non-small cell lung cancer: surgery or radiotherapy? // *ERJ Open Res.* 2020. — 6(1):00159-2019. doi: 10.1183/23120541.00159-2019. PMID: 32083114.

20. *Qiu B., Aili A., Xue L., Jiang P., Wang J.* Advances in Radiobiology of Stereotactic Ablative Radiotherapy // *Front Oncol.* — 2020. — 10. — P. 1165. doi: 10.3389/fonc.2020.01165.

21. *Trifiletti D.M., Zaorsky N.G.* Absolute Clinical Radiation Oncology. Review / *Zaorsky N.G., Trifiletti D.M., Wagner H. Jr. Lung Cancer.* — 2019. — Springer Nature Switzerland AG. — ISBN 978-3-319-96808-7 ISBN 978-3-319-96809-4. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-96809-4>.- 492 p.

22. *van Diessen J., De Ruyscher D., Sonke J.J.* The acute and late toxicity results of a randomized phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer (PET-boost trial) // *Radiother. Oncol.* — 2019. — 131. — P. 166-173. doi: 10.1016/j.radonc.2018.09.019. PMID: 30327236.

23. *Vinod S.K., Hau E.* Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions // *Respirology.* — 2020. — Suppl 2:61-71. doi: 10.1111/resp.13870. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32516852.

24. *Zhou S., Meng Y., Sun X., Jin Z., Feng W., Yang H.* The critical components for effective adaptive radiotherapy in patients with unresectable non-small-cell lung cancer: who, when and how // *Future Oncol.* — 2022. — 18(31). — P. 3551-3562. doi: 10.2217/fo-2022-0291. PMID: 36189758.

Контакты: *Арсеньев Андрей Иванович*, Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленин Градская, дом 68. E-mail: andrey.arseniev@mail.ru.

Сведения об авторах:

Арсеньев Андрей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, профессор кафедры онкологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>, SPIN-код: 9215-6839.

Новиков Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ведущий научный сотрудник. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>, SPIN-код: 7346-0687.

Нефедов Андрей Олегович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>, SPIN-код: 2365-9458.

Арсеньев Евгений Андреевич — медицинский физик. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2775-426X>, SPIN-код: 5414-4502.

Тарков Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, врач. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>, SPIN-код: 9125-4953.

Новиков Роман Владимирович — доктор медицинских наук, врач. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.

Зозуля Антон Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>, SPIN-код: 3344-5337.

Антипов Филипп Евгеньевич — врач. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.

Барчук Антон Алексеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>, SPIN-код: 3599-5665.

Аристов Николай Юрьевич — врач. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2515-7602>, SPIN-код: 5739-6973.

Материал поступил в редакцию 08.04.2024

Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Нефедов А.О., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Антипов Ф.Е., Барчук А.А., Аристов Н.Ю. Гипофракционированная и гиперфракционированная лучевая терапия местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (научный обзор) // *Профилактическая и клиническая медицина.* — 2024. — № 2 (91). — С. 15–23.

HYPOFRACTIONATED AND HYPERFRACTIONATED RADIATION THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (REVIEW)

A.I. Arseniev^{1,2}, S.N. Novikov¹, A.O. Nefedov³, E.A. Arseniev¹, S.A. Tarkov¹,
R.V. Novikov¹, A.Yu. Zozulya¹, F.E. Antipov¹, A.A. Barchuk¹, N.Yu. Aristidov²

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Russia, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya street, 68

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41

³Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology. Russia, 191036, Saint Petersburg, Ligovskiy avenue, 2-4

Abstract

In the scientific review, an analysis of literature data related to current issues of oncology, was conducted to determine the role of unconventional radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. In the treatment of locally advanced lung cancer, three main approaches to the fractionation regime are used: classical, hypofractionation, hyperfractionation and their combinations. Various fractionation and dosing options correlate with the radiobiological effects of radiation exposure, immediate and long-term results.

The main randomized studies and meta-analyses have not yet shown significant advantages of other radiation fractionation methods over conventional ones. Nevertheless, the search for alternative solutions continues. It is known that tumor cells demonstrate accelerated repopulation during radiotherapy, therefore, shortening the duration of treatment could increase its effectiveness.

Basically, non-conventional radiation is used for palliative irradiation and when it is impossible to carry out standard synchronous chemoradiotherapy. Hypofractionated radiation saves resources, reduces treatment costs, and optimizes logistics. According to the majority of studies, it improves or does not reduce survival rate, does not increase toxicity and reduces the risk of the immune system suppression. Accordingly, the method is promising when combined with radiation and immunotherapy. Hypofractionation is the method of choice in infectious pandemics to accelerate the duration of treatment. The introduction of new technologies allows to looking towards wider use of modified fractionation regimes and increase their effectiveness in lung cancer.

However, so far the most reputable professional communities do not consider unconventional radiation therapy as an alternative to the classical fractionation regimen. It is argued that the available data are not convincing enough for final conclusions and further randomized trials are required.

Keywords: review; non-small cell lung cancer; hypofractionation, hyperfractionation.

Contacts: Arseniev Andrey, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia. E-mail: andrey.arseniev@mail.ru.

Information about authors:

Andrey Arseniev — MD, PhD; D.Sc. Professor. Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>, SPIN-code: 9215-6839.

Sergey Novikov — MD, PhD, D.Sc. Head and Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>, SPIN-code: 7346-0687.

Andrey Nefedov — MD, PhD. Senior Researcher. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>, SPIN-code: 2365-9458.

Evgeny Arseniev — medical physicist. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2775-426X>, SPIN-code: 5414-4502.

Sergey Tarkov — MD, PhD, thoracic surgeon. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>, SPIN-code: 9125-4953.

Roman Novikov — MD, PhD, D.Sc. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.

Anton Zozulya — MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>, SPIN-code: 3344-5337.

Filipp Antipov — MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.

Anton Barchuk — MD, PhD. Senior Researcher. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>, SPIN-code: 3599-5665.

Nikolay Aristidov — MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2515-7602>, SPIN-код: 5739-6973.

Accepted 08.04.2024

Arseniev A.I., Novikov S.N., Nefedov A.O., Arseniev E.A., Tarkov S.A., Novikov R.V., Zozulya A.Yu., Antipov F.E., Barchuk A.A., Aristidov N.Yu. Hypofractionated and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer (review) // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 15–23 (In Russian).

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННОГО РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

Н.И. Глушков¹, Т.Л. Горшенин^{1,2}, К.В. Семенцов^{1,2}, М.Б. Кветный¹,
Т.Е. Кошелев¹, А.В. Скородумов¹, А.В. Андрусенко¹, Е.В. Балакирева¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн».
Россия, 193079, Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, к. 2.

Реферат

Одним из известных и распространенных путей развития хирургии является широкое внедрение лапароскопических технологий. Настоящий обзор посвящен определению возможностей и целесообразности внедрения лапароскопии при хирургическом лечении злокачественных новообразований ободочной кишки. Отдельное внимание уделено случаям с осложненным течением и больным старших возрастных групп.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, лапароскопия, эндовидеохирургия, острая кишечная непроходимость, гериатрия, обзор.

Введение

Традиционное лапаротомное хирургическое лечение рака ободочной кишки является травматичным вмешательством с выраженным болевым синдромом и относительно высокой вероятностью формирования как послеоперационных грыж, так и раневой инфекции. Это не весь перечень недостатков, характерных для операций с широким лапаротомным доступом. Очевидно, что уменьшение операционного доступа делает хирургическое лечение безопасней и комфортней для пациента, кроме того, уменьшается трудоемкость и число перевязок.

Активный поиск путей уменьшения доступа при хирургических вмешательствах начался еще в начале XX века. В 80-х годах М.В. Пучковым был разработан специальный набор инструментов, позволяющий выполнять полостные операции через минидоступы протяженностью 3–5 см.

Еще меньшие доступы позволяет обеспечить применение видеолапароскопических технологий. Прорывом в развитии данной технологии стала первая лапароскопическая холецистэктомия, выполненная французским хирургом Ph. Mouret в 1987 году. Лапароскопия в наибольшей степени позволяет избежать перечисленных выше недостатков открытых лапаротомных вмешательств, что создало предпосылки для ее внедрения в большинстве областей хирургии. Неуклонный рост использования лапароскопии наблюдается и при лечении рака ободочной кишки [21].

Уже в 1990 г. М. Jacobs впервые выполнил лапароскопически-ассистированную правостороннюю гемиколэктомию, Р. Lahey — резекцию сигмовидной кишки, а D. Flower — левостороннюю гемиколэктомию [1, 10].

В настоящее время лапароскопические операции при колоректальном раке активно внедряются в хирургическую практику врачей большинства развитых стран. В Российской Федерации первую лапароскопическую резекцию толстой кишки выполнил в 1993 г. Сажин В.П. [21].

Особенности лапароскопических операций

Совершенствование оборудования, накопление опыта выполнения лапароскопических операций, позволили улучшить визуализацию, упростить способы гемостаза и сделать работу хирургической бригады более удобной. Благодаря появлению новых сшивающих аппаратов, существенно упростился реконструктивный этап операций, сократилось время вмешательств. Все это делает более очевидными преимущества миниинвазивных методик. Среди них особо выделяют уменьшение интраоперационной кровопотери, болевого синдрома, раннее восстановление, сокращение продолжительности стационарного лечения [13].

Обладая очевидными преимуществами, лапароскопические операции ничем не уступают по эффективности традиционным, что подтверждают многочисленные исследования, включая крупные рандомизированные контролируемые, такие как Curet-2000, Lacy-2002, COST-2004, Leung-2004, Braga-2005, CLASSIC-2005, Braga-2007, Liang-2007. Они показали одинаковую частоту рецидивов заболевания, скорректированную и безрецидивную выживаемость [5, 22].

Благодаря перечисленным преимуществам лапароскопические технологии приобретают особое значение в связи со «старением» населения в целом и рака толстой кишки в частности. В связи с чем особенно актуальными становятся исследования, посвященные влиянию лапароскопических операций на больных старших возрастных групп.

Лапароскопия в геронтологической практике

На фоне снижения общей стрессоустойчивости организма у больных пожилого и старческого возраста происходит снижение переносимости и хирургической травмы. У пациентов старших возрастных групп операция приводит к тем или иным нарушениям функции почти всех органов и систем, увеличивая число послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов.

Операции по поводу рака толстой кишки относятся к одним из наиболее сложных вмешательств и

при традиционной широкой лапаротомии являются крайне травматичными. Реакции иммунной и нейрогуморальной систем у больных пожилого и старческого возраста приобретают особое значение в связи характерными для них явлениями иммунодефицита. Чем более выражен деструктивный компонент операции, тем сильнее будут функциональные изменения. Широкая лапаротомия является значимым компонентом тяжести операции и связана с выбросом значительного количества цитокинов [8]. Благодаря малой травматичности доступов и прецизионности манипуляций лапароскопические технологии позволяют минимизировать операционную травму и стрессорную реакцию на вмешательство [8, 19]. Уменьшение выраженности воспалительных реакций и иммуносупрессии способствует уменьшению числа послеоперационных осложнений и сокращению восстановительного периода [8, 15, 19].

Таким образом, лапароскопия имеет особое значение для гериатрической хирургии. Современное оборудование и техника при операциях через мини-доступы позволяют использовать лапароскопические операции у пациентов преклонного возраста как в плановом порядке, так и в неотложной хирургии, включая осложненные случаи [4, 17]. Более того, они становятся даже предпочтительнее традиционных открытых вмешательств. Лапароскопия у больных пожилого и старческого возраста применяется при большинстве хирургических заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства, включая желчнокаменную болезнь, грыжи, заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, урологические и гинекологические заболевания, болезни кишечника, а также при лечении рака толстой кишки [4, 13].

По мере распространения лапароскопии на все более сложные операции на первый план выходит не вопрос о целесообразности, а решение технических аспектов вмешательства. К примеру, при операциях на толстой кишке открытым остается выбор объема лимфодиссекции и способа мобилизации между латерально-медиальным и медиально-латеральным [13].

В то же время операции с лапароскопией имеют и ряд негативных эффектов. Одним из наиболее очевидных из них является необходимость в создании карбоксиперитонеума. Увеличение внутрибрюшного давления более 14 мм ртутного столба оказывает негативное воздействие на все органы системы. Нарушается функция диафрагмы, растет сопротивление легких, уменьшается их емкость, наблюдается ротация сердца. Вентиляционно-перфузионные изменения в легких в свою очередь приводят к гиперкапнии, а в дальнейшем и к ацидозу. На фоне повышения внутрибрюшного давления происходит ускорение венозного возврата крови из органов живота. Вначале сердечный выброс несколько растет, но затем, в следствие запустевания и увеличения резистентности сосудов брюшной полости, наблюдается его уменьшение [12, 14]. Сдавление артерий и вен живота может стать причиной ишемии внутренних органов и тканей, что приводит как к нарушению функции органов, так и к нарастанию ацидоза в крови. В свою очередь нарушение функции одних

органов оказывает негативное влияние на работу других. Так при сдавлении почек и их сосудов в крови растет уровень антидиуретического гормона, оказывая патологическое влияние на другие органы [3]. Компрессия нижней полой вены, поясничных и других вен приводят к гипертензии в их притоках, способствуя повышению давления в спинномозговом канале, желудочках мозга, и затрудняя венозный кровоток головного мозга. В результате создаются предпосылки к появлению неврологического дефицита и когнитивных расстройств, затягивается время выхода из наркоза [23].

Очевидно, что указанные негативные эффекты карбоксиперитонеума особенно значимы для больных старших возрастных групп в связи с характерной для них сопутствующей патологией. Например, повышение внутрибрюшного давления может спровоцировать обострения ишемической болезни сердца, или, при хронической болезни почек, стать причиной анурии.

Неблагоприятные эффекты лапароскопических вмешательств также могут быть связаны с положением больного. Приподнятый головной конец операционного стола приводит к уменьшению возврата венозной крови, оказывая негативное влияние на работу сердца и усугубляя, описанные выше, последствия карбоксиперитонеума. При придании больному положения Тренделенбурга артериальное давление немного снижается, однако функциональное состояние сердца при этом не страдает. В таком положении, только избыточное давление карбоксиперитонеума приводит к нарушению работы сердца [1].

Уменьшить негативные последствия карбоксиперитонеума позволяет инфляция газа со скоростью не более 1 литра в минуту, поддержание давления не более 10–12 мм ртутного столба, сокращение времени повышенного внутрибрюшного давления и использованием оптимальных режимов искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Последние два условия позволяют осуществить современные инструменты (сшивающие аппараты, порт ручной ассистенции и т.д.), использование современной аппаратуры, включая аппаратуру ИВЛ, а также применение таких приемов как экстракорпоральное формирование анастомозов. В итоге, при сравнительном анализе операций на ободочной кишке у больных пожилого и старческого возраста, большинство исследований указывает на неоспоримые преимущества современных лапароскопических вмешательств над открытыми операциями с широким лапаротомным доступом [5].

На фоне роста числа больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста, несмотря на все успехи лапароскопических технологий, большое значение приобретает полноценный отбор больных к операции. От учета показаний и противопоказаний к операции, зависит объем предоперационной подготовки и обследования. Противопоказания к лапароскопическим операциям разделяют на общие и местные. К первым относятся заболевания органов и систем в стадии декомпенсации. Местные противопоказания связаны с распространенностью опухолевого процесса. При этом в целом ряде исследований было доказано, что возраст при злока-

чественных новообразованиях толстой кишки не является противопоказанием к лапароскопической операции [5].

Лапароскопические операции при опухолевой обтурационной толстокишечной непроходимости

Большая часть исследований посвящена плановым операциям, оставляя открытым вопрос о применении лапароскопических вмешательств в осложненных случаях рака ободочной кишки. Решение данного вопроса упрощает большой положительный опыт эндовидеохирургии при острых хирургических заболеваниях, включая острый холецистит, панкреатит, перфоративную язву желудка и ДПК у больных разных возрастных групп [4]. Казалось бы, сложнее обстоит дело в случае развития острой кишечной непроходимости (ОКН). Расширение кишечника затрудняет обзор брюшной полости, повышает внутрибрюшное давление, на этом фоне карбоксиперитонеум может привести к формированию компартмент-синдрома. Однако и в этом случае, накопленный опыт позволяет применять лапароскопию, что неоднократно было показано на примере, наиболее часто встречаемой, спаечной кишечной непроходимости [2, 17]. Эффективность и целесообразность лапароскопии при острой спаечной кишечной непроходимости подтверждает и рандомизированное международное многоцентровое исследование [16]. Среди положительных сторон лапароскопических операций, в сравнении с открытыми вмешательствами, выделяют раннее восстановление перистальтики кишечника, снижение болевого синдрома, уменьшение числа послеоперационных осложнений, сокращение сроков стационарного лечения [2, 16, 17]. Использование лапароскопии при острой обтурационной опухолевой непроходимости сопровождается уменьшением частоты послеоперационных осложнений до 7,1% и летальности до 1,8%, позволяя снизить летальность на этапе радикального вмешательства до 6,5% [2, 21].

В настоящее время лапароскопия применяется и при других причинах острой кишечной непроходимости, включая обтурацию инородным телом, инвагинацию, заворот тонкой кишки [2, 9, 13]. Ряд авторов, в случае острой опухолевой кишечной непроходимости, предлагают лапароскопическое формирование колостомы [2, 21]. Операция позволяет осуществить декомпрессию ободочной кишки на высоте непроходимости, выполнить дополнительный диагностический поиск и провести полноценную подготовку перед радикальным вмешательством. И все-таки лапароскопические вмешательства при острой кишечной непроходимости, в сравнении с открытыми операциями, имеют больше противопоказаний, накладывая повышенные требования к отбору пациентов. Среди них выделяют значительное расширение петель тонкой кишки по данным обзорной рентгенографии живота, множественные послеоперационные рубцы, декомпенсация заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем [16, 17]. Компромиссным решением в таких случаях являются видеоассистированные операции, когда помимо лапароскопии осуществляется минидоступ в проекции патологического очага [23]. По степени травматичности такие операции за-

нимают промежуточное положение между лапароскопическими и традиционными лапаротомными вмешательствами.

Более сложным вопросом является возможность радикального лапароскопического вмешательства при осложненных случаях злокачественных новообразований ободочной кишки. Среди единичных публикаций, большинство посвящено случаям с успешным консервативным разрешением явлений острой кишечной непроходимости либо случаям с ОКН в компенсированной и субкомпенсированной стадиях [6, 7]. Кроме того, во многих исследованиях представлено небольшое число наблюдений, определяются низкая степень доказательности и элементы предвзятости. Несмотря на указанные недостатки, метаанализ исследований позволяет сделать вывод о преимуществах лапароскопических технологий и необходимости их использования в экстренных случаях. К подобным выводам на основе метаанализа исследования Prospero (CRD42016044108) пришли и Cicocchi R. [7].

Лапароскопически-ассистированные операции

Несмотря на преобладающее мнение о перспективности развития лапароскопических технологий и постепенное расширение показаний для их применения, возможности одной только эндовидеохирургии для радикального лечения осложненных форм рака ободочной кишки существенно ограничены. Промежуточное положение между лапароскопическими и открытыми операциями занимают лапароскопически-ассистированные вмешательства (HALS — hand assisted laparoscopic surgery). Данные операции частично выполняются лапароскопически в брюшной полости, а частично традиционно, открытым способом, через разрез брюшной стенки. Наименование методики было предложено гинекологом Мейгосом в 1991 г. [11, 18, 24].

По мере накопления опыта, помимо внедрения современных инструментов и аппаратуры, совершенствовалась организация операций, которые стали представлять собой строгую последовательность открытых и лапароскопических манипуляций. Появилось более полное понимание возможностей обеих методик и способов их сочетания. Смена методики оперирования из вынужденной стала запрограммированной, войдя в алгоритм вмешательств. Открытые и лапароскопические этапы помимо выполнения непосредственно лечебных манипуляций приобрели характер подготовительного действия для смены друг друга. Такой подход позволяет совместить положительные стороны методик и нивелировать отрицательные.

Технология лапароскопически-ассистированных (комбинированных) операций позволила уменьшить отрицательные эффекты карбоксиперитонеума, создавая условия для более активного внедрения лапароскопических технологий при оперировании пациентов с сопутствующей патологией, пациентов старших возрастных групп, что особенно важно при злокачественных новообразованиях ободочной кишки [6, 20].

Заключение

Внедрение эндовидеохирургических технологий при оперативном лечении больных с злокачествен-

ными новообразованиями ободочной кишки способствует существенному расширению возможностей хирургии и улучшению качества оказания медицинской помощи. Однако современный уровень развития лапароскопии сохраняет целый ряд ограничений к применению. Частично нивелировать эти ограничения позволяют лапароскопически-ассистированные операции, однако, по мере накопления опыта, развития технологий и аппаратуры определяется тенденция к расширению применения лапароскопии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Предоставленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Список литературы / References

1. Влияние положения Тренделенбурга и пневмоперитонеума на сердечно-сосудистую систему при робот-ассистированной радикальной простатэктомии / И.И. Лutfаракhманов, П.И. Миронов, И.Р. Галеев, В.Н. Павлов // Экспериментальная и клиническая урология. — 2020. — № 4. — С. 10-17. [*The influence of the Trendelenburg position and pneumoperitoneum on the cardiovascular system during robot-assisted radical prostatectomy / I.I. Lutfarakhmanov, P.I. Mironov, I.R. Galeev, V.N. Pavlov // Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology. — 2020. — No. 4. — pp. 10-17. (in Russian)*]
2. Значение лапароскопии в диагностике и лечении кишечной непроходимости различной этиологии / Э.Э. Топуззов, К.С. Абдулахимов, М.А. Абдулаев, А.М. Авдеев, В.А. Шекилиев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2019. — Т. 65, № 1. — С. 101-106. [*The importance of laparoscopy in the diagnostics and treatment of the intestinal obstruction of various etiology / E.E. Topuzov, K.S. Abduhalimov, M.A. Abdulaev, A.M. Avdeev, V.A. Shekiliev // Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii = Bulletin of the Russian Military medical academy. — 2019. — Vol. 65, № 1. — Pp. 101-106. (in Russian)*]
3. Изменения микроциркуляции при интраабдоминальной гипертензии в хирургии / Ю. С. Лобанов, С. Л. Лобанов, К. Г. Шаповалов // Новости хирургии. — 2018. — Т. 26. — № 4. — С. 465-472. [*Changes in microcirculation in intraabdominal hypertension in surgery / Yu. S. Lobanov, S. L. Lobanov, K. G. Shapovalov // Novosti hirurgii = Surgery news. — 2018. — vol. 26. — No. 4. — pp. 465-472. (in Russian)*]
4. Малоинвазивные методы в хирургии лиц пожилого и старческого возраста / В.О. Трахимец, Е.Д. Скрыбыкин, Е.Я. Гудова, В.А. Белобородов, М.А. Кожевников // Научные исследования. — 2017. — № 4 (15). — С. 66-68. [*Minimally invasive methods in surgery of the elderly and senile / V.O. Trokhimets, E.D. Skrybykin, E.Ya. Gudova, V.A. Beloborodov, M.A. Kojevnikov // Nauchnye issledovaniya = Scientific research. — 2017. — № 4 (15). — P. 66-68. (in Russian)*]
5. Baloyiannis I. Comparing the safety, efficacy, and oncological outcomes of laparoscopic and open colectomy in transverse colon cancer: a meta-analysis / I. Baloyiannis // *Colorectal Disease* — 2020. — Vol. 35, № 3. — P. 373-386.
6. Chaouch M.A. A meta-analysis comparing hand-assisted laparoscopic right hemicolectomy and open right hemicolectomy for right-sided colon cancer / M. A. Chaouch, M. W. Dougaz, M. Mesbehi, H. Jerraya, R. Nouira, J. S. Khan, C. Dziri // *World journal of surgical oncology*. — 2020. — Vol. 18, №1. — P. 91.
7. Cirocchi R. Laparoscopic versus open colectomy for obstructing right colon cancer : a systematic review and meta-analysis / R. Cirocchi, F. C. Campanile, S. Di Saverio, G. Popivanov, L. Carlini, D. Pironi, R. Tabola, N. Vettoretto // *Journal of visceral surgery*. — 2017. — Vol. 154, № 6. — P. 387-399.
8. Faisal, M. Effects of analgesic and surgical modality on immune response in colorectal cancer surgery / M. Faisal // *Surgical oncology*. — 2021. — Vol. 38. — P. 101-102.
9. Gari M. K. M. Laparoscopic management for gallstone ileus, case report / M.K.M. Gari, A. Eldamati, M. S. Foula, A. Al-Mulhim, A. A. Abdulmomen // *International journal of surgery case reports*. — 2018. — Vol. 51. — P. 268-271.
10. Jiang W. Z. Short-term outcomes of laparoscopy-assisted vs open surgery for patients with low rectal cancer: The LASRE randomized clinical trial / W. Z. Jiang, J. M. Xu, J. D. Xing, H. Z. Qiu, Z. Q. Wang, L. Kang, H. J. Deng, W. P. Chen, Q. T. Zhang, X. H. Du, C. K. Yang, Y. C. Guo, M. Zhong, K. Ye, J. You, D. B. Xu, X. X. Li, Z. G. Xiong, K. X. Tao, K. F. Ding, W. D. Zang, Y. Feng, Z. Z. Pan, A. W. Wu, F. Huang, Y. Huang, Y. Wei, X. Q. Su, P. Chi // *JAMA Oncol*. — 2022. — Vol. 8, № 11. — P. 1607-1615.
11. Kohga A. Ileo-ileal intussusception caused by lymphangioma of the small bowel treated by single-incision laparoscopic-assisted / A. Kohga, A. Kawabe, Y. Hasegawa, K. Yajima, T. Okumura, K. Yamashita, J. Isogaki, K. Suzuki, A. Komiyama // *World journal of gastroenterology*. — 2017. — Vol. 23, № 1. — P. 167.
12. Leon M. Abdominal compartment syndrome among surgical patients / M. Leon, L. Chavez, S. Surani // *World journal of gastrointestinal*. — 2021. — Vol. 13, № 4. — P. 330.
13. Luo W. Laparoscopic versus open surgery for elderly patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of matched studies / W. Luo, M. Wu, Y. Chen // *ANZ J Surg*. — 2022. — Vol. 92, № 9. — P. 2003-2017.
14. Rajasurya V. Abdominal compartment syndrome: Often overlooked conditions in medical intensive care units / V. Rajasurya, S. Surani // *World Journal of Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 26, №3. — P. 266-278.
15. Raycraft T. Causes of mortality in older patients with stage 3 colon cancer / T. Raycraft, W.Y. Cheung, Y. Yin, C. Speers, J.J. Ko, C. Mariano // *Journal of geriatric oncology*. — 2019. — Vol. 10, № 1. — P. 138-142.
16. Sallinen V. Laparoscopic versus open adhesiolysis for adhesive small bowel obstruction (LASSO): an international, multicentre, randomised, open-label trial / V. Sallinen, S. Di Saverio, E. Haukijärvi, R. Juusela, H. Wikström, V. Koivukangas, F. Catena, B. Enholm, A. Birindelli, A. Leppäniemi, P. Mentula // *The Lancet gastroenterology & hepatology*. — 2019. — Vol. 4, № 4. — P. 278-286.
17. Sebastian-Valverde E. The role of the laparoscopic approach in the surgical management of acute adhesive small bowel obstruction / E. Sebastian-Valverde, I. Poves, E. Membrilla-Fernández, M. J. Pons-Fragero, L. Grande // *BMC Surgery*. — 2019. — Vol. 19, № 1. — P. 40.
18. Sheng Q.S. Complete mesocolic excision in right hemicolectomy: comparison between hand-assisted laparoscopic and open approaches / Q.S. Sheng, Z. Pan, J. Chai, X.-B. Cheng, F.-L. Liu, J.-H. Wang, W.-B. Chen, J.-J. Lin // *Annals of surgical treatment and research*. — 2017. — Vol. 92, № 2. — P. 90-96.
19. Shi L. Laparoscopic surgery versus open surgery for colorectal cancer: impacts on natural killer cells / L. Shi,

H. Guo, Z. Zheng, J. Liu, Y. Jiang, Y. Su // *Cancer control*. — 2020. — Vol. 27, № 1. — DOI 10.1177/1073274820906811.

20. *Siddiqui J.* Thirteen-year experience with hand-assisted laparoscopic surgery in colorectal patients ANZ / J. Siddiqui, C. J. Young // *Journal of surgical oncology*. — 2020. — Vol. 90, № 1. — P. 113-118.

21. *Ustuner M. A.* Laparoscopic versus open surgery in colorectal cancer: Is laparoscopy safe enough? / M. A. Ustuner, A. Deniz, A. Simsek // *J coll physicians surg pak*. — 2022. — Vol. 32, № 9. — P. 1170-1174.

22. *Yamada K.* Three cases of obstructive left-sided colon cancer resected by laparoscopic surgery / K. Yamada, N. Suzuki, S. Tomochika, H. Tanaka, Y. Tokumitsu, S. Kanekiyo, Y. Tokuhisa, M. Iida, K. Sakamoto, S. Takeda, S. Yamamoto, S. Yoshino,

S. Hazama, T. Ueno, H. Nagano // *Gan to kagaku ryoho*. — 2018. — Vol. 45, № 1. — P. 109-111.

23. *Yamauchi S.* Minimally invasive surgery for colorectal cancer / S. Yamauchi, T. Matsuyama, M. Tokunaga, Y. Kinugasa // *JMA journal*. — 2021. — Vol. 4, №1. — P. 17-23.

24. *Zhang X.* Hand-assisted laparoscopic surgery versus conventional open surgery in intraoperative and postoperative outcomes for colorectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis / X. Zhang, Q. Wu, C. Gu, T. Hu, L. Bi, Z. Wang // *Medicine*. — 2017. — Vol. 96, № 33. — DOI 10.1097/MD.0000000000007794.

Контакты: Глушков Николай Иванович, Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; e-mail: nikolay.glushkov@szgmu.ru.

Сведения об авторах:

Глушков Николай Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8146-4728>, SPIN-код: 8734-2053.

Горшенин Тимофей Леонидович — доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0079-4849>, SPIN-код: 6124-1311.

Семенов Константин Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1056-3168>, SPIN-код: 2293-0045.

Кветный Михаил Борисович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5822-1779>, SPIN-код: 8271-5020.

Кошелев Тарас Евгеньевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6399-6963>, SPIN-код: 8939-7732.

Скородумов Анатолий Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7111-3831>, SPIN-код: 3180-6998.

Андрусенко Анастасия Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2883-495X>, SPIN-код: 4453-6033.

Балакирева Елена Викторовна — студент. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0529-1182>.

Материал поступил в редакцию 14.03.2024

Глушков Н.И., Горшенин Т.Л., Семенов К.В., Кветный М.Б., Кошелев Т.Е., Скородумов А.В., Андрусенко А.В., Балакирева Е.В. Лапароскопические операции в лечении осложненного рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — № 2 (91). — С. 24–29.

LAPAROSCOPIC SURGERY IN TREATMENT OF COMPLICATED COLON CANCER IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS (REVIEW)

N.I. Glushkov¹, T.L. Gorshenin^{1,2}, K.V. Sementsov^{1,2}, M.B. Kvetniy¹, T.E. Koshelev¹, A.V. Skorodumov¹,
A.V. Andrusenko¹, E.V. Balakireva¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 195067, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41

²Hospital for War Veterans. Russia, 193079, Saint Petersburg, Narodnaya street, 21, room 2

Abstract

One of the well-known and widespread ways of surgical techniques development is the widespread introduction of laparoscopic technologies. The present review is devoted to determining the possibilities and feasibility of implementing laparoscopy in the surgical treatment of malignant neoplasms of the colon. Special attention is paid to cases with a complicated course and patients of older age groups.

Keywords: colon cancer, laparoscopy, endovideosurgery, acute intestinal obstruction, geriatrics, review.

Contacts: *Nikolay Glushkov*, Russia, 195067, Saint Petersburg, Piskarevsky prospect, 47. E-mail: nikolay.glushkov@szgmu.ru.

Information about authors:

Nikolay Glushkov — MD, PhD, DSc. Professor, head of the Department of General surgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8146-4728>, SPIN-code: 8734-2053.

Timofey Gorshenin — MD, PhD, DSc. Associate Professor of the Department of General surgery. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0079-4849>, SPIN-code: 6124-1311.

Konstantin Sementsov — MD, PhD, DSc. Associate Professor of the Department of General Surgery, chief of surgery department of «Hospital for veterans of wars». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1056-3168>, SPIN-code: 2293-0045.

Mikhail Kvetniy — MD, PhD, Associate Professor of the Department of General surgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5822-1779>, SPIN-code: 8271-5020.

Taras Koshelev — MD, PhD. Associate Professor of the Department of General surgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6399-6963>, SPIN-code: 8939-7732.

Anatoliy Skorodumov — MD, PhD. Associate Professor of the Department of General surgery. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7111-3831>, SPIN-code: 3180-6998.

Anastasia Andrusenko — MD, PhD. Associate Professor of the Department of General surgery. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2883-495X>, SPIN-code: 4453-6033.

Elena Balakireva — student. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6399-6963>.

Accept 14.03.2024

Glushkov N.I., Gorshenin T.L., Kvetniy M.B., Koshelev T.E., Skorodumov A.V., Savchenkov D K., Andrusenko A.V., Balakireva E.V. Laparoscopic surgery in the treatment of complicated colon cancer in elderly and senile patients (review) // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 24–29 (in Russian).

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ САРКОПИИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

А.Н. Завьялова¹, М.Н. Яковлева¹, В.П. Новикова¹, М.Д. Прудникова¹,
И.А. Лисица¹, Ю.В. Кузнецова¹, Д.А. Кузнецова², А.Н. Мошникова², С.В. Лапин², С.А. Крылова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Реферат

Введение. Нутритивный дефицит у детей с детским церебральным параличом встречается с частотой 7-73%. Уровень висцерального белка у детей с длительным дефицитом массы редко имеет отклонение от нормы. Поиск лабораторных маркеров нутритивной недостаточности среди рутинных показателей облегчит раннюю диагностику саркопии у детей с церебральным параличом.

Цель: выявить наиболее значимые лабораторные маркеры саркопии у детей с церебральным параличом.

Материалы и методы: Изучены уровни ретинолсвязывающего белка и преальбумина, альбумина, С-реактивного белка и компонентный состав тела у 40 детей на фоне разного нутритивного статуса.

Результаты: среди пациентов с церебральным параличом, даже в группе с нормальным нутритивным статусом, выявляется низкий уровень ретинолсвязывающего белка и преальбумина, особенно у детей старше 9 лет. Выявлены корреляционные связи уровня преальбумина с умеренным нутритивным дефицитом у 43% детей и с тяжелым — у 33% детей. Уровень ретинолсвязывающего белка коррелирует с центильными коридорами массы тела и роста. Изменение в компонентном составе тела в виде накопления доли жировой массы более 18% связано со снижением уровня ретинолсвязывающего белка ($p=0,016$) и уровнем преальбумина ($p=0,005$). У всех детей старше 9 лет низкий уровень преальбумина отмечен при преобладании доли % жировой массы над % активной клеточной массы. Таким образом, уровень преальбумина ($<0,15$ г/л) может быть ранним лабораторным маркером развития саркопии у детей.

Выводы: среди изученных лабораторных показателей наиболее перспективным для диагностики саркопии является уровень преальбумина. Диагностическим маркером саркопии у детей является уровень преальбумина менее 0,15 г/л. Значение ретинолсвязывающего белка и висцерального пула белка для диагностики саркопии требует дальнейшего уточнения.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, дети, лабораторные маркеры, ретинолсвязывающий белок, преальбумин, саркопия.

Введение

Саркопия традиционно рассматривается как проблема пациентов старческого возраста [11, 19]. Диагностика саркопии у взрослых регламентируется консенсусом [19]; ведущая роль в диагностике придается критериальным шкалам SARC-F, SPPB, тест с опорой, скорость походки [11, 19]. В последнее время в литературе все чаще встречаются публикации о развитии саркопии у детей с ДЦП [3, 6, 17], ожирением [10, 16], онкологической патологией [20] и другими тяжелыми заболеваниями [13, 14, 18]. Для некоторых нозологий у детей также возможно применять особые детские критериальные диагностические шкалы саркопии [10]. Однако при детском церебральном параличе (ДЦП) их применение невозможно в связи с разным уровнем больших моторных функций (GMFCS) у этой категории больных [3, 4, 5, 17]. Кроме того, дети с ДЦП имеют особое строение мышечной ткани, отличное от такового у типично развивающегося ребенка [2, 4, 8,

17]. Поэтому, у этой категории больных саркопия диагностируется методом биомпедансометрии [12]. Уровень доли жировой массы (%ЖМ) выше 30,5% и доли активной клеточной массы (%АКМ) ниже 43,5% являются основными диагностическими критериями [12].

Изучение компонентного состава тела методом биоимпедансометрии является не единственным методом оценки нутритивного статуса (НС). Для оценки НС исследуют соматический и висцеральный пул белка^{2,3,4}. По антропометрическим показателям судят о соматическом пуле^{5,6} [1], а лабораторные показатели: уровень общего белка, альбуминов и абсолютное

²Ертулева Ю.В. Эффективность нутритивной поддержки у детей в критических состояниях. Автореферат дисс. докт. мед.наук. Москва, 2006.

³Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / Под ред. М. Ш. Хубутя, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. — 800 с.

⁴Луфт В.М., ред. Руководство по клиническому питанию. — СПб., 2016. — 492 с.

⁵Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / Под ред. М. Ш. Хубутя, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. — 800 с.

⁶Луфт В.М., ред. Руководство по клиническому питанию. — СПб., 2016. — 492 с.

¹Lower limb muscle volumes in bilateral spastic cerebral palsy / J.J. Noble, N.R. Fry, A.P. Lewis, S.F. Keevil, M. Gough, A.P. Shortland // Brain Dev 2014; 36(4): 294–300. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.05.008

число лимфоцитов представляют висцеральный пул белка^{2,3}. При оценке абсолютного количества лимфоцитов учитывают особенности лейкоцитарной формулы в детском возрасте и наличие двух физиологических перекрестов. Для более точной оценки висцерального пула белка определяют показатели быстро синтезируемых протеинов с короткими периодами полураспада: ретинолсвязывающего белка (RBP) и преальбумина. Преальбумин (транстретин) — белок, синтезируемый в печени; основной функцией его является транспортирование тиреоидных гормонов — тироксина и трийодтиронина, период полураспада которых 1-2 дня^{7,8,9}. Преальбумин является белком острой фазы, однако проявляет себя как «негативный» острофазовый белок, т.е. его содержание снижается при развитии воспалительного процесса [13, 15]. Согласно рекомендациям В.М. Луфта (2016) концентрация сывороточного преальбумина выше 0,11 г/л — это та величина, которая должна быть получена у любого пациента при переводе его с энтерального питания на питание через рот.

RBP относится к группе быстросинтезируемых белков, с периодом полураспада (12 час — 1 сутки). Как и преальбумин, RBP синтезируется в печени; однако при низком уровне этих белков делать выводы о снижении синтетической функции печени возможно только при нормальном уровне С-реактивного белка (СРБ), исключая воспаление. Именно поэтому все лабораторные маркеры нутритивного статуса всегда рассматриваются параллельно с оценкой СРБ.

Наиболее тяжелый нутритивный дефицит отмечается у маломобильных пациентов с дисфагией на фоне ДЦП (IV-V GMFCS) [2, 3, 9].

Методом импедансометрии саркопении диагностируется у 10% детей с ДЦП [7]. В тоже время лабораторные маркеры саркопении у детей этой группы не изучены.

Цель: выявить наиболее значимые лабораторные маркеры саркопении у детей с ДЦП.

Материалы и методы: в исследование включено 40 детей от 2 до 15 лет (ср. возраст $5,8 \pm 0,4$ лет) с ДЦП и разным нутритивным статусом. Всем детям оценено физическое развитие по специализированным центильным таблицам, определен процент дефицита массы тела по отношению к росту [5], изучен компонентный состав тела методом импедансометрии (Диамант Аист мини, Санкт-Петербург, Россия) с оценкой доли жировой массы (%ЖМ), доли активной клеточной массы (%АКМ) и безжировой массы (БЖМ) [5, 12].

Лабораторные методы исследования включали развернутый клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением концентрация альбумина, общего белка, мочевины и креатинина, СРБ и других показателей. Общий и биохимический анализ крови выполнены в лаборатории Клиники

Университета. Клинический — на гематологических автоматических анализаторах: Bekman Coulter DxH 800 (5 diff анализатор) и Micro ES60 (3 diff анализатор). Биохимический анализ крови исследовали с использованием колориметрического фотометрического метода на биохимических автоматических анализаторах Bekman coulter DxС 700 AU, ArchiTest Plus с400.

Исследования преальбумина, ретинолсвязывающего белка, альбумина проводили в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, отдельного подразделения НМЦ по молекулярной медицине «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России Метод определения иммунонефелометрический, на анализаторе автоматизированной модульной платформе Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем с702, Roche Diagnostics, Швейцария (аналитическая чувствительность тест системы 0,03 г/л). Референтные значения быстрофазовых белков представлены в таблице 1.

Таблица 1. Референтные значения, исследуемых специфичных лабораторных показателей

Table 1. Reference values of the studied specific laboratory parameters

Показатель, г/л / parameters, g/l	Нормативные значения, г/л / standard values, g/l	Период полураспада / half life
Ретинолсвязывающий белок / (RBP)	0,03-0,06	10-12 час / 10-12 hour
Преальбумин / prealbumin	1-5 лет: 0,14-0,3 / 1-5 years: 0,14-0,3; 6-9 лет: 0,15-0,33 / 6-9 years: 0,15-0,33; 10-13 лет: 0,22-0,36 / 10-13 years: 0,22-0,36; 14-19 лет: 0,22-0,45 / 14-19 years 0,22-0,45	2 дней / 2 day
Альбумин / albumin	от 5 дней жизни до 14 лет: 38-54 / from 5 days of life to 14 years: 38-54; с 15 до 60 лет: 35-50 / с 15 до 60 years: 35-50	21 дней / 21 day

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Описание количественных данных представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me [Q1-Q3]. Гипотеза о нормальности распределения проверялась критериями Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. С целью обнаружения различий между выборками использовался критерий Краскелла–Уоллиса, для апостериорных сравнений использовалась поправка Бонферрони. При уровне $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми.

Результаты

Дети были распределены на 3 группы в зависимости от нутритивного статуса. Группа №1 — 16 пациентов с умеренной белково-энергетической недостаточностью (БЭН) (по МКБ-10: E44). Группа №2 — 7 пациентов с тяжелой степенью БЭН (МКБ-10: E43), группа

⁷Ерзулева Ю.В. Эффективность нутритивной поддержки у детей в критических состояниях. Автореферат дисс. докт. мед.наук. Москва; 2006.

⁸Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / Под ред. М. Ш. Хубутя, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. — 800 с.

⁹Луфт В.М., ред. Руководство по клиническому питанию. — СПб., 2016. — 492 с.

№ 3 — 17 детей с ДЦП, не имеющие БЭН. Возрастные и половые характеристики групп были следующими: группа №1 — 10 мальчиков, 6 девочек, средний возраст 10,6 [3,6–10] лет; группа № 2 — 5 мальчиков, средний возраст 5,2 [2,7–8] лет; группа №3 — 11 мальчиков средний возраст 6,3 [3,4–0,8] лет. У всех пациентов уровень С-реактивного белка находился в пределах референтных значений (ср. значение 1,05 г/л). Значимых различий и отклонений от норм по данным клинического анализа крови и основных биохимических параметров получено не было. Общий белок 67,3г/л [64,0–70,4]; альбумины 39,7 г/л [34,9–41,9]; гемоглобин 126г/л [117–134]. Уровень альбуминов в сыворотке крови имел средние значения, только у двух детей раннего возраста с умеренным нутритивным дефицитом выявлена тенденция к снижению, но показатели не выходили за рамки референтных значе-

ний: 33,5г/л. Уровень мочевины составил 3,7 ммоль/л [2,65–4,9]; креатинина 0,042 мкмоль/л [0,039–0,047]. Средний уровень преальбумина был 0,191 г/л [0,129–0,344], RBP–0,0449 г/л [0,0408–0,0756].

В группе детей № 3 ДЦП уровень всех маркеров был в пределах возрастных норм. Отмечались единичные случаи (12,5%) низкого уровня RBP и преальбумина (18,75%) (таблица 2). В группе №1 выявлялись наиболее разнородные результаты показателей альбумина и RBP.

Учитывая, что референтные значения преальбумина отличаются в разном возрасте (таблица 1), пациенты были поделены в зависимости от уровня нутритивного статуса и возрастного диапазона. Также выделена группа пациентов с нормальным нутритивным статусом, но низким уровнем преальбумина, среди детей старше 9 лет (таблица 2).

Таблица 2. Отклонение от референтных значений RBP, преальбумина и альбумина в группах детей с разным нутритивным статусом

Table 2. Deviation from the reference values of RBP, prealbumin and albumin in groups of children with different nutritional status

Группы пациентов / Group of patients	Ретинол связывающий белок, г/л / RBP, g/l		Преальбумин / Prealbumin		Альбумин, г/л / Albumin g/l	
	< 0,3	> 0,6	< для своей возрастной нормы / for your age range	>	< 38	>54
Пациенты с ДЦП / Patients with Cerebral Palsy						
Нормальный НС (n=17) / Normal NS	12,5% (2)	12,5% (2)	18,75% (3)	0	0	0
Умеренный нутритивный дефицит / Malnutrition (E44: n=16)	22% (3)	14% (2)	43% (6)	12,5% (2)	28,5% (4)	7% (1)
Тяжелый дефицит / Severe Malnutrition (E43: n=7)	16% (1)	16% (1)	33% (2)	16,6% (1)	16,6% (1)	0

Изучены корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей нутритивного статуса (преальбумин, альбумин, RBP) с клиническими показателями нутритивного статуса (ЦК роста, массы тела, индексом массы тела (ИМТ) и показателями

компонентного состава тела АКМ и ЖМ. Выявили значимые взаимосвязи между ЦК массы тела и роста и уровнем быстро синтезируемых белков: RBP (рисунок 1) и незначимые — между ЦК массы тела и роста и преальбумином.

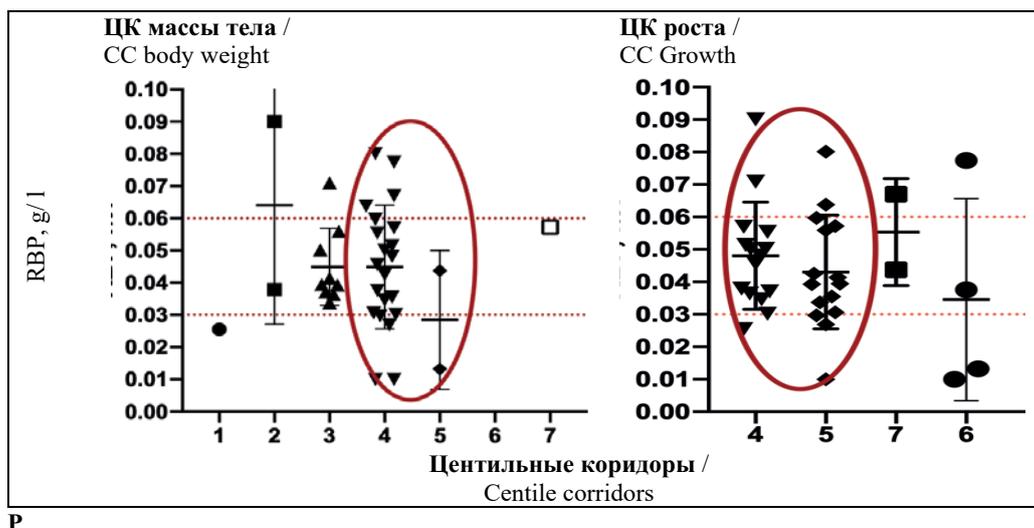


Рисунок 1. Концентрации RBP в зависимости от центильного коридора массы тела и роста (границы референтных значений нормы отмечены курсивом)

Figure 1. RBP concentrations depending on the centile corridor of body weight and height (boundaries of the reference norm values are marked in italics)

Результаты проведенного исследования показали отсутствие значимых различий концентраций RBP и преальбумина в зависимости от центильных коридоров роста, массы тела и ИМТ. Показаны слабые корреляции данных маркеров со степенью тяжести нутритивного дефицита: низкие значения RBP были у 22% с умеренным дефицитом и у 16% с тяжелым (БЭН 3), преальбумин — 43% и 33% соответственно. Наиболее значимыми оказались взаимосвязи между уровнем быстросинтезируемых белков и центильными коридорами роста, массы тела и ИМТ.

Как правило, нормальные уровни преальбумина и RBP отмечались у детей со средним физическим развитием (4 ЦК по ИМТ). В тоже время у детей старше 9 лет, находящихся в 4 ЦК по ИМТ, имели значимо более низкие уровни преальбумина и RBP ($p < 0,05$) (рисунок 2).

В отношении процента ЖМ получены следующие данные: у 60% пациентов ($n=30$) с долей ЖМ от 18% и выше отмечались низкие значения RBP и сильная отрицательная взаимосвязь RBP с процентом ЖМ (коэффициент Спирмена = $-0,43$, $p=0,016$) (рисунок 3).

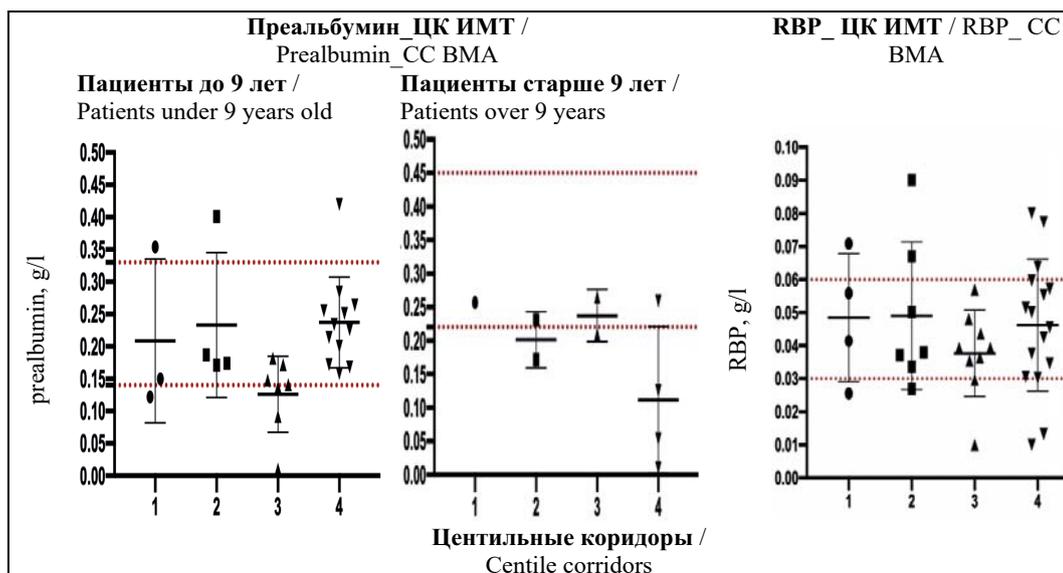


Рисунок 2. Концентрации преальбумина и RBP в зависимости от центильного коридора ИМТ (границы референтных значений нормы отмечены курсивом)

Figure 2. Concentrations of prealbumin and RBP depending on the BMI centile corridor (boundaries of reference norm values are marked in italics)

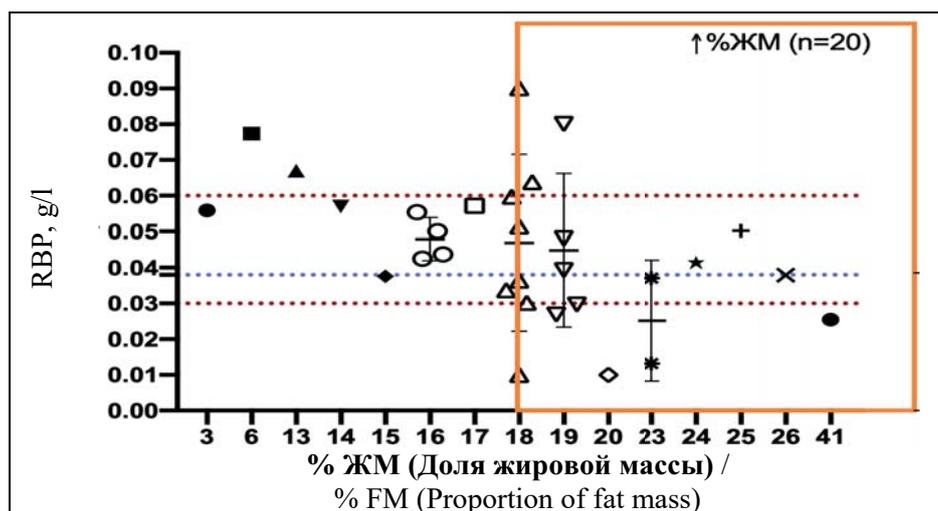


Рисунок 3. Корреляция концентраций RBP и показателей компонентного состава тела (% ЖМ)

Figure 3. Correlation of RBP concentrations and indicators of body composition (% FM)

Похожие результаты установлены при изучении преальбумина: у 56% пациентов ($n=20$) с высоким %ЖМ отмечались низкие концентрации преальбумина (коэффициент Спирмена = $-0,503$, $p=0,005$, что также указы-

вает на сильную отрицательную зависимость) (рисунок 4). У детей старше 9 лет низкий уровень преальбумина (менее 0,15 г/л) в 100% случаев отмечен при преобладании доли %ЖМ над % АКМ, т.е. при саркопении.

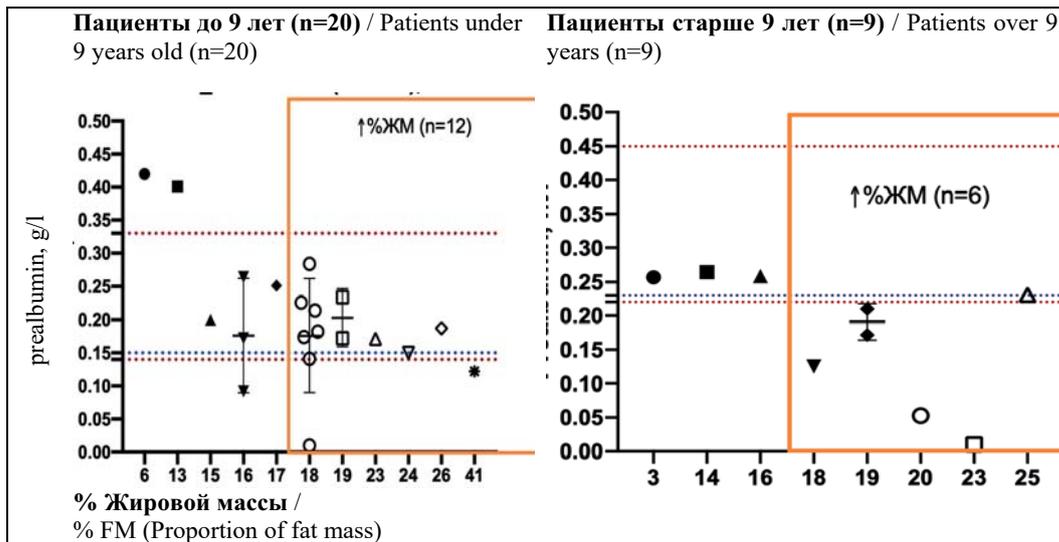


Рисунок 4. Корреляция концентраций преальбумина и показателей компонентного состава тела у детей до 9 лет (% ЖМ)

Figure 4. Correlation of prealbumin concentrations and indicators of body composition in children under 9 years old (% FM)

Обсуждение

Наше исследование показало, что 100% детей с саркопенией имеют низкие (меньше 0,15г/л) показатели преальбумина, таким образом, данный показатель может рассматриваться, как диагностический маркер саркопении. Более ранние публикации рассматривают уровень преальбумина как однозначный маркер нутритивного дефицита¹⁰ [15] и предиктор смертности [21]. Однако исследований у детей, посвященных уровню этого маркера при саркопении, ранее, не проводилось.

Наше исследование показало, что низкие значения RBP были у 22% с умеренным дефицитом и у 16% с тяжелым (БЭН 3), в то же время конкретных числовых показателей RBP, позволяющих выделить группу саркопении нам определить не удалось. В литературе также нами не найдено данных о значимости RBP в диагностике саркопении, однако большинство авторов считают его информативным для диагностики нутритивного дефицита и мониторинга эффективности энтерального питания¹¹.

Согласно нашим данным, уровень висцерального белка не имеет значимых различий у пациентов с различной степенью нутритивного дефицита. Эти результаты противоречат ранее опубликованным исследованиям^{12,13} у пациентов с нутритивным дефицитом. Причинами данных различий могут быть следующие: исследования на разных популяциях, применение разных методик, характер нутритив-

ного дефицита у детей с ДЦП. Следует также подчеркнуть, что уровень висцерального белка, как и другие лабораторные показатели нутритивного дефицита при саркопении не изучались у детей. Наше исследование является пилотным.

Выводы

Среди изученных лабораторных показателей наиболее перспективным для диагностики саркопении является уровень преальбумина. Диагностическим маркером саркопении у детей является уровень преальбумина менее 0,15 г/л. Значение RBP и висцерального пула белка для диагностики саркопении требует дальнейшего уточнения.

Список литературы / References

1. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у детей (лекция) / Ю.И. Ровда, Н.Н. Миняйлова, В.П. Строева, Е.Д. Никитина // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2021; 85(2):40-51. [*Protein-energy malnutrition (PEM) in children (lecture) / YU.I. Rovda, N.N.Minyajlova, V.P. Stroeva, E.D. Nikitina. // Mat' i Ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass, 2021, no.2 (85), pp. 40-51. (In Russian)*]
2. Влияние пищевого субстрата и способа кормления на компонентный состав тела у пациентов с церебральным параличом / Д.О. Иванов, А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, М.В. Гавшук, М.Н. Яковлева, К.А. Кликунова // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2022. — Т.83(3), С.15-27. DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_15. [*Effect of food substrate and method of feeding on the component composition of the body in patients with cerebral palsy / D.O. Ivanov, A.N. Zavyalova, V.P. Novikova, M.V. Gavshchuk, M.N. Yakovleva, K.A. Klikunova. // Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina = Preventive and clinical medicine, 2022, no.3(84), pp.615-27. DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_15. (In Russian)*]
3. Грицинская В.Л. Нутритивный статус пациентов с детским церебральным параличом (обзор и систематический анализ публикаций) / В.Л. Грицинская, В.П. Новикова // *Медицина: теория и практика*. — 2023. — Т.8(3), С.72-81. DOI: <https://doi.org/10.56871/МТР.2023.68.48.007>.

¹⁰ Ерпулева Ю.В. Эффективность нутритивной поддержки у детей в критических состояниях. Автореферат дисс. докт. мед.наук. Москва; 2006.

¹¹ Ерпулева Ю.В. Эффективность нутритивной поддержки у детей в критических состояниях. Автореферат дисс. докт. мед.наук. Москва; 2006.

¹² Ерпулева Ю.В. Эффективность нутритивной поддержки у детей в критических состояниях. Автореферат дисс. докт. мед.наук. Москва; 2006.

¹³ Луфт В.М., ред. Руководство по клиническому питанию. — СПб., 2016. - 492 с.

- [Gritsinskaya V.L. Nutritional status of patients with cerebral palsy (review and systematic analysis of publications) / V.L. Gritsinskaya, V.P. Novikova // *Medicina: teoriya i praktika* = *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg), 2023, no.8(3), pp.72-81. DOI: <https://doi.org/10.56871/МТР.2023.68.48.007>. (In Russian)]
4. *Гузева В.И.* Детский церебральный паралич / В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Гузева // В книге: *Руководство по педиатрии*. Д.О. Иванов, С.В. Гречаный, В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Гузева, Ю.А. Еремкина, А.Б. Ильичев, В.Р. Касумов, А.Г. Кошавцев, И.В. Охрим, В.В. Поздняк, М.А. Разумовский, В.В. Шишков, М.В. Шумилиа в 11 томах // Санкт-Петербург, 2021. — С. 14-20. [Guzeva V.I. Cerebral palsy / V.I. Guzeva, O.V. Guzeva, V.V. Guzeva. V knige: *Rukovodstvo po pediatrii*. Ivanov D.O., Grechanyj S.V., Guzeva V.I., Guzeva O.V., Guzeva V.V., Eremkina YU.A., Il'ichev A.B., Kasumov V.R., Koshchavcev A.G., Ohrim I.V., Pozdnyak V.V., Razumovskij M.A., SHishkov V.V., SHumilina M.V. V 11 tomah. Sant-Peterburg. — 2021. — P. 14-20. (In Russian)]
5. *Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом* / Д.О. Иванов, Т.В. Строкова, А.А. Камалова, Ю.С. Александрович, Н.Н. Таран, А.Н. Завьялова, В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Орел, Новикова В.П., М.М. Гурова, С.В. Бельмер, А.И. Хавкин, М.В. Гавшук // Санкт-Петербург. — 2020. — Сер. Библиотека педиатрического университета. — 100с. [Diagnosis and correction of nutritional status in children with cerebral palsy / D.O. Ivanov, T.V. Strokovaya, A.A. Kamalova, YU.S. Aleksandrovich, N.N. Taran, A.N. Zavyalova, V.I. Guzeva, O.V. Guzeva, V.V. Orel, V.P. Novikova, M.M. Gurova, S.V. Belmer, A.I. Khavkin, M.V. Gavshchuk // Sankt-Peterburg, 2020. Ser. Biblioteka pediatricheskogo universiteta. — 100p. (In Russian)]
6. *Завьялова А.Н.* Причины и варианты профилактики саркопении у детей / А.Н. Завьялова, А.И. Хавкин, В.П. Новикова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2022. — Т.67(2), С.34-42. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42>. [Zavyalova A.N. Causes and prevention options for sarcopenia in children / A.N. Zavyalova, A.I. Khavkin, V.P. Novikova // *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2022, no. 67(2), pp.34-42. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42>. (In Russian)]
7. *Завьялова А.Н.* Саркопения у детей: лекция / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, М.Н. Яковлева // *Медицинский совет*. — 2024. — Т.18(1), С.8-16. <https://doi.org/10.21518/ms2023-470>. [Zavyalova A.N. Sarcopenia in children: lecture / AN Zavyalova, VP Novikova, MN Yakovleva // *Meditsinskiy Sovet* = *Medical advice*, 2023, no. 18(1), pp.8-16. <https://doi.org/10.21518/ms2023-470>. (In Russian)]
8. *Клочкова О.А.* Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом / О.А. Клочкова, А.Л. Куренков // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т.19(2), С.107-115. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2103. [Klochkova O.A. Muscular Weakness and Loss of Motor Skills in Patients with Cerebral Palsy / O.A. Klochkova, A.L. Kurenkov // *Voprosy sovremennoi pediatrii* = *Current Pediatrics*, 2020, no.19(2), pp.107-115. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2103. (In Russian)]
9. *Показатели нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом в IV-V классах моторной активности GMFCS* / О.Н. Титова, Н.Н. Таран, И.А. Матинян, А.В. Келейникова, Е.В. Павловская, Т.В. Строкова // *Детская и подростковая реабилитация*. — 2021. — Т.44(1), С.30-39. [Indicators of nutritional status in children with cerebral palsy in IV-V classes of motor activity GMFCS / O.N. Titova, N.N. Taran, I.A. Matinyan, A.V. Keleynikova, E.V. Pavlovskaya, T.V. Strokovaya // *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya* = *Children's and adolescent rehabilitation*, 2021, no.44(1), pp.30-39. (In Russian)]
10. *Саркопеническое ожирение у детей* / А.Н. Завьялова, М.Е. Трошкина, Л.А. Щербак, В.П. Новикова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2023. — Т.1(1), С.134-141. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141>. [Sarcopenic obesity in children / A.N. Zavyalova, M.E. Troshkina, L.A. Shcherbak, V.P. Novikova // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2023, no.1(1), pp.134-141. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141>. (In Russian)]
11. *Саркопения: особенности патогенеза и диагностики* / И.И. Григорьева, Т.А. Раскина, М.В. Летаева, О.С. Малышенко, Ю.В. Аверкиева, В.Л. Масенко, А.Н. Коков // *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2019; 4(4):105-116. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>. [Sarcopenia: features of pathogenesis and diagnosis / I.I. Grigor'eva, T.A. Raskina, M.V. Letaeva, O.S. Malyschenko, YU.V. Averkieva, V.L. Masenko, A.N. Kokov // *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina* = *Fundamental and Clinical Medicine*, 2019, no.4 (4), pp.105-116. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>. (In Russian)]
12. *Способ диагностики саркопении* / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, К.А. Кликунова, М.В. Гавшук, О.В. Лисовский // *Евразийский патент на изобретение* № 044862 № 202290643; Заявлено 28.02.2022. Опубликовано 06.10.2023. [Method for diagnosing sarcopenia / A.N. Zavyalova, V.P. Novikova, K.A. Klikunova, M.V. Gavshchuk, O.V. Lisovsky // *Eurasian patent for invention* No.044862 No. 202290643; Declared 02/28/2022. Published 10/06/2023. (In Russian)]
13. *A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease* / RM Hanna, L Ghobry, O Wassef, CM Rhee, K Kalantar-Zadeh // *Blood Purif.* 2020;49(1-2):202-211. doi: 10.1159/000504240.
14. *Does sarcopenia affect outcomes in pediatric surgical patients? A scoping review* / G.A. Metzger, A. Carsel, Y.V. Sebastião, K.J. Deans, P.C. Minneci. // *J. Pediatr Surg.* 2021;56(11):2099-2106. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.01.009.
15. *Keller U.* Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition / U. Keller // *J. Clin Med.* 2019 May 31;8(6):775. doi: 10.3390/jcm8060775
16. *Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review* / C.W. Li, K. Yu, N. Shyh-Chang, Z. Jiang, T. Liu, S. Ma, L. Luo, L. Guang, K. Liang, W. Ma, H. Miao, W. Cao, R. Liu, L.J. Jiang, S.L. Yu, C. Li, H.J. Liu, L.Y. Xu, R.J. Liu, X.Y. Zhang, G.S.Liu // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(2):781-794. doi: 10.1002/jcsm.12901.
17. *Sarcopenia among Adults with Cerebral Palsy in South Korea* / I Jeon, MS Bang, JY Lim, HI Shin, JH Leigh, K Kim, BS Kwon, SN Jang, SH Jung. // *PM R.* 2019;11(12):1296-1301. doi: 10.1002/pmrj.12134.
18. *Sarcopenia and Cardiovascular Diseases* / A.A. Damluji, M. Alfaraidhy, N. AlHajri, N.N. Rohant, M Kumar, C. Al Malouf, S. Bahrainy, M. Ji Kwak, W.B. Batchelor, D.E. Forman, M.W. Rich, J. Kirkpatrick, A. Krishnaswami, K.P. Alexander, G. Gerstenblith, P. Cawthon, C.R. deFilippi, P. Goyal. // *Circulation.* 2023;147(20):1534-1553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071

19. *Sarcopenia*: revised European consensus on definition and diagnosis / A.J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer, Y. Boirie, O. Bruyère, T. Cederholm, C. Cooper, F. Landi, Y. Rolland, A.A. Sayer, S.M. Schneider, C.C. Sieber, E. Topinkova, M. Vandewoude, M. Visser, M. Zamboni; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. // *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.

20. *The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings:*

A Narrative Review / P. Bossi, P. Delrio, A. Mascheroni, M. Zanetti. // *Nutrients*. 2021;13(6):1980. doi: 10.3390/nu13061980.

21. Yu Q., Wang Z., Ding X. Serum prealbumin as a predictor of adverse outcomes in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. / Q. Yu, Z. Wang, X. Ding. // *Biomark Med*. 2022 May;16(7):569-575. doi: 10.2217/bmm-2021-1065.

Контакты: Завьялова Анна Никитична, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: anzavjalova@mail.ru.

Сведения об авторах:

Завьялова Анна Никитична — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, врач-диетолог Клиники. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, SPIN-код: 3817-8267.

Яковлева Милена Николаевна — врач диетолог Клиники, аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>, SPIN-код: 1601-5595

Новикова Валерия Павловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, SPIN-код: 1875-8137.

Прудникова Мария Дмитриевна — ассистент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0863-1360>, SPIN-код: 8104-3792.

Лисица Иван Александрович — ассистент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-9660>, SPIN-код: 4937-7071.

Кузнецова Юлия Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3871-0457>, SPIN-код: 2836-1414.

Кузнецова Дарья Александровна — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>, SPIN-код: 6110-6168.

Мошникова Анна Николаевна — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-0660>, SPIN-код: 7252-3525.

Лапин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>, SPIN-код: 9852-7501.

Крылова Светлана Александровна — заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией Клиники. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7644-5124>.

Материал поступил в редакцию 09.04.2024

Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Новикова В.П., Прудникова М.Д., Лисица И.А., Кузнецова Ю.В., Кузнецова Д.А., Мошникова А.Н., Лапин С.В., Крылова С.А. Лабораторные маркеры саркопении у детей с детским церебральным параличом // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — № 2 (91). — С. 30–37.

LABORATORY MARKERS OF SARCOPENIA IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

A.N. Zavyalova¹, M.N. Yakovleva¹, V.P. Novikova¹, M.D. Prudnikova¹, I.A. Lisitsa¹, Y.V. Kuznetsova¹, D.A. Kuznetsova²,
A.N. Moshnikova², S.V. Lapin², S.A. Krylova¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia, 194100, Saint Petersburg, Litovskaya street, 2

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia, 197022, Saint Petersburg, Lev Tolstoy street, 6-8

Abstract

Introduction. Nutritional deficiency in children with cerebral palsy occurs with a frequency of 7-73%. The visceral protein level in children with prolonged weight deficit rarely deviates from the norm. Searching for laboratory markers of nutritional deficiency among routine parameters could facilitate early diagnosis of sarcopenia in children with cerebral palsy.

Aim of the study was to identify the most significant laboratory markers of sarcopenia in children with cerebral palsy.

Materials and methods. Levels of retinol binding protein and prealbumin, albumin, C-reactive protein and body composition were studied in 40 children with cerebral palsy and different nutritional status.

Results. Low levels of retinol binding protein and prealbumin were detected in children over 9 years, even in the group with normal nutritional status. Correlations between prealbumin levels and malnutrition were identified in 43% of children and with severe malnutrition in 33% of children. Changes in body composition, such as accumulation of the proportion of fat mass more than 18% are associated with a decrease retinol binding protein ($p = 0.016$) and prealbumin ($p = 0.005$). In all children over 9 years, a low level of prealbumin was observed with a predominance of % fat mass over % active cell mass.

Conclusions. Among the studied laboratory parameters, the most promising for diagnosing sarcopenia is the prealbumin level. A diagnostic marker of sarcopenia in children is a prealbumin levels less than 0.15 g/l. The value of retinol binding protein and visceral protein pool for the diagnosis of sarcopenia requires further clarification.

Keywords: malnutrition, children, laboratory markers, retinol-binding protein, prealbumin, sarcopenia.

Contacts: Anna Zavyalova, Russia, 194100, Saint Petersburg, st. Litovskaya, 2; e-mail: anzavjalova@mail.ru.

Information about authors:

Anna Zavyalova — MD, PhD. Associate Professor, Department of Propedeutics Of Childhood Diseases. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, SPIN-code: 3817-826.

Milena Yakovleva — MD. Clinic nutritionist. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>, SPIN-code: 1601-5595.

Valeriya Novikova — MD, PhD, DSc. Professor. The head of Department of Propedeutics of Childhood Diseases. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, SPIN-code: 1875-8137.

Maria Prudnikova — MD, assistant at the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0863-1360>, SPIN-code: 8104-3792.

Ivan Lisitsa — MD, Assistant of the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-9660>, SPIN-code: 4937-7071.

Yuliya Kuznetsova — MD, PhD. Associate Professor, Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3871-0457>, SPIN-code: 2836-1414.

Daria Kuznetsova — MD, PhD. Clinical Laboratory Diagnostic Physician, Autoimmune Disease Diagnostic Laboratory. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>, SPIN-code: 6110-6168.

Anna Moshnikova — MD, of Clinical Laboratory Diagnostics of the Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases of the NMC of Molecular Medicine ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-0660>, SPIN-code: 7252-3525.

Sergey Lapin — MD, PhD. Head of the Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases at the Scientific Medical Center for Molecular Medicine ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>, SPIN-код: 9852-7501.

Svetlana Krylova — MD, head of the centralized clinical diagnostic laboratory of the Clinic. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7644-5124>.

Accepted 09.04.2024

Zavyalova A.N., Yakovleva M.N., Novikova V.P., Prudnikova M.D., Lisitsa I.A., Kuznetsova Yu.V., Kuznetsova D.A., Moshnikova A.N., Lapin S.V., Krylova S.A. *Laboratory Markers of Sarcopenia in Children with Cerebral Palsy // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 30–37 (in Russian).*

ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ОТ МАТЕРЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Н.Э. Прокопьева, В.Л. Грицинская, Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, В.П. Новикова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Реферат

Введение. Проблема материнского ожирения связана как с акушерско-гинекологическими и перинатальными рисками, так и с долгосрочным влиянием на состояние здоровья потомства. Доказано, что избыточная масса тела до беременности является существенным фактором риска развития ожирения и метаболического синдрома у потомства. В статье представлены данные анализа физического развития у детей в первый год жизни, рожденных от матерей с ожирением.

Цель исследования: изучить динамику физического развития у детей в первый год жизни, родившихся от матерей с ожирением.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 90 детей: 1-я группа — 54 ребенка от матерей с ожирением (индекс массы тела матери до беременности ≥ 30 кг/м²; 2-я группа — 36 детей от матерей с нормальным индексом массы тела (18,5–24,9 кг/м²). Всем детям ежемесячно проводилась антропометрия с последующей оценкой длины тела, массы тела и массо-ростового индекса в соответствии с полом и возрастом по критериям Всемирной организации здравоохранения с использованием программы WHO Anthro. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. В группе детей, рожденных от матерей с ожирением интегральные показатели физического развития, были выше при рождении. Также в данной группе отмечается тенденция к ускорению темпов прироста массы тела и длины тела, начиная с 3 месяцев жизни, тем самым демонстрируя статически значимые различия в дисгармоничности физического развития в возрасте 12 месяцев, преимущественно за счет избыточной массы тела.

Заключение. Полученные результаты анализа физического развития доказывают влияние материнского ожирения на антропометрические показатели у потомства, и указывают на риски формирования ожирения и метаболического синдрома уже в раннем возрасте.

Ключевые слова: физическое развитие, дети, материнское ожирение, избыточная масса тела.

Введение

Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой современного здравоохранения и достигает в мире масштабов эпидемии. В Европе на 2022 год около 55,5% взрослого населения страдает избыточной массой тела и ожирением [20]. Также неуклонно растет распространенность ожирения среди женщин детородного возраста [14, 15, 20]. Данная тенденция в настоящее время является наиболее тревожной, так как многочисленные исследования доказали роль материнского ожирения в развитии осложнений беременности и родов, таких как: привычное невынашивание беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, слабость родовой деятельности, увеличение частоты оперативного родоразрешения, кровотечение в родах и раннем послеродовом периоде, травматические повреждения у матери и плода, инфекции в области хирургических вмешательств, задержка внутриутробного развития плода [10, 17, 19].

Помимо осложнений беременности и родов, перинатальных рисков, активно изучаются механизмы долгосрочного влияния материнского ожирения на потомство. Доказано, что избыточная масса тела до беременности является существенным фактором риска развития ожирения и метаболического синдрома у потомства [11-13, 16, 19]. Анализ 2416 популяционных исследований показал, что с 1975 по 2016 год наблюдалась тенденция к росту ИМТ у детей и подростков [14].

Детское ожирение в свою очередь связано с риском развития заболеваний во взрослом возрасте, так как: метаболический синдром, заболевания сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, атопического дерматита, сахарного диабета 2 типа, а также развития психологических проблем [2-4, 8, 18].

Цель: изучить динамику физического развития у детей в первый год жизни, родившихся от матерей с ожирением.

Материалы и методы

В исследование было включено 90 детей: 1-я группа — 54 ребенка от матерей с ожирением (ИМТ матери до беременности ≥ 30 кг/м²; 2-я группа — 36 детей от матерей с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м²). Средний ИМТ матерей на момент родов в первой группе — 38,1 кг/м², во второй группе — 22,7 кг/м². Детей, рожденных через естественные родовые пути, было — 66,1%, путем кесарева сечения — 33,9%. Количество недоношенных детей в группах — 4,6%, доношенных — 95,4%, однако средние значения гестационного возраста новорожденных составляли 39 недель в обеих группах. Девочек в исследуемых группах было 46,8%, мальчиков — 53,2%.

При рождении проводилась оценка антропометрических показателей в соответствии с полом и сроком гестации с использованием стандартов INTERGROWTH-21st. В дальнейшем проводилась ежемесячная оценка антропометрических показателей с учетом пола и возраста по стандартам ВОЗ для

детей, с использованием программы WHO Anthro. Антропометрические показатели оценивались в стандартных отклонениях от среднего (SDS — standard deviation score), параметры в пределах ± 1 SD оценивались как вариант средних значений, отклонения более и менее 1 SD от медианы оценивались «выше среднего» и «ниже среднего» соответственно. Вследствие сложности прямого определения количества жировой ткани в организме, наиболее информативным является определение индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах (кг) к квадрату длины тела, выраженному в метрах (m^2) [6]. ИМТ оценивался по нормативам для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием стандартных методов математиче-

ской статистики и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялись критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для сравнения независимых выборок применялся критерий Стьюдента (с поправкой Уэлча, если были различные дисперсии). Сравнения групп по качественным признакам проводились с помощью критерия χ^2 Пирсона. При уровне $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми.

Результаты

В ходе исследования был проведен анализ динамики соматометрических показателей, уровня и гармоничности физического развития в группе детей, рожденных от матерей с ожирением в сравнении с группой детей, рожденных от матерей со стабильно нормальным ИМТ. Динамика среднегрупповых показателей длины тела представлена на рисунке 1.

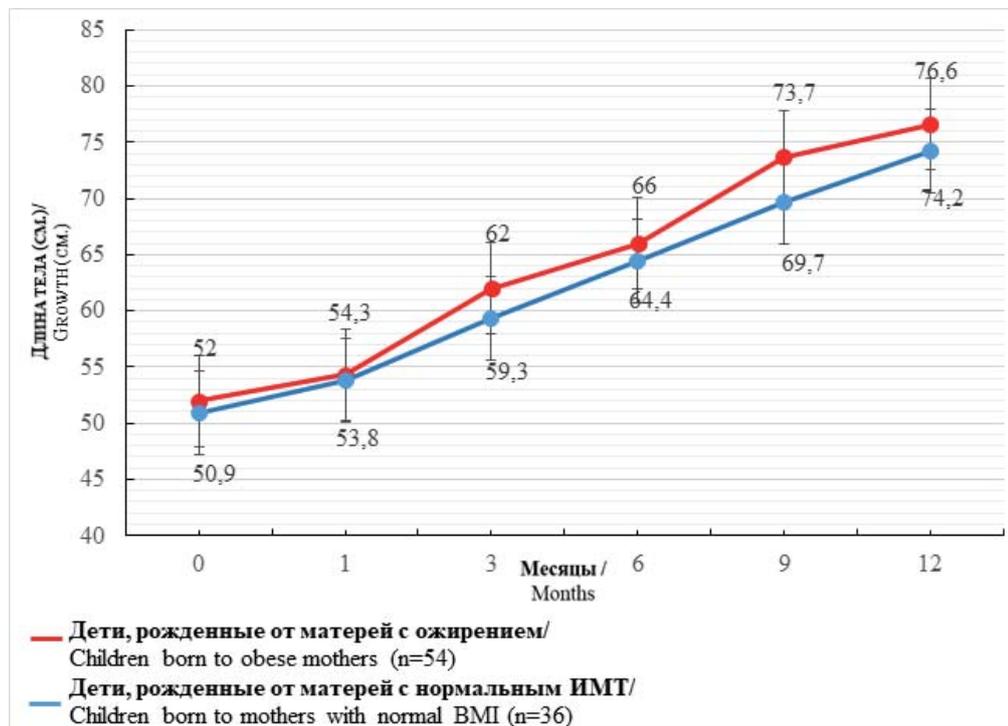


Рисунок 1. Динамика длины тела в группах детей, рожденных женщинами с ожирением и женщинами с нормальным ИМТ
Figure 1. Dynamics of body length in groups of children born to obese women and women with normal BMI

Среднегрупповые показатели длины тела при рождении ($p=0,07$) и в возрасте одного месяца ($p=0,184$) в группах достоверно не различались. Однако при последующих декретированных осмотрах показатели длины тела у детей в 1-й группе были выше, чем у детей

во 2-й группе и имели статистически значимые различия в 3 месяца ($p<0,001$), 6 месяцев ($p=0,001$), 9 месяцев ($p<0,001$) и 12 месяцев ($p<0,001$). Это достигалось за счёт более высоких прибавок длины тела в периоды 1–3 и 6–9 месяцев, данные приведены в таблице 1.

Таблица 1. Прибавки длины тела у обследованных детей в 2 группах, за период наблюдения

Table 1. Increases in body length in examined children in 2 groups during the observation period

Прибавки длины тела в группах (сантиметры)/ Increases in body length in groups (centimeters)	Период (месяцы)/ Period (month)				
	0-1	1-3	3-6	6-9	9-12
Дети от матерей с ожирением/ Children born to obese mothers	2,3 \pm 0,2	7,7 \pm 0,4	4,0 \pm 0,2	7,5 \pm 0,2	2,9 \pm 0,1
Дети от матерей с нормальным ИМТ/ Children born to mothers with normal BMI	2,9 \pm 0,4	5,2 \pm 0,4	5,1 \pm 0,1	5,2 \pm 0,3	3,9 \pm 0,2
Примечание/ Note	$p=0,42$	$p=0,001$	$p=0,064$	$p=0,002$	$p=0,07$

Оценка уровня физического развития проведена посредством сравнения показателей длины тела с возрастными нормативами ВОЗ. Для каждого ребёнка был рассчитан показатель Z-score для длины тела. В зависимости от индивидуального значения Z-score, дети распределены на следующие группы: среднее физическое развитие (СФР) — Z-score в интервале от +1 до -1; ниже среднего физическое развитие (НСФР) — Z-score в интервале от -1,1 до 2,0; низкое физическое развитие (НФР) — Z-score ≤ -2,1; выше среднего физическое развитие (ВСФР) — Z-score в интервале от +1,1 до +2; высокое физическое развитие (ВФР) — Z-score ≥ +2.

Среднее физическое развитие у новорожденных в обеих группах регистрировалось с одинаковой частотой (29,6% и 19,4%, p=0,1). Статистически значимой разницы частоты других вариантов физического развития в группах выявлено не было.

В возрасте одного месяца все варианты физического развития в исследуемых группах регистрировались с одинаковой частотой: СФР (74,0% и 66,6%, p=0,4), НСФР (3,7% и 2,8%, p=0,3), ВСФР (20,4% и 27,8%, p=0,4) и ВФР (1,9% и 2,8%, p=0,3).

В возрасте 3 месяцев у детей, рожденных от матерей с ожирением, статистически чаще регистрировалось ВСФР (38,9% и 2,8%, p=0,002), в сравнении с группой сравнения. В группе детей, рожденных от женщин с нормальным ИМТ, чаще диагностировалось среднее физическое развитие (51,9% и 63,9%, p=0,08), а также физическое развитие ниже среднего (1,9% и 30,6%, p=0,004). Высокое физическое развитие встречалось с одинаковой частотой в двух группах (7,4% и 2,8%, p=0,3).

В возрасте 6 месяцев у детей, рожденных от женщин с ожирением, чаще чем в группе сравнения ре-

гистрировалось физическое развитие выше среднего (31,4% и 8,3%, p=0,003), в то время как в группе детей от матерей с нормальным ИМТ чаще диагностировалось физическое развитие ниже среднего (7,4% и 33,3%, p=0,03). Среднее физическое развитие (59,3% и 55,6%, p=0,1) и высокое физическое развитие (1,9% и 2,8%, p=0,2) статистически значимых различий в группах не имели.

В 9 месяцев среднее физическое развитие чаще регистрировалось у детей, рожденных от женщин с нормальным ИМТ (37,0% и 69,4%, p=0,03). В то время как у детей, рожденных от женщин с ожирением, чаще диагностировалось ВСФР (48,2% и 5,6%, p=0,002). Высокое физическое развитие (7,4% и 8,3%, p=0,1) и ниже среднего физическое развитие (7,4% и 16,7%, p=0,4) в обеих группах диагностировались с одинаковой частотой.

В возрасте 12 месяцев в 1 группе детей чаще регистрировалось физическое развитие выше среднего (42,5% и 13,8%, p=0,004). Среднее физическое развитие (51,9% и 77,8%, p=0,04) статистически значимо чаще регистрировалось во 2-й группе детей. Физическое развитие ниже среднего (1,9% и 5,6%, p=0,3) и высокое физическое развитие (3,7% и 2,8%, p=0,4) статистически значимых различий в исследуемых группах не имели.

Средние значения показателей массы тела в группе новорожденных от матерей с ожирением также были выше, чем у новорожденных от матерей с нормальным ИМТ (p=0,046). В возрасте одного месяца показатели массы тела в обеих группах различий не имели (p=0,150), но начиная с 3 месяцев жизни, показатели массы тела у детей в первой группе были выше, чем у детей во второй группе (p<0,001). Данные представлены на рисунке 2.

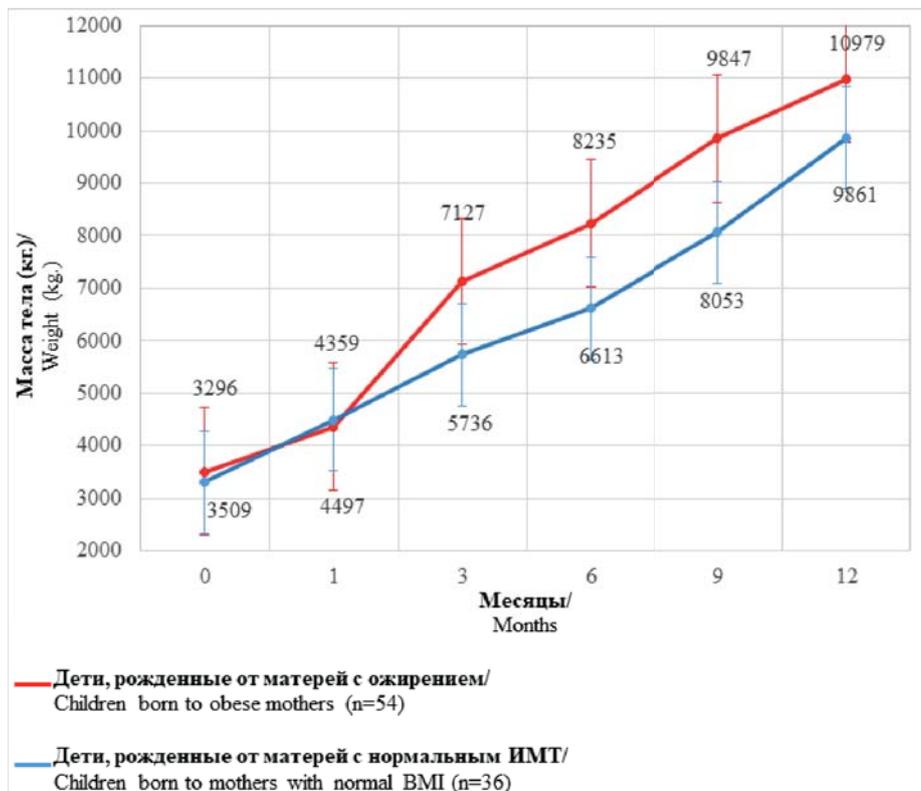


Рисунок 2. Динамика массы тела у детей, рожденных от матерей с ожирением и детей, рожденных от матерей с нормальным ИМТ

Figure 2. Dynamics of body weight in children born to obese mothers and children born to mothers with normal BMI

У детей, рожденных от матерей с ожирением более значимые прибавки массы тела, регистрировались в период с 1 до 9 месяцев. Однако в период с 9 до 12 меся-

цев, статистически значимо прибавки массы тела были выше у детей, рожденных от матерей с нормальным индексом массы тела. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2. Темпы прибавки массы тела у детей, рожденных от матерей с ожирением и матерей с нормальным ИМТ за период наблюдения

Table 2. Rates of weight gain in children born to obese mothers and mothers with normal BMI during the observation period

Прибавки массы тела в группах (граммы) / Body weight gain in groups (grams)	Период (месяцы) / Period (months)				
	0-1	1-3	3-6	6-9	9-12
Дети от матерей с ожирением / Children of obese mothers	850±55	2768±16	1108±12	1612±40	1132±135
Дети от матерей с нормальным ИМТ / Children from mothers with normal BMI	1097±102	1239±86	877±43	1280±151	1808±34
Примечание / Note	p=0,2	p=0,001	p=0,04	p=0,03	p=0,02

Оценка абсолютных значений массы тела проводилась по индивидуальному показателю Z-score. За средние показатели массы тела принимали индивидуальные значения Z-score веса в интервале от +1 до -1. Пониженное питание (ПП) диагностировали при Z-score массы тела в интервале от -1,1 до -2. Недостаточное питание (НП) — при Z-score массы тела $\leq -2,1$. При значениях Z-score массы тела $\geq +1,1$ считали, что у ребенка избыточная масса тела (ИзМТ). Отдельно выделяли детей, у которых масса тела превышала значения $Me \geq +2SD$.

При рождении у преобладающего числа новорожденных абсолютные значения массы тела находились в пределах средних значений (53,6% и 55,6%, $p=0,1$), однако у детей, рожденных от матерей с ожирением, чаще регистрировалась избыточная масса тела (35,2% и 22,2%, $p=0,038$). Пониженное питание (5,6% и 8,3%, $p=0,058$) и недостаточное питание (1,9% и 5,6%, $p=0,08$) при рождении в обеих группах регистрировалась с одинаковой частотой.

В возрасте 1 месяца все варианты абсолютных значений массы тела в группах регистрировались с одинаковой частотой: средние показатели массы тела (79,6% и 83,3%, $p=0,072$), избыточная масса тела (7,4% и 8,3%, $p=0,1$), пониженное питание (7,4% и 2,8%, $p=0,06$) и недостаточное питание (1,9% и 2,8%, $p=0,2$).

В возрасте 3 месяцев показатели массы тела в пределах средних значений чаще регистрировались в группе детей от женщин со стабильно нормальным ИМТ (44,4% и 77,8%, $p=0,04$). В то время как у детей от матерей ожирением статистически значимо чаще диагностировалась избыточная масса тела (40,8% и 5,6%, $p=0,01$), в том числе у детей в этой группе, значения массы тела чаще превышали значения $\geq +2SD$ (7,4% и 2,8%, $p=0,04$). Пониженное питание (3,7% и 11,1%, $p=0,04$) чаще регистрировалось у детей от женщин с нормальным ИМТ. Недостаточное питание регистрировалось с одинаковой частотой в исследуемых группах (3,7% и 2,8%, $p=0,1$).

В 6 месяцев средние показатели массы тела чаще регистрировались у детей первой группы (66,7% и 44,4%, $p=0,03$). Избыточная масса тела также чаще диагностировалась в 1 группе детей (25,9% и 11,1%, $p=0,04$), в то время как во 2-й группе статистически

чаще регистрировалось пониженное питание (1,9% и 22,2%, $p=0,02$) и недостаточное питание (1,9% и 16,7%, $p=0,03$).

В возрасте 9 месяцев средние показатели массы тела статистически значимых различий в обеих группах не имели (37,0% и 50,0%, $p=0,2$). Пониженное питание (1,9% и 22,2%, $p=0,03$) чаще регистрировалось в группе детей от женщин с нормальным ИМТ, а избыточная масса тела чаще диагностировалась в группе детей от женщин с ожирением (48,2% и 11,1%, $p=0,02$), при этом значения массы тела превышающие значения $\geq +2SD$ регистрировались с одинаковой частотой в группах (7,4% и 5,6%, $p=0,2$). Недостаточное питание диагностировалось с одинаковой частотой в сравниваемых группах (5,5% и 11,2%, $p=0,07$).

В возрасте 12 месяцев у детей, рожденных от матерей с ожирением, чаще диагностировалась избыточная масса тела (50,0% и 25,0%, $p=0,01$) и статистически чаще показатели массы тела превышали значение $\geq +2SD$ (14,8% и 8,3%, $p=0,04$). Недостаточное питание чаще регистрировалось в группе детей, рожденных от матерей с нормальным ИМТ (1,9% и 11,2%, $p=0,03$). Средние показатели массы тела (29,6% и 47,2%, $p=0,3$) и пониженное питание (3,7% и 8,3%, $p=0,4$) диагностировались с одинаковой частотой в обеих группах.

Гармоничность физического развития оценивали по массо-ростовому индексу Кетле 2 (body mass index — BMI), значение которого определялось путем деления массы тела (кг) на квадрат длины тела (m^2). В зависимости от показателей ИМТ выделяли следующие варианты физического развития: гармоничное физическое развитие (ГФР) Z-score в интервале от +1 до -1; дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела (ДМТ) при Z-score в интервале от -1,1 до -2; недостаточность питания (НП) при Z-score ИМТ $\leq -2,1$; избыточная масса тела (ИзМТ) Z-score в интервале от +1,1 до +2 и отдельно выделяли детей с избыточной массой тела, превышающей значения $Me \geq +2SD$.

При рождении гармоничное физическое развитие регистрировалось у преобладающего большинства новорожденных в обеих группах и статистически значимых различий не имело (74,1% и 61,1%,

p=0,2). Дисгармоничное физическое развитие за счет избытка массы тела (3,7% и 8,3%, p=0,3), дефицита массы тела (14,8% и 19,5%, p=0,09) и недостаточности питания (3,7% и 8,3%, p=0,3) диагностировалось с одинаковой частотой в обеих группах.

В первый месяц гармоничное физическое развитие также наблюдалось у большинства детей в группах (46,3% и 55,5%, p=0,3) и достоверных различий не имело. Однако у детей, рожденных от матерей с ожирением, статистически чаще диагностировалась избыточная масса тела, превышающая значения $Me \geq +2SD$ (14,8% и 2,8%, p=0,03). Частота дисгармоничного физического развития за счет дефицита массы тела (25,9% и 19,5%, p=0,08) и недостаточности питания (1,9% и 5,6%, p=0,3) статистически значимых различий в исследуемых группах не имела.

В возрасте 3 месяцев статистически значимо чаще гармоничное физическое развитие регистрировалось у детей 2 группы (40,8% и 77,8%, p=0,03). В то время как у детей 1 группы статистически чаще диагностировалось дисгармоничное физическое развитие за счет избытка массы тела (37,0% и 2,8%, p=0,02), но избыточная масса тела, превышающая значения $Me \geq +2SD$ встречалась с одинаковой частотой в группах (7,4% и 2,8%, p=0,3). Дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела (7,4% и 2,8%, p=0,06) и недостаточности питания (7,4% и 8,3%, p=0,1) регистрировалось с одинаковой частотой в группах.

В 6 месяцев в исследуемых группах преобладало гармоничное физическое развитие (48,2% и 52,8%, p=0,4). Дисгармоничное физическое развитие за счет избыточной массы тела (33,3% и 11,1%, p=0,03) чаще регистрировалось в группе детей, рожденных от матерей с ожирением (33,3% и 11,1%, p=0,028), но без статистически значимых различий дисгармоничности физического развития за счет ИМТ превышающей значения $Me \geq +2SD$ (7,4% и 8,3%, p=0,1). В группе детей, рожденных от матерей с нормальным ИМТ, статистически чаще диагностировалось

дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела (7,4% и 22,2%, p=0,04). Недостаточность питания (3,7% и 5,6%, p=0,1) диагностировалась с одинаковой частотой в группах.

В 9 месяцев у большинства детей в обеих группах преобладало гармоничное физическое развитие (61,1% и 55,6%, p=0,2). В 1 группе детей среди дисгармоничных вариантов физического развития преобладала избыточная масса тела (25,9% и 8,3%, p=0,04), а в группе сравнения статистически чаще регистрировался дефицит массы тела (3,7% и 22,2%, p=0,02). Избыточная масса тела, превышающая значения $Me \geq +2SD$ (7,4% и 9,3%, p=0,1) и недостаточность питания (1,9% и 8,3%, p=0,07) встречались с одинаковой частотой в исследуемых группах.

В 12 месяцев в обеих группах детей также преобладало гармоничное физическое развитие (40,7% и 50,0%, p=0,2). В группе детей, рожденных женщинами с ожирением, чаще регистрировалось дисгармоничное физическое развитие за счет избыточной массы тела (25,9% и 8,3%, p=0,04), в том числе превышающей значения $Me \geq +2SD$ (29,6% и 11,1%, p=0,03). В то время как в группе детей, рожденных женщинами с нормальным ИМТ, статистически чаще диагностировалось дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита массы тела (1,9% и 16,7%, p=0,02). Недостаточность питания диагностировалась с одинаковой частотой в группах (1,9% и 13,9%, p=0,06).

Также был проведен корреляционный анализ динамики длины тела, массы тела и массо-ростового индекса детей в зависимости от ИМТ матери. Корреляционный анализ выявил положительную зависимость материнского ИМТ с массой тела потомства при рождении, длиной и массой тела детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев. А также, положительную корреляционную зависимость материнского ИМТ с массо-ростовым индексом детей в возрасте 6 и 12 месяцев. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Корреляция материнского ИМТ с показателями физического развития у детей в обеих группах

Table 3. Correlation of maternal BMI with indicators of physical development in children in both groups

Признак / Sign	При рождении / Newborns	1 месяц / 1 month	3 месяца / 3 month	6 месяцев / 6 month	9 месяцев / 9 month	12 месяцев / 12 month
Длина тела / Body length	r=0,043 p=0,799	r=-0,171 p=0,305	r=0,650** p<0,01	r=0,453* p=0,004	r=0,751** p<0,01	r=0,375* p=0,02
Масса тела / Weight	r=0,772** p<0,01	r=-0,088 p=0,6	r=0,562** p<0,01	r=0,592** p<0,01	r=0,505** p=0,001	r=0,350* p=0,03
Массо-ростовой индекс / Body mass index	r=0,170 p=0,308	r=-0,153 p=0,361	r=0,285 p=0,083	r=0,537** p=0,001	r=0,039 p=0,817	r=0,456* p=0,02

Примечание: **Корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя); *Корреляция значима на уровне 0,05 (двусторонняя)

Note: **Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed); *Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

Полученные результаты демонстрируют, что в группе детей, рожденных от матерей с ожирением интегральные показатели физического развития выше при рождении. Также, обращает на себя внимание, что в данной группе, отмечается тенденция к ускорению темпов прироста массы тела и длины тела, начиная с 3 месяцев жизни, тем самым демонстрируя статически значимые различия в дисгармоничности физического развития в возрасте 12 месяцев, преимущественно за счет избыточной массы

тела. Корреляционный анализ доказывает влияние материнского ожирения на показатели физического развития у потомства.

Выводы:

Полученные результаты анализа физического развития доказывают влияние материнского ожирения на антропометрические показатели у потомства, и указывают на риски формирования ожирения и метаболического синдрома уже в раннем возрасте. Известно, что детское ожирение ас-

социровано с метаболическими нарушениями, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата во взрослом возрасте [1,7,9,18]. Данная тема требует дальнейшего изучения, с целью выявления возможных механизмов влияния материнского ожирения на физическое развитие и здоровье потомства и выявления простых, но в то же время точных маркеров метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением у детей раннего возраста.

Список литературы / References

1. *Гречкина А.Е.* Избыточное увеличение массы тела в первом полугодии жизни у детей грудного возраста, находящихся на грудном вскармливании // А.Е. Гречкина, А.Ю. Соломаха // Children's Medicine of the North-West. — 2022. — Т. 10, № 1. — С. 82–87. [*Grechkina A. E.* Excessive weight gain in the first half of life in breastfed infants / A.E. Grechkina, A.Yu. Solomakha // Children's Medicine of the North-West. — 2022. — Vol. 10. — No. 1. — P. 82–87. (In Russian)]
2. *Грицинская В.Л.* Антропометрические показатели детей 8–14 лет в трех городах России / В.Л. Грицинская, В. П. Новикова, В.С. Гладкая // Экология человека. — 2020. — № 11. — С. 38–45 [*Gritsinskaya V.L.* Anthropometric indicators of children aged 8–14 years in three cities of Russia / V.L. Gritsinskaya, V.P. Novikova, V.S. Gladkaya // *Ekologiya cheloveka = Human ecology.* — 2020. — No. 11. — pp. 38–45. (In Russian)]
3. *Грицинская В.Л.* К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период) / В.Л. Грицинская, В. П. Новикова, А. И. Хавкин // Вопросы практической педиатрии. — 2022. -Т. 17, №2. — С. 126–35 [*Gritsinskaya V.L.* On the issue of the epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of scientific publications over a 15-year period) / V.L. Gritsinskaya, V.P. Novikova, A.I. Khavkin // *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Questions of practical pediatrics.* — 2022; Vol. 17. — No.2. — P. 126–35. (In Russian)]
4. *Здоровье* детей Санкт-Петербурга / В.И. Орел, В.М. Середина, А.В. Ким, Л.Л. Шарафутдинова, С.И. Беженар, Т.И. Булдакова // Педиатр. — 2017. — № 8. — С.112–119. doi: 10.17816/PED81112-119. [*Children's health of Saint Petersburg* / V.I. Orel, V.M. Seredina, A.V. Kim., L.L. Sharafutdinova, S.I. Bezhenar, T.I. Buldakova. // *Pediatr = Pediatri.* — 2017. — No. 8. — P. 112-119. (In Russian)]
5. *Макоева Ф.К.* Оценка линейного роста мальчиков дошкольного возраста г. Санкт-Петербурга / Ф. К. Макоева, Ф. У. Козырева, И. Ш. Туаева // Children's Medicine of the North-West. — 2023. — Т.11, № 2. — С. 67–72. [*Макоева Ф. К.* Assessment of linear growth of preschool boys in St. Petersburg / F. K. Makoeva, F. U. Kozyreva, I. Sh. Tuaeva // *Children's Medicine of the North-West.* — 2023. — Т.11, no. 2. — p. 67–72. (In Russian)]
6. *Методология* оценки физического развития ребенка / А.С. Симаходский, В.П. Новикова, А.В. Каган, И.А. Леонова, Е.Ю. Гуркина, Е.В. Семенова, Т.С. Автомонова, С.А. Зорина, А.Г. Кедринская, Д.Г. Пеньков, Н.В. Петрова // Санкт-Петербург. — 2018. [*Methodology for assessing the physical development of a child* // A.S. Simakhodskiy, V.P. Novikova, A.V. Kagan, I.A. Leonova, E.Yu. Gurkina, E.V. Semenova, T.S. Avtomonova, S.A. Zorina, A.G. Kedrinskaya, D.G. Penkov, N.V. Petrova // Saint Petersburg. — 2018. (In Russian)]
7. *Ожирение* у детей: роль и возможности двигательной активности в комплексном лечении / В.П. Новикова, В.Л. Грицинская, И.А. Леонова, А.И. Хавкин // Вопросы диетологии. — 2020. — Т. 10, № 4. — С. 24–28. [*Obesity in children: the role and possibilities of motor activity in complex treatment* / V.P. Novikova, V.L. Gritsinskaya, I.A. Leonova, A.I. Khavkin // *Voprosy dietologii = Questions of dietetics.* — 2020. — Vol. 10. — No. 4. — P. 24–28. (In Russian)]
8. *Характеристика* состава тела у детей с ожирением в зависимости от коморбидной патологии / Е. В. Павловская, Т. В. Строкова, Н. Н. Таран, А. И. Зубович, М. И. Шавкина // Children's Medicine of the North-West. — 2022. — Т. 10, № 1. — С. 62–69. [*Characteristics of body composition in obese children depending on comorbid pathology* / E. V. Pavlovskaya, T. V. Strokova, N. N. Taran A. I. Zubovich, M. I. Shavkina // *Children's Medicine of the North-West.* — 2022. — Vol. 10. — No. 1. — P. 62–69. (In Russian)]
9. *Drozdz D.* Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood / D. Drozd, J.Alvarez-Pitti, M.Wójcik, C. Borghi, R. Gabbianelli, A. Mazur, V. Herceg-Čavrak, B.G. Lopez-Valcarcel, M. Brzeziński, E. Lurbe, E.Wühl // *Nutrients.* — 2021 — Vol.13(11):4176. doi: 10.3390/nul13114176.
10. *Falkner B.* Primordial Prevention of High Blood Pressure in Childhood an Opportunity Not to Be Missed / B. Falkner, E. Lurbe // *Hypertension.* — 2020 — Vol. 75 — P. 1142–1150. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14059.
11. *Jessel R.H.* Decreased placental folate transporter expression and activity in first and second trimester in obese mothers / R.H. Jessel, F.J.Rosario, Y.Y. Chen, K. Erickson, S.B. Teal, A. Kramer, E. Cotton, S.Ryan, T.Jansson, T.L. Powell J // *Nutr. Biochem.* — 2020 — Vol.77:108305. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108305.
12. *Josey M.J.* Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity / M.J. Josey, L. McCullough, C. Hoyo, C.Williams-DeVane // *BMC Public Health.* — 2019 — Vol.19. — P. 1062. doi: 10.1186/s12889-019-7349-1.
13. *Lazo-de-la-Vega-Monroy M.* Association of placental nutrient sensing pathways with birth weight / M. Lazo-de-la-Vega-Monroy, K.A.Mata-Tapia, J.Garcia-Santillan, M.A.Corona-Figueroa, M.I. Gonzalez-Dominguez, H.M. Gomez-Zapata, J.M. Malacara, L. Daza-Benitez, G. Barbosa-Sabanero // *Reproduction.* — 2020 — Vol. 160. — P. 455-468. doi: 10.1530/REP-20-0186.
14. *Louwen F.* Maternal obesity and placental function: impaired maternal-fetal axis / F. Louwen, N.N. Kreis, A. Ritter, J. Yuan. // *Arch Gynecol Obstet* — 2024. doi: 10.1007/s00404-024-07462-w.
15. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet*, 2017, Vol. 390, no. 10113, P. 2627–2642. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3).
16. *Patel N.* Cord Metabolic Profiles in Obese Pregnant Women: Insights Into Offspring Growth and Body Composition / Patel N., Hellmuth C., Uhl O., Godfrey K., Briley A. Welsh P. // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2018. — Vol. 1, P. 346–355.
17. *Wang L.* Maternal obesity and offspring health: Adapting metabolic changes through autophagy and mitophagy/ Wang L.

O'Kane A.M., Zhang Y., Ren J. // *Obesity Reviews* — 2023. — Vol. 24, P.7.

18. *Weihrauch-Blüher S.* Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood / *S. Weihrauch-Blüher, P. Schwarz, J.H. Klusmann* // *Metabolism* — 2019. — Vol. 92. — P. 147-152. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.001.

19. *Windham G. C.* Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain in Relation to Autism Spectrum Disorder and other Developmental Disorders in Offspring / *G. C. Windham, M. Anderson, K. Lyall, J. L. Daniels,*

T. V. Kral., L. A. Croen // *Autism Res.* — 2019 — Vol. 12. — P. 316–327. doi: 10.1002/aur.2057.

20. *Zhu S.* Associations of Prepregnancy Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and Intelligence in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis / *S. Zhu, Si-Meng; He, Yi-Chen; Zhang, Chen; Wu, Yan-Ting; Huang, He-Feng.* // *Reproductive and Developmental Medicine* — 2021 — Vol. 5. — P. 247-256. DOI: 10.4103/2096-2924.334380

Контакты: *Прокопьева Наталья Эдуардовна*, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: shkunat93@gmail.com.

Сведения об авторах:

Прокопьева Наталья Эдуардовна — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5412-1412>, SPIN-код: 3657-1519.

Грицинская Вера Людвиговна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии, научно-исследовательский центр; профессор кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8290-8674>, SPIN-код: 7966-9470.

Новикова Валерия Павловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующий лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии» НИЦ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, SPIN-код: 1875-8137.

Иванов Дмитрий Олегович — доктор медицинских наук, профессор, ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, SPIN-код: 4437-9626.

Петренко Юрий Валентинович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, проректор по лечебной работе. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-86234574>, SPIN-код: 1644-1394.

Материал поступил в редакцию 02.05.2024

Прокопьева Н.Э., Грицинская В.Л., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Новикова В.П. Динамика физического развития детей первого года жизни от матерей с ожирением // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — № 2 (91). — С. 38–45.

DYNAMICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN IN THE FIRST YEAR OF LIFE FROM MOTHERS WITH OBESITY

N.E. Prokopyeva, V.L. Gritsinskaya, D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, V.P. Novikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University/ Russia, 194100, Saint Petersburg, Litovskaya street, 2

Abstract

Introduction. The problem of maternal obesity is associated with both obstetric, gynecological and perinatal risks, as well as with long-term effects on the offspring's health. It has been proven that excess body weight before pregnancy is a significant risk factor for the development of obesity and metabolic syndrome in the offspring. The article presents data from an analysis of physical development in children in the first year of life born to mothers with obesity.

The aim of the study was to analyse the dynamics of physical development in children during the first year of life born to obese mothers.

Materials and methods. The prospective study included 90 children: Group 1 — 54 children born to mothers with obesity (mother's body mass index before pregnancy ≥ 30 kg/m²; Group 2 — 36 children born to mothers with normal body mass index (18.5–24.9 kg/m²). All children underwent monthly anthropometry with subsequent assessment of body length, body weight and weight-height index in accordance with gender and age according to World Health Organization criteria using the WHO Anthro program. Statistical processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 26.

Results. In the group of children born to obese mothers, integral indicators of physical development were higher at birth. Also, in this group, there is a tendency towards accelerated rates of increase in body weight and body length, starting from 3 months of life, thereby demonstrating statically significant differences in the disharmony of physical development at the age of 12 months due to excess body weight.

Conclusion. The results of the analysis of physical development prove the influence of maternal obesity on anthropometric indicators in the offspring and indicate the risks of developing obesity and metabolic syndrome at an early age.

Keywords: physical development, children, maternal obesity, overweight.

Contact: Natalya Prokopyeva, Russia, 194100, Saint Petersburg, Lithuania 2; e-mail: shkumat93@gmail.com.

Information about authors:

Natalya Prokopyeva — MD. Laboratory assistant-researcher of the laboratory Medical and Social problems in pediatrics, Research Center of Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5412-1412>, SPIN-code: 3657-1519.

Vera Gritsinskaya — MD, PhD, DSc. Leading researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics, research center; Professor of the department of general medical training. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8290-8674>, SPIN-code: 7966-9470.

Valeriya Novikova — MD, PhD, DSc. Professor. The head of Department of Propedeutics of Childhood Diseases. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, SPIN-code: 1875-8137.

Dmitry Ivanov — MD, PhD, DSc. Professor, Rector, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, SPIN-code: 4437-9626.

Yuri Petrenko — MD, PhD. Vice-Rector for National Projects and Clinical Work, St. Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-86234574>, SPIN-code: 1644-1394.

Accepted 02.05.2024

Prokopyeva N.E., Gritsinskaya V.L., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Novikova V.P. Dynamics of physical development of children in the first year of life from mothers with obesity // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 38–45 (In Russian).

ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА И ЕГО ДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Д.П. Турун¹, Ф.З. Цораева², П.А. Панкратова¹, А.Н. Завьялова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса. Россия, 190961, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8

Реферат

Введение. Компонентный состав тела у детей с инсулин зависимым сахарным диабетом мало отличается от такового у здоровых детей. В дебюте заболевания — зависит от осложнений.

Цель: оценить динамику компонентного состава тела у детей с впервые выявленным сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию в зависимости от вариантов его дебюта.

Материалы и методы: Сплошное проспективное одноцентровое исследование госпитальных случаев с 15.06.23 по 29.12.23гг. Оценена антропометрия с последующей биоимпедансометрией «МЕДАСС» в динамике. Изучали активную клеточную массу, ее долю, жировую массу и ее % долю, тощую и скелетно-мышечную массу. Статистическая обработка SPSS Statistics 26.

Результаты и выводы: В исследовании приняло участие 78 пациентов, госпитализированных в эндокринологическое отделение городского многопрофильного стационара, из них 34 (43,6%) девочки, 44 (56,4%) мальчика с 4 до 18 лет, средний возраст — 10 лет. Время госпитализации от 6 до 26 дней, среднее — 15,5 дней. Пациенты были разделены на 2 группы: 1- без кетоацидоза в дебюте (n= 49; 61,6%), 2 — с кетоацидозом в дебюте СД (n=29; 37,2%). Пациенты, поступающие в стационар в состоянии кетоацидоза имели более выраженную потерю массы тела (p=0,039) за счет жировой (p=0,007) и активной клеточной массы (p=0,017) и их долей, особенно доли активной клеточной массы (p<0,001). Большинство детей прибавили в массе тела, однако, восстановления массы тела не достигли 12 (15%) пациентов. У детей не восстановивших свой вес до заболевания выявлено снижение его за счет жировой массы (p<0,001). За время госпитализации 21 (27,69%) пациент не восстановил свою тощую массу (p<0,001). Отмечено снижение активной клеточной массы у 20 (26,15%) детей (p<0,001) и у 24 (30,77%) скелетно-мышечной массы (p<0,001). Остальные показатели не имели статистически значимых различий.

Ключевые слова: дети, инсулин зависимый сахарный диабет, кетоацидоз, компонентный состав тела

Введение

Сахарный диабет — группа обменных заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией вследствие нарушения секреции и/или эффективности действия инсулина [9]. При данной патологии нарушаются все виды обмена веществ. Дебют сахарного диабета у детей, может быть, как с триады «больших» симптомов: полиурии, полидипсии, похудания, так и выявлен на ранних стадиях без клинической симптоматики. Снижение массы тела у детей имеет несколько механизмов развития и может происходить как за счет жировой, так и мышечной массы [7, 8]. Восстановление веса происходит при адекватной заместительной инсулинотерапии. Инсулин обладает анаболическим действием, восстанавливает утраченную массу [1], но за счет каких составляющих компонентов тела остается не выясненным.

Изучить компонентный состав тела можно простым и неинвазивным методом биоимпедансометрии [7, 8]. Изменения в компонентном составе тела описаны при различных заболеваниях [1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12]. Методика основана на разнице электрической проводимости различных тканей организма¹.

¹ Николаев Д.В. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека: учеб. пособие / Д.В. Николаев, С.П. Щелькалина — 2-е издание, переработанное и дополненное. — Т.: Луна-принт, 2022. — 156с.

Проведение данного исследования в динамике при выявлении сахарного диабета поможет добиться восстановления адекватного нутритивного статуса в короткие сроки.

Цель

Оценить динамику компонентного состава тела у детей с впервые выявленным сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию в зависимости от вариантов его дебюта.

Материалы и методы

Сплошное проспективное одноцентровое исследование с описанием серии госпитальных случаев (больных с впервые выявленным сахарным диабетом) проведено в эндокринологическом отделении городского многопрофильного стационара в период с 15.06.23 по 29.12.23гг. Диагностическими критериями постановки диагноза сахарный диабет, позволяющими включать ребенка в исследование были установленная лабораторно гипергликемия выше 11,1 ммоль/л. При этом сценарии развития дебюта сахарного диабета мог быть с гипергликемией (глюкоза крови выше 11,1 ммоль/л, в общем анализе мочи глюкозурия, ацетонурия), кетозом (глюкоза крови выше 11,1 ммоль/л, в общем анализе мочи глюкозурия, кетонурия, по КОС — компенсированный метаболический ацидоз) или кетоацидозом (глюкоза крови выше 11,1 ммоль/л,

в общем анализе мочи глюкозурия, кетонурия, по КОС — декомпенсированный метаболический ацидоз) [9].

Каждому пациенту была проведена антропометрия (оценивался рост, масса тела и индекс массы тела) с последующей биоимпедансометрией с помощью аппарата «МЕДАСС». Исследовали компонентный состав тела методом биоимпедансометрии в динамике при поступлении и перед выпиской. Оценивали активную клеточную массу (АКМ), долю %АКМ, жировую массу и ее долю (%ЖМ), тощую и скелетно-мышечную массу (СММ).

Критерии включения: дети с 4 лет до 17; впервые выявленный сахарный диабет, ранее не получавшие диетотерапии и инсулинотерапии, поступившие в эндокринологическое отделение городского многопрофильного стационара. Критерии исключения: дети до 4 лет; повторная госпитализация, ранее установленный диагноз сахарного диабета на диетотерапии и/или инсулинотерапии; отсутствие инсулинотерапии при дебюте заболевания, дети с измененным психическим статусом.

Исследование велось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Были получены письменные разрешения родителей (опекунов) или самого пациента в возрасте старше 15 лет о возможности проведения диагно-

стических и антропометрических процедур во время нахождения в отделении.

Методы статистической обработки. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка проводилась с применением SPSS Statistics 26 с помощью следующих критериев: критерий Колмогорова-Смирнова для определения нормальности распределения, при сравнении в группах по полу и наличию кетоацидоза использованы t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни, оценка по возрастным периодам проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с помощью критерия Тьюкки при нормальном распределении и критерий Краскела-Уоллиса при ненормальном. Справедливость проверяемой гипотезы оценивали по величине «p-value», за критическое значение принимали $p < 0,05$.

Результаты

Оценена группа из 78 пациентов, средний возраст 10 лет [7,0-13,0]. Мальчики преобладали — 44 (56,4%) в исследовании. Девочек было 34 (43,6%). Время госпитализации составляло от 6 до 26 дней, среднее — 15,5 дней. Распределение пациентов по возрастам: первое детство (ПД) — 21 пациент (26,9%); второе детство (ВД) — 32 (41%); подростки (ПВ) — 21 (26,9%) и юношеский возраст (ЮВ) — 4 человека (5,1%) (рисунок 1).

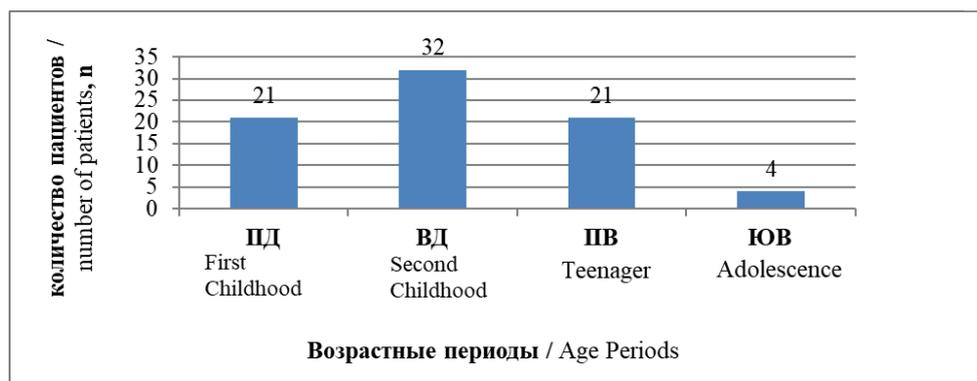


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрастным группам

Figure 1. Distribution of patients by age groups

Физическое развитие детей было средним во всех возрастных группах. Отмечаются единичные пациенты с избыточной массой тела и ожирением

1-2 степени в группах второго детства и подросткового возраста, а также дети с БЭН 1 степени в группе подросткового возраста (таблица 1).

Таблица 1. Физическое развитие детей с впервые выявленным сахарным диабетом

Table 1. Physical development of children with newly diagnosed diabetes mellitus

Показатели / Indicators	Z-score		Кг/м ² / kg/m ²
	Рост / Height	ИМТ / BMI	ИМТ / BMI
Периоды детства / Periods of childhood			
Первое детство / First Childhood	0.24±1.17	-0.45±1.47	15.1 [13.8-15.6]
Второе детство / Second Childhood	0.47±1.02	-0.39±1.36	15.8 [14.45-18.1]
Подростковый возраст / Teenager	1.11[0.3-1.32]	-0.62±1.64	17.3[16.4-19.4]
Юношеский возраст / Adolescence	-0.2±0.57	-1.002±1.05	19.46±2.86
* — показатель статистически значим при $p < 0.005$ / the indicator is statistically significant at $p < 0.005$	P=0.138	P=0.817	P<0.001* P ₃₋₄ =1.0

Дебют в состоянии кетоза наблюдался в 44,9% случаев, кетоацидоза — 37,2%, гипергликемии — 16,7%. Для детальной оценки изменений в компонентном составе тела пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от варианта дебюта сахарного диабета: 1 группа — без кетоацидоза в дебюте (n=49; 61,6%), 2 группа — с кетоацидозом (n=29; 37,2%). Надо отметить, что в независимости от старта сахарного диабета

были характерные половые различия в компонентном составе тела: масса скелетной мускулатуры (кг) и выше у мальчиков 16,7 [10,45-26,6] в отличии от девочек 12,94±4,83 (p=0,014), а также в доле скелетно-мышечной массы (%) 54,7 [47,8-60,15] и 48,27±6,91 (p=0,004) соответственно. Также были различия в компонентном составе тела в зависимости от возрастной группы, что отражает рост ребенка (таблица 2).

Таблица 2. Компонентный состав тела в возрастном аспекте

Table 2. Body composition in terms of age

	Период / Age Period	M±SD/ Me	Q1-Q3	p
Жировая масса, кг / Fat Mass, kg	Первое детство / First Childhood	2,3	1,8-3,8	P<0.001* P ¹⁻² <0.001* P ¹⁻³ <0.001* P ¹⁻⁴ <0.001* P ₃₋₄ ¹⁻⁴ =0.857
	Второе детство / Second Childhood	7,38±3,57		
	Подростковый возраст / Teenager	8,5	6,3-10,8	
	Юношеский возраст / Adolescence	14,24±4,29		
Тошная масса, кг / Lean Weight, kg	Первое детство / First Childhood	16,2	14,8-19,8	P<0.001* P ¹⁻² =0.002* P ¹⁻³ <0.001* P ¹⁻⁴ <0.001* P ₄₋₃ ¹⁻⁴ =1.0
	Второе детство / Second Childhood	27,04±5,26		
	Подростковый возраст / Teenager	42,46±9,48		
	Юношеский возраст / Adolescence	39,76±8,29		
Активная клеточная масса, кг / Active Cell Mass, kg	Первое детство / First Childhood	8,0	7,4-10,7	P<0.001* P ¹⁻² =0.003* P ¹⁻³ <0.001* P ¹⁻⁴ <0.001* P ₄₋₃ ¹⁻⁴ <0.001* P ₄₋₃ ¹⁻⁴ =1.0
	Второе детство / Second Childhood	13,86±3,6		
	Подростковый возраст / Teenager	22,38±5,98		
	Юношеский возраст / Adolescence	20,78±5,98		
Скелетно-мышечная масса, кг / Skeletal Muscle Mass, kg	Первое детство / First Childhood	6,4	5,4-9,6	P<0.001* P ¹⁻² =0.001* P ¹⁻³ <0.001* P ¹⁻⁴ <0.001* P ₄₋₃ ¹⁻⁴ =1.0
	Второе детство / Second Childhood	14,53±3,69		
	Подростковый возраст / Teenager	26,5	18,5-28,3	
	Юношеский возраст / Adolescence	21,66±5,78		
Доля скелетно-мышечной массы, % / Proportion of Skeletal Muscle Mass, %	Первое детство / First Childhood	41,61±7,39		P<0.001* P ¹⁻² <0.001* P ¹⁻³ <0.001* P ¹⁻⁴ =0.032* P ₄₋₃ ¹⁻⁴ =1.0
	Второе детство / Second Childhood	51,5	50,3-55,1	
	Подростковый возраст / Teenager	56,63±4,47		
	Юношеский возраст / Adolescence	54,0±4,96		

Примечание: * — показатель статистически значим при p<0.05

Note: * — indicator is statistically significant at p<0.05

Обращает на себя внимание, что имеются различия в структуре тела у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом подросткового и юношеского возраста. Снижение тощей (39,76±8,29, p=1,0), активной клеточной (20,78±5,98, p=1,0), скелетно-мышечной ткани (21,66±5,78, p=1,0), а также доли скелетно-мышечной ткани (54,0±4,96, p=1,0) у пациентов юношеского возраста по сравнению

с подростковым. При этом в юношеском возрасте появляется значимый избыток жировой массы (14,24±4,29 кг) по сравнению с подростками (8,5 [6,3-10,8] кг) (p=0,857) (рисунок 2). Возможно, абсолютные данные отражают половой состав группы. Среди 4 пациентов юношеского возраста было 3 девочки; а в группе подростков преобладали юноши.

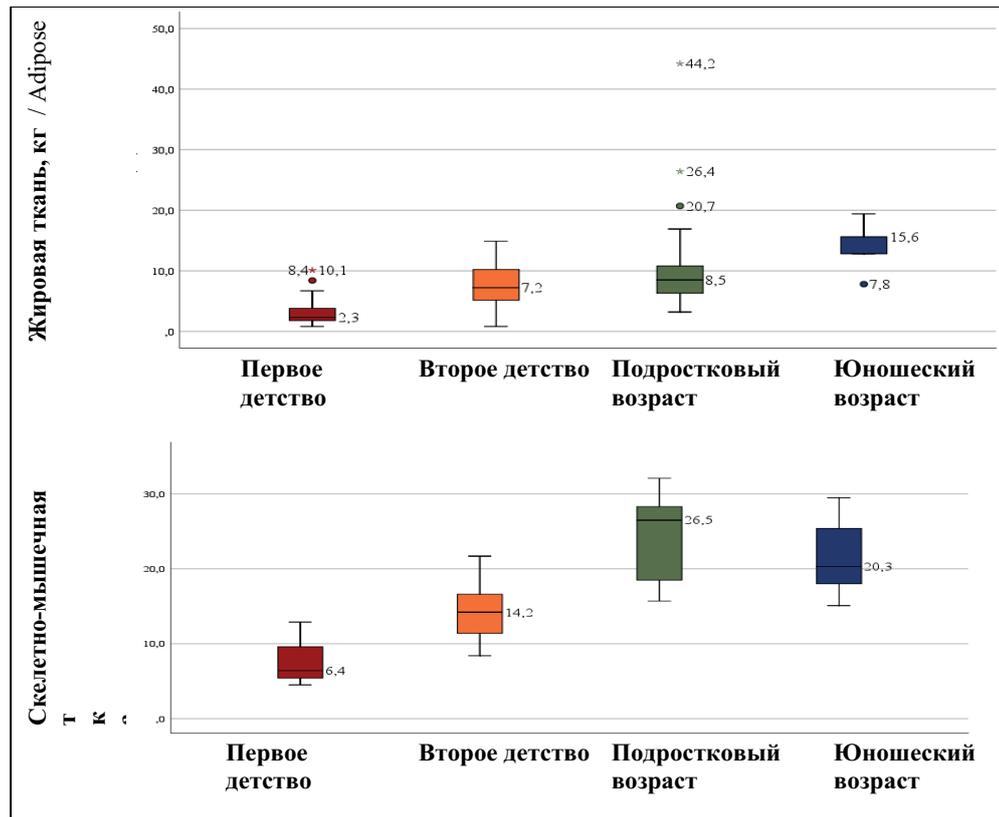


Рисунок 2. Возрастные изменения в компонентном составе тела
Figure 2. Age-related changes in body composition

Нами выявлены отличия в композиционном составе тела при снижении массы тела (похудании) при разных вариантах дебюта сахарного диабета у детей. Пациенты, поступающие в стационар в состоянии

кетоацидоза, имели более выраженную потерю массы тела ($p=0,039$) за счет жировой ($p=0,007$) и активной клеточной массы ($p=0,017$) и их долей, особенно доли активной клеточной массы ($p<0,001$) (таблица 3).

Таблица 3. Изменения композиционного состава тела в зависимости от наличия или отсутствия кетоацидоза в дебюте сахарного диабета у детей

Table 3. Changes in body composition depending on the presence or absence of ketoacidosis in newly diagnosed diabetes mellitus in children

Критерий / Criterion	Кетоацидоз / Ketoacidosis		p
	Да / Yes	Нет / No	
Масса тела, кг / Body Weight, kg	31,72±11,82	41,0 [26,0-48,0]	0,039*
Окружность талии, см / Waist Circumference, cm	57,97±5,84	61,8±10,32	0,04*
Жировая масса, кг / Fat Mass, kg	5,1[2,3-7,7]	8,0[4,7-10,8]	0,007*
Доля жировой массы, % / Proportion of Fat Mass, kg	15,88±7,67	20,77±7,11	0,005*
Активная клеточная масса, кг / Active cell mass, kg	12,77±5,06	16,1[11,4-20,1]	0,017*
Доля активной клеточной массы, % / Proportion of active cell mass, kg	47,2[44,9-49,9]	52,71±4,17	$p<0,001$ *

Повторная оценка компонентного состава тела у детей была проведена перед выпиской на фоне нормализации гликемии сыворотки крови и подбора адекватной инсулинотерапии. Большинство детей

прибавили в массу тела, однако, восстановления массы тела не достигли 12 (15%) пациентов. У детей, не восстановивших свой вес до заболевания, выявлено снижение его за счет жировой массы ($p<0,001$). За

время госпитализации 21 (27,69%) пациент не восстановил свою тощую массу ($p < 0,001$). Отмечено снижение активной клеточной массы у 20 (26,15%) детей ($p < 0,001$) и у 24 (30,77%) скелетно-мышечной массы ($p < 0,001$). Остальные показатели не имели статистически значимых различий.

В зависимости от варианта дебюта впервые выявленного сахарного диабета имелись отличия в динамике компонентного состава тела. В группе 1 наблю-

далось снижение процентной доли жировой массы, переменные изменения доли активной клеточной массы, другие показатели в целом менялись незначительно. В группе 2 выявлено значительное увеличение процентной доли активной клеточной массы, увеличение абсолютных значений тощей и скелетно-мышечной массы, а также общей жидкости; доля жировой массы изменялась в зависимости от индивидуальных особенностей (рисунок 3).

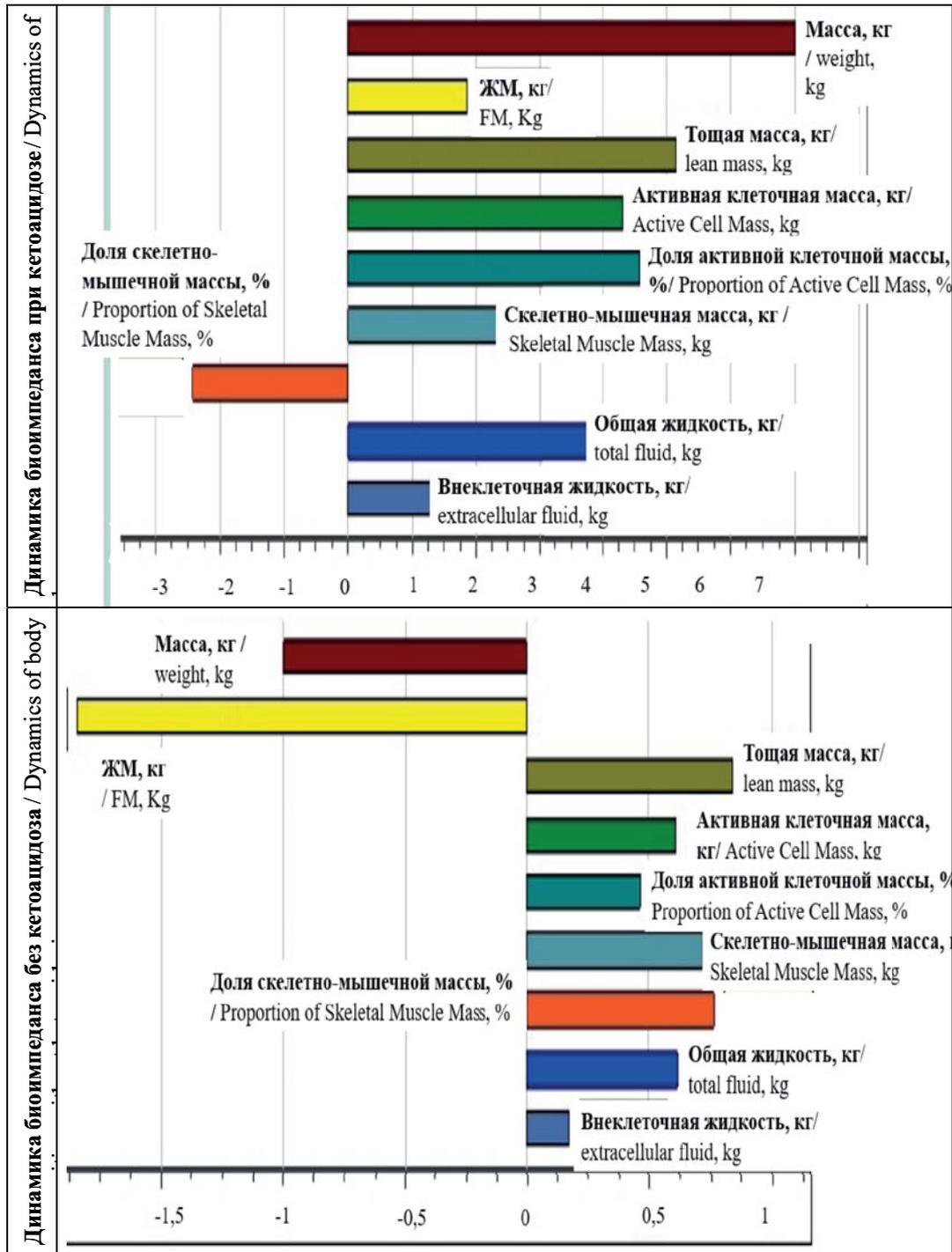


Рисунок 3. Динамика компонентного состава тела у детей с дебютом впервые выявленного сахарного диабета с кетоацидозом и без

Figure 3. Dynamics of body composition in children with the onset of newly diagnosed diabetes mellitus with and without ketoacidosis

Обсуждение

Метаанализ показателей заболеваемости инсулинзависимым сахарным диабетом среди детей и подростков показал рост впервые выявленных случаев после пандемии COVID-19. Данные основаны на анализе 17 исследований с участием 38 149 молодых людей: коэффициент заболеваемости 1,14; 95% (ДИ, 1,08-1,21) [16]. В пятнадцати исследованиях сообщалось о распространенности диабетического кетоацидоза и был выявлен более высокий показатель во время пандемии по сравнению с до пандемии (коэффициент заболеваемости 1,26; 95% ДИ, 1,17-1,36) [16].

В отечественной литературе данных о компонентном составе тела у детей с впервые выявленным сахарным диабетом нет. Зарубежные авторы чаще изучали состав тела у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом в рамках гликемического контроля [16, 18], а также осуществляли поиск маркеров нарушений компонентного состава тела у детей при сахарном диабете 1 типа [11, 16]. Данных по биоимпедансометрии у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом в дебюте заболевания и оценке ее изменений в динамике в зависимости от осложнений на старте заболевания в литературе нет. Среди молодежи с инсулинзависимым сахарным диабетом отмечали рост избыточной массы тела с преобладанием жировой массы, по данным плетизмографии, биоимпедансометрии, рентгеновской денситометрии и калиперометрии [21]. Однако в настоящее время изучение компонентного состава тела носит единичный характер. В тоже время авторами изучалось долгосрочное влияние инъекционной и помповой инсулинотерапии на развитие ожирения. Среди женщин с сахарным диабетом 1 типа (дебют заболевания в среднем в 12,7±2,4 года) исключительное и частичное использование помпы способствовало увеличению случаев ожирения с течением времени по сравнению с исключительным использованием инъекций, независимо от дозы инсулина [10]. При более раннем дебюте заболевания в 4,32 года и плохим контролем уровня гликемии по результатам гликированного гемоглобина у 81 подростка выявили взаимосвязь между распределением жира (его избыточным отложением) в организме и более низкой мышечной массой с показателями гликированного гемоглобина и апополипротеина [19]. Авторами установлено, что висцеральный жир у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа может увеличивать риск долгосрочных осложнений инсулинзависимого диабета из-за его связи с повышенным уровнем этих лабораторных показателей [15, 19]. Похожие выводы получены при обследовании 63 пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом (среднего возраста 12,4±3,3 года) на фоне гликированного гемоглобина в среднем 9,8±2,0% распространенность избыточного веса / ожирения и избыточного жира в организме составила 17,5 и 34,9% соответственно [13].

Надо отметить, что более длительное восстановление и частое развитие осложнений отмечены при дебюте сахарного диабета с кетоацидозом [13, 19].

Наиболее близкое к нашему исследованию проведено Vega SE с соавторами: выявлен более высокий уровень миокина ирисина у детей с инсулинзави-

симым сахарным диабетом с удовлетворительным нутритивным статусом по данным ИМТ <17 кг/м² (p=0,002), по сравнению с дефицитным ИМТ >17 кг/м². Уровень ирисина отрицательно коррелировал с весом, ростом, ИМТ, массой без жира, массой скелетных мышц, скоростью основного метаболизма (r= -0,40, p = 0,011; r=-0,32, p=0,046; r =-0,366, p = 0,022; r=-0,423, p = 0,007; r=-0,430, p =0,006; r=-0,416, p =0,009 соответственно). В модели многомерного линейного регрессионного анализа концентрация ирисина коррелировала с весом (β-коэффициент=-0,391, p=0.015) [16]. Надо отметить, что возрастная группа детей была 13,8±2,9 [7,2-18,2], в компонентном составе тела процентное содержание жира составляло 18,0±6,0% в среднем в группе, у 4 пациентов было ниже 25 перцентиля [16].

Еке С.В. с соавторами изучали влияние метаболических нарушений при сахарном диабете на компонентный состав тела, и особенно жировую массу, оцененных методом биоимпедансометрии. Возраст детей в исследуемой группе был 16,3±3,5 года, все были с высоким уровнем гликированного гемоглобина (11,3±2,4), плохо контролируемым инсулинзависимым сахарным диабетом. Параметры состава тела у испытуемых, включая индекс массы тела, процентное содержание скелетных мышц, процентное содержание висцерального жира и скорость метаболизма в состоянии покоя, были ниже, чем у здоровых типично развивающихся детей. У большинства испытуемых был плохой гликемический контроль с общими более низкими измеряемыми параметрами компонентного состава тела [11].

Выводы

«Сценарий» изменений компонентного состава тела в короткие сроки от дебюта СД зависит от состояния, в котором выявили заболевание. При дебюте с кетоацидоза на первый план выходит абсолютная инсулиновая недостаточность, восполнение которой позволяет равномерно интенсифицировать как пластические, так и энергетические процессы в организме. В группе детей без кетоацидоза в дебюте заболевания основным фактором, влияющим на динамику состав тела, является введение диетотерапии и менее выраженная, чем в группе 2, инсулиновая недостаточность, и на этом фоне за время госпитализации (13-16 дней) сохраняется катаболическая направленность обменных процессов в организме.

Список литературы / References

1. База данных физического развития, компонентного состава тела детей с аллергической энтеропатией / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, А.И. Синюгина, К.М. Григорьева, Н.Л. Волкова, М.Ю. Типикина, М.Н. Яковлева, А.П. Листопадова, Е.В. Шилова, Н.Б. Уланова // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2023621831, 06.06.2023. Заявка № 2023621488 от 23.05.2023. [Database of physical development, body composition of children with allergic enteropathy / A.N. Zavyalova, V.P. Novikova, A.I. Sinyugina, K.M. Grigorieva, N.L. Volkova, M.Yu. Tipikina, M.N. Yakovleva, A.P. Listopadova, E.V. Shilova, N.B. Ulanova // Certificate of registration of the database RU 2023621831, 06.06.2023. Application No. 2023621488 dated 05/23/2023. (In Russian)]
2. База данных физического развития, компонентного состава тела и пищевых дневников детей с болезнью Крона / А.Н. Завьялова, М.О. Ревна,

М.Н. Яковлева, В.П. Новикова, Д.П. Турун, Д.А. Шелковникова, Е.О. Лисовская, Н.Л. Волкова, М.Ю. Типикина, Е.В. Шилова, Н.Б. Уланова // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2023621754, 30.05.2023. Заявка № 2023621482 от 23.05.2023. [Database of physical development, body composition and food diaries of children with Crohn's disease / A.N. Zavyalova, M.O. Revnova, M.N. Yakovleva, V.P. Novikova, D.P. Turun, D.A. Shelkovnikova, E.O. Lisovskaya, N.L. Volkova, M.Yu. Tipikina, E.V. Shilova, N.B. Ulanova // Database Registration Certificate RU 2023621754, 05/30/2023. Application No. 2023621482 dated 05/23/2023. (In Russian)]

3. *Грицинская В.Л.* Нутритивный статус пациентов с детским церебральным параличом (обзор и систематический анализ публикаций) / В.Л. Грицинская, В.П. Новикова // Медицина: теория и практика. — 2023. — Т.8, № 3. — С. 72-81. DOI: 10.56871/МТР.2023.68.48.007 [Gritsinskaya V.L. Nutritional status of patients with cerebral palsy (review and systematic analysis of publications) / V.L. Gritsinskaya, V.P. Novikova // Medicina: teoriya i praktika = Medicine: theory and practice, 2023, T. 8. No. 3, pp. 72-81. DOI: 10.56871/МТР.2023.68.48.007. (In Russian)]

4. *Жугель И.М.* Компонентный состав тела методом биоимпедансометрии Диамант АИСТ и МЕДАСС юношей, профессионально занимающихся спортом / И.М. Жугель, Д.А. Земляной, А.Н. Завьялова // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2023621830, 06.06.2023. Заявка № 2023621491 от 23.05.2023. [Zhugel I.M. Component composition of the body using bioimpedansometry method Diamant AIST and MEDASS of young men professionally involved in sports / I.M. Zhugel, D.A. Zemlyanoy, A.N. Zavyalova // Certificate of registration of the database RU 2023621830, 06.06.2023. Application No. 2023621491 dated 05/23/2023. (In Russian)]

5. *Компонентный состав тела детей с хронической болезнью почек по результатам биоимпедансометрии / А.Н. Завьялова, Д.А. Лебедев, В.П. Новикова, Н.Н. Смирнова, Л.А. Фирсова // Acta Biomedica Scientifica. — 2023. — Т.8, № 2. — С. 184-194. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.2.18. [Component composition of the body of children with chronic kidney disease according to the results of bioimpedancemetry / A.N. Zavyalova, D.A. Lebedev, V.P. Novikova, N.N. Smirnova, L.A. Firsova // Acta Biomedica Scientifica, 2023, T. 8. No. 2, pp. 184-194. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.2.18. (In Russian)]*

6. *Нутритивный статус детей, страдающих аллергической энтеропатией / К.М. Григорьева, А.И. Синюгина, В.П. Новикова, А.Н. Завьялова, К.А. Кликунова // University Therapeutic Journal. — 2023. — Т.5, № 1. — С. 122-129. DOI: 10.56871/UTJ.2023.38.66.010 [Nutritional status of children suffering from allergic enteropathy / K.M. Grigorieva, A.I. Sinyugina, V.P. Novikova, A.N. Zavyalova, K.A. Klikunova // University Therapeutic Journal, 2023, T. 5. No. 1, pp. 122-129. DOI: 10.56871/UTJ.2023.38.66.010 (In Russian)]*

Питание здорового и больного ребенка / А.С. Симаходский, И.А. Леонова, М.К. Д.Г. Пеньков, Т.С. Автимонова, С.А. Зорина, Н.В. Петрова, А.В. Каган, Т.К. Кручина, Кручина, К.Д. Горелик, О.П. Романенко, Е.Б. Башнина, В.Л. Грицинская, М.М. Гурова, В.П. Новикова, Н.М. Богданова, И.В. Васильева, А.Н. Завьялова, Ю.В. Петренко, Е.И. Алешина и др. // Том ЧАСТЬ I. Санкт-Петербург, 2020. [Nutrition of a healthy and sick child / A.S. Simakhodsky, I.A. Leonova, M.K. D.G. Penkov, T.S. Avtomonova, S.A. Zorina, N.V. Petrova, A.V. Kagan, T.K. Kruchina, Kruchina, K.D. Gorelik, O.P. Romanenko, E.B. Bashnina, V.L. Gritsinskaya, M.M. Gurova, V.P. Noviko-

va, N.M. Bogdanova, I.V. Vasilyeva, A.N. Zavyalova, Yu.V. Petrenko, E.I. Aleshina et al. // Volume PART I. St. Petersburg, 2020. (In Russian)]

7. *Питание здорового и больного ребенка / А.С. Симаходский, И.А. Леонова, Д.Г. Пеньков, С.А. Зорина, А.В. Каган, Т.К. Кручина, М.К. Кручина, К.Д. Горелик, Е.Б. Башнина, О.П. Романенко, М.М. Гурова, В.П. Новикова, Н.М. Богданова, А.Н. Завьялова, Е.И. Алешина // Том Часть 2. Санкт-Петербург, 2021. [Nutrition of a healthy and sick child / A.S. Simakhodsky, I.A. Leonova, D.G. Penkov, S.A. Zorina, A.V. Kagan, T.K. Kruchina, M.K. Kruchina, K.D. Gorelik, E.B. Bashnina, O.P. Romanenko, M.M. Gurova, V.P. Novikova, N.M. Bogdanova, A.N. Zavyalova, E.I. Aleshina // Volume Part 2. St. Petersburg, 2021. (In Russian)]*

8. *Сахарный диабет 1 типа у детей 2023г. Клинические рекомендации. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/287_2. Дата обращения 17.04.2024. [Type 1 diabetes mellitus in children 2023. Clinical recommendations. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/287_2. Accessed: 04.17.2024. (In Russian)]*

9. *Association of Insulin Regimen and Estimated Body Fat Over Time among Youths and Young Adults with Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study / A.R. Kahkoska, A.C. Sarteau, D. Igudesman, B.A. Reboussin, D. Dabelea, L.M. Dolan, E. Jensen, R.P. Wadwa, C. Pihoker, E.J. Mayer-Davis // J. Diabetes Res. 2022 Jan 28;2022:1054042. doi: 10.1155/2022/1054042.*

10. *Bio-electric impedance analysis of body composition and glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes in south-east, Nigeria / C.B. Eke, M.A.U. Ibekwe, V.O. Onukwuli, U.N. Chikani, C.F. Ogugua, N.A. Uwaezuoke // Orient Journal of Medicine, 2019. — 31(3-4), 111-123.*

11. *Body composition in children with morbid obesity / G. Safarova, E. Milner, A. Zavyalova, Yu. Petrenko, V. Novikova, N. Getsko, E. Lisovskaya, O. Lisovskii, I. Lisitsa, B. Selikhanov // В книге: EAP2021 CONGRESS AND MASTER-COURSE. European Academy of Paediatrics (EAP). 2021. С. 292-293.*

12. *Diabetic ketoacidosis fluid management in children: systematic review and meta-analyses / AA Hamud, K Mudawi, A Shamekh, A Kadri, C Powell, I Abdelgadir // Arch Dis Child. 2022 Nov;107(11):1023-1028. doi: 10.1136/archdischild-2022-324042.*

13. *Effect of obesity and excessive body fat on glycaemic control in paediatric type 1 diabetes. / P.P. Tee, J.S.L. Wong, N.M. Selveindran, J.Y.H. Hong // J. Pediatr Endocrinol Metab. 2022 Oct 21;35(12):1474-1480. doi: 10.1515/jpem-2022-0151.*

14. *Effects of residential summer camp on body mass index and body composition in type 1 diabetes / J.D. Oden, B. Franklin, E. Fernandez, S. Adhikari, P.C. White // Pediatr Diabetes. 2018 Jun;19(4):782-787. doi: 10.1111/pedi.12649.*

15. *Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. D'Souza, J. Empringham, P. Pechlivanoglou, E.M. Uleryk, E. Cohen, R Shulman // JAMA Netw Open. 2023 Jun 1;6(6):e2321281. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21281.*

16. *Influence of glycaemic control and body composition on irisin levels in children with type 1 diabetes mellitus / S.E. Beray, M.E. Atabek, Y. Küçükknagıncı, S. Kurban, M.B. Selver, M.S. Iyisooy // Acta Endocrinol (Buchar). 2022 Jan-Mar;18(1):24-28. doi: 10.4183/aeb.2022.24.*

17. *Skeletal status, body composition, and glycaemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus / E. Wierzbicka, A. Swiercz, P. Pludowski, M. Jaworski, M. Szalecki // Journal of diabetes research, 2018. https://doi.org/10.1155/2018/8121634*

18. *Subcutaneous* fast-acting insulin analogues, alone or in combination with long-acting insulin, versus intravenous regular insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis: protocol for an updated systematic review and meta-analysis of randomised trials / B.L. Lim, W.F. Lee, B. Lee, Y.E.L. Chung, K.V. Loo. // *BMJ Open*. 2023 Feb 10;13(2):e070131. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070131.

19. *The Influence of Body Fat and Lean Mass on HbA1c and Lipid Profile in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus* / T. Menegucci, E.F.B. Chagas, B. de Oliveira Zanuso, K. Quesada, J.F. Dos Santos Haber, T.L. Menegucci Zutin,

L. Felipe Pimenta, A. Cressoni Araújo, E. Landgraf Guiguer, C. Rucco P. Detregiachi, M. Gabaldi Rocha, P. Cincotto Dos Santos Bueno, L. Fornari Laurindo, S.M. Barbalho. // *Diseases*. 2023 Sep 23;11(4):125. doi: 10.3390/diseases11040125.

20. *Type 1 diabetes and body composition in youth: A systematic review* / P. Calella, F. Gallè, G. Fornelli, G. Liguori, G. Valerio. // *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Jan;36(1):e3211. doi: 10.1002/dmrr.3211.

Контакты: Завьялова Анна Никитична, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: anzavjalova@mail.ru.

Сведения об авторах:

Завьялова Анна Никитична — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, врач-диетолог Клиники. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, SPIN-код: 3817-8267.

Турун Дарья Павловна — студентка. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0349-8855>.

Цораева Фатима Заурбековна — врач — детский эндокринолог.

Полина Андреевна Панкратова — ассистент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9029-2312>, SPIN-код: 3700-5090.

Материал поступил в редакцию 14.05.2024

Турун Д.П., Цораева Ф.З., Панкратова П.А., Завьялова А.Н. Особенности компонентного состава тела и его динамики у детей с впервые выявленным сахарным диабетом // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — № 2 (91). — С. 46–54.

FEATURES OF BODY COMPOSITION AND ITS DYNAMICS IN CHILDREN WITH NEWLY IDENTIFIED DIABETES MELLITUS

D.P. Turun¹, F.Z. Tsoraeva², P.A. Pankratova¹, A.N. Zavyalova¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia, 194100, Saint Petersburg, Litovskaya street, 2

²Children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology named after K.A. Rauhfus, Russia, 190961, Saint Petersburg, Ligovsky avenue

Abstract

Introduction. The body composition of children with insulin-dependent diabetes mellitus does not differ from that of healthy children. But at the onset of the disease, it depends on complications.

Aim of the study was to evaluate the dynamics of body composition in children with newly diagnosed diabetes mellitus receiving insulin therapy depending on the variants of its onset.

Materials and method. Continuous prospective single-center hospital study from June 15, 2023 to December 29, 2023 was conducted. Anthropometry in dynamics was evaluated with subsequent bioimpedance analysis using «MEDASS». The study included the assessment of active cell mass, its proportion, fat mass and its % proportion, lean body mass and skeletal muscle mass. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 26.

Results and conclusions: The study involved 78 patients: 34(43.6%) — girls, 44 (56.4%) boys from 4 to 18 years old, average age — 10 years. Hospitalization time ranged from 6 to 26 days, average — 15.5 days. The patients were divided into 2 groups: 1 — without ketoacidosis (n = 49; 61.6%), 2 — with ketoacidosis at the onset of diabetes (n = 29; 37.2%). Patients with ketoacidosis had a more pronounced loss of body weight (p=0.039) due to fat (p=0.007) and active cell mass (p=0.017) and their proportions, especially the proportion of active cell mass (p<0.001). Most children gained weight; however, weight recovery was not achieved in 12 (15%) patients.

In children who did not regain their weight before illness, a decrease in weight due to fat mass was observed (p<0.001). During hospitalization, 21 (27.69%) patients did not regain their lean mass (p<0.001), decrease in active cell mass in 20 (26.15%) children (p<0.001) and in 24 (30.77%) skeletal muscle mass (p<0.001).

Keywords: children, insulin-dependent diabetes mellitus, ketoacidosis, body composition.

Contacts: Anna Zavyalova, Russia, 194100, Saint Petersburg, st. Litovskaya, 2; e-mail: anzavjalova@mail.ru.

Information about authors:

Anna Zavyalova — MD, PhD. Associate Professor, Department of Propedeutics Of Childhood Diseases. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, SPIN-code: 3817-826.

Daria Turun — student. ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-0349-8855>.

Fatima Tsoraeva — MD, pediatric endocrinologist.

Polina Pankratova — MD, Assistant of the Department of General Medical Practice. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-9029-2312>, SPIN-code: 3700-5090.

Accepted 14.05.2024

Turun D.P., Tsoraeva F.Z., Pankratova P.A., Zavyalova A.N. Features of body composition and its dynamics in children with newly diagnosed diabetes mellitus // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 46–54 (in Russian).

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКИХ БОЛЬНИЦ И РОДИЛЬНЫХ ДОМОВ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

А.В. Любимова¹, Ю.С. Светличная¹, М.Г. Дарьина^{1,2}, А.С. Набиева³, Б.И. Асланов¹, О.Я. Любимова⁴

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр». Россия, 198095, Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 30

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Реферат

Введение. Резистентность к антибиотикам является одной из самых актуальных проблем в мире. Для разработки и коррекции эмпирической антибиотикотерапии необходимо проводить мониторинг чувствительности к антибиотикам внебольничных возбудителей инфекций.

Цель исследования: анализ антибиотикорезистентности возбудителей, выделенных из клинического материала пациентов детских больниц и родильных домов при поступлении в медицинскую организацию.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ этиологии и антибиотикорезистентности *S.aureus*, *Enterococcus spp.*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, выделенных от пациентов 7 детских больниц и 8 родильных домов при поступлении в стационар за 2017-2021 гг.

Результаты и обсуждение. В детских стационарах ведущим возбудителем являлся *S.aureus*. За исследуемый период удельный вес антибиотикорезистентных штаммов *S.aureus* не менялся и составил к гентамицину 5,4%, цефокситину 5,4%, эритромицину 29,3%, клиндамицину 8,1%, ципрофлоксацину 5,4%. В 2021 году наблюдался рост антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* ко всем изучаемым антибиотикам. В учреждениях родовспоможения лидирующими микроорганизмами являлись *E.coli* и *Enterococcus spp.*, резистентность которых к аминогликозидам остается низкой. Резистентность ко всем тестируемым антибиотикам составила у *S.aureus* 0,3%, *Enterococcus spp.* 1,8%, *E.coli* 0,6%, *K.pneumoniae* 2,2%, *P.aeruginosa* 3,7%, *Acinetobacter spp.* 8,7%. Отделениями риска заноса карбапенем-резистентных микроорганизмов являются отделения для новорожденных, что требует внедрения обследования на носительство данных микроорганизмов при поступлении для своевременного выявления источников инфекции и применения изоляционно-ограничительных мероприятий.

Заключение: Не выявлено роста антибиотикорезистентности *S.aureus*, *Enterococcus spp.*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, у *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* наблюдалось снижение резистентности в 2020 году с последующим ростом 2021 году.

Ключевые слова: этиология, антибиотикорезистентность, детские стационары, родильные дома, *S.aureus*.

Введение

Устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам и дезинфекционным средствам снижает эффективность лечения и профилактики инфекционных болезней человека, приводит к увеличению тяжести и длительности течения этих заболеваний, а также повышению смертности среди населения, и относится к основным современным проблемам здравоохранения во всем мире. В настоящее время она рассматривается как важнейшая проблема «Единого здоровья» [15]. В целях обеспечения реализации Стратегии национальной безопасности Российской Федерации и Основ государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу, с учетом положений Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 года, в 2017 году Правительством Российской Федерации утверждена Стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений

к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу. Одной из задач, определенной в данном документе является мониторинг распространения резистентности к антимикробным препаратам по данным лабораторной диагностики, что является одним из основных направлений мониторинга биологических и химических угроз в Российской Федерации [3].

Однако в большинстве публикаций, посвященных вопросам резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, выделенных из проб биологического материала пациентов детских стационаров, представлены результаты анализа либо структуры возбудителей отдельных нозологических форм заболеваний [2, 4, 5], либо только внутрибольничных штаммов возбудителей [9, 13], либо всех выделенных микроорганизмов, без учета сроков пребывания в стационаре [7]. В исследованиях было выявлено в 2020 и 2021 г. снижение чувствительности к антибиотикам внебольничных микроорганизмов [6, 8], поэтому чрезвычайно важно проводить

мониторинг чувствительности к антибиотикам внебольничных возбудителей инфекций.

Цель исследования: анализ антибиотикорезистентности возбудителей, выделенных из клинического материала пациентов детских больниц и родильных домов при поступлении в медицинскую организацию.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей из группы ESCAPE (*S.aureus*, *Enterococcus* spp., *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), выде-

ленных от пациентов детских больниц и родильных домов при поступлении в стационар за 2017–2021 гг.

В исследование вошли данные, полученные из 7 детских больниц и 8 родильных домов Санкт-Петербурга. Определение чувствительности к антибиотикам проводилась согласно нормативным документам^{1,2,3,4}. «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», М, 2021, С.223. Была проанализирована чувствительность к следующим антибиотикам (таблица 1).

Таблица 1. Перечень антибиотиков, к которым проанализирована чувствительность изучаемых микроорганизмов
Table 1. List of antibiotics to which the sensitivity of the studied microorganisms was determined

		Микроорганизм / Microorganism					
		<i>S.aureus</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.
Антибиотик / Antibiotic	Гентамицин / Gentamicin	Ампициллин / Ampicillin	Ампициллин / Ampicillin	Амикацин / Amikacin	Амикацин / Amikacin	Амикацин / Amikacin	Амикацин / Amikacin
	Цефокситин / Cefoxitin	Гентамицин / Gentamicin	Амикацин / Amikacin	Цефотаксим / Cefotaxime	Цефтазидим / Ceftazidime	Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin
	Эритромицин / Erythromycin	Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	Цефотаксим / Cefotaxime	Цефтазидим / Ceftazidime	Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	Меропенем / Meropenem	Меропенем / Meropenem
	Клиндамицин / Clindamycin	Ванкомицин / Vancomycin	Цефтазидим / Ceftazidime	Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	Меропенем / Meropenem	Имипенем / Imipenem	Имипенем / Imipenem
	Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin		Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	Меропенем / Meropenem	Имипенем / Imipenem		
			Меропенем / Meropenem				

Антибиотикочувствительность определялась в микробиологических лабораториях медицинских организаций. В анализ были включены микроорганизмы, выделенные в первые 3 суток после поступления в детские больницы и в первые 3 суток после рождения — в отделения для новорожденных. Так, неонатальный сепсис, возникший в первые 72 часа жизни новорожденного рассматривается как ранний неонатальный сепсис, который связан с вертикальным заражением новорожденного [19].

Был проведен анализ этиологической структуры микроорганизмов, выделенных из клинического материала пациентов при поступлении в отделения различного профиля, многолетней динамики доли резистентных штаммов *S.aureus*, *Enterococcus* spp., *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. к изучаемым антибиотикам. Статистическая значимость различий (р) проводилась при помощи таблиц сопряженности и критерия χ^2 и рассчитывалась с использованием онлайн калькулятора «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators.html>). Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

В течение всего изучаемого периода в клиническом материале при поступлении в медицинс-

кие организации доминировал *S.aureus*, затем, по степени убывания — *E.coli*, *Enterococcus* spp., *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp (рис. 1).

В детских больницах в преобладающем большинстве случаев из клинического материала пациентов при поступлении в стационар был выделен *S.aureus*, в родильных домах, в клиническом материале как от родильниц, так и от новорожденных, наиболее часто обнаруживалась *E.coli* (табл. 2).

В детских больницах *S.aureus*, *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. наиболее часто обнаруживались в гнойном отделяемом, *Enterococcus* spp., *E.coli* и *K.pneumoniae* — в моче. В родильных домах *S.aureus*, *Enterococcus* spp. и *K.pneumoniae* наиболее часто были выделены из цервикального канала, а *E.coli*, *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. — из мочи (табл. 3).

В этиологической структуре микроорганизмов, выделенных из клинического материала при поступлении в отделения разного профиля, имелись значительные различия. В отделениях хирургического профиля в подавляющем большинстве случаев был выделен *S.aureus*, урологического и акушерского профиля — *Enterococcus* spp. и *E.coli*, при поступлении в неонатологические отделения из клинического материала пациентов примерно с одинаковой частотой были выделены *S.aureus*, *Enterococcus* spp., *E.coli* и *K.pneumoniae*, а в отделения реанимации примерно с одинаковой частотой были выделены все изучаемые микроорганизмы (рисунок 2).

¹МУК 4.2.1890-04. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания" (утв. Минздравом России 04.03.2004)

²МУК 4.2.2886-11. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Идентификация микроорганизмов и определение чувствительности их к антибиотикам с применением автоматизированной системы для биохимического анализа. Методические указания" (утв. Роспотребнадзором 30.06.2011)

³MP 02.032-08. Идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам с применением автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact. Методические рекомендации" (утв. Роспотребнадзором 30.06.2008)

⁴Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)»

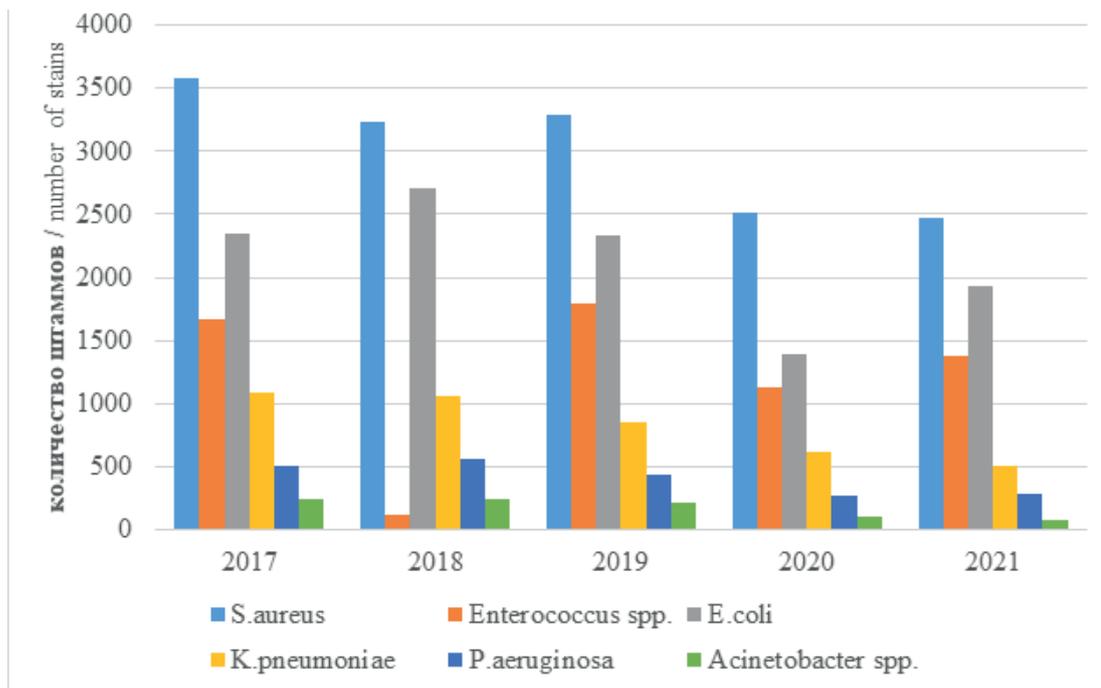


Рисунок 1. Количество штаммов микроорганизмов, о которых предоставлены данные о антибиотикочувствительности, по годам

Figure 1. Number of microorganism strains for which antibiotic susceptibility data are provided, by year

Таблица 2. Количество штаммов микроорганизмов, о которых были предоставлены данные об антибиотикочувствительности, по годам

Table 2. Number of microorganism strains for which antibiotic sensitivity data were provided, by year

Год / Year	2017	2018	2019	2020	2021	Всего / Total
	Детские больницы / Children's hospitals					
<i>S. aureus</i>	2745	2193	2652	2024	1240	10854
<i>Enterococcus</i> spp.	407	15	351	121	45	939
<i>E. coli</i>	902	908	803	633	134	3380
<i>K. pneumoniae</i>	350	294	269	188	119	1220
<i>P. aeruginosa</i>	337	312	297	204	337	1487
<i>Acinetobacter</i> spp.	91	79	81	47	18	316
	Родильные дома/родильницы / Maternity hospitals/maternity wards					
<i>S. aureus</i>	95	208	200	114	205	822
<i>Enterococcus</i> spp.	315	17	146	25	68	571
<i>E. coli</i>	489	988	907	419	978	3781
<i>K. pneumoniae</i>	77	188	233	17	265	780
<i>P. aeruginosa</i>	5	10	4	3	5	27
<i>Acinetobacter</i> spp.	6	12	45	9	9	81
	Родильные дома/новорожденные / Maternity hospitals/newborn units					
<i>S. aureus</i>	105	90	70	30	36	331
<i>Enterococcus</i> spp.	316	17	149	16	69	567
<i>E. coli</i>	340	350	212	50	23	975
<i>K. pneumoniae</i>	83	153	68	4	83	391
<i>P. aeruginosa</i>	5	3	8	1	5	22
<i>Acinetobacter</i> spp.	49	51	26	6	1	133

Таблица 3. Распределение микроорганизмов по клиническим образцам

Table 3: Distribution of microorganisms in clinical samples

	<i>S. aureus</i>		<i>Enterococcus</i> spp.		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	Абс.ч. / N	%	Абс.ч. / N	%	Абс.ч. / N	%	Абс.ч. / N	%	Абс.ч. / N	%	Абс.ч. / N	%
Детские больницы / Children's hospitals												
Выпот из раны / Fluid	22	0,2	10	1,0	598	17,6	22	1,8	116	10,1	2	0,6
Нос / Nose	310	2,8	199	20,9	7	0,2	24	2,0	42	3,6	11	3,4
Зев / Nasopharynx	833	7,5	0	0,0	64	1,9	202	16,5	183	15,8	61	19,0
Гнойное отделяемое / Pus	8641	77,6	25	2,6	691	20,4	311	25,4	319	27,7	98	30,5
Мокрота / Sputum	493	4,4	20	2,1	108	3,2	153	12,5	146	12,7	66	20,6
Моча / Urine	102	0,9	540	56,7	1258	37,1	346	28,2	146	12,7	39	12,1
Другие / Other	775	7,0	159	16,7	671	19,8	167	13,6	201	17,4	44	13,7
Всего / Total	11136	100	953	100	3391	100	1225	100	1153	100	321	100
Родильные дома / Maternity hospitals												
Цервикальный канал / Cervix	407	39,9	1763	51,8	701	26,1	346	38,5	5	15,6	7	5,4
Женские гениталии / Genital, female	128	12,5	334	9,8	618	23	92	10,2	3	9,4	14	10,9
Зев / Nasopharynx	77	7,5	23	0,7	93	3,5	46	5,1	4	12,5	28	21,7
Моча / Urine	55	5,4	379	11,1	795	29,6	188	20,9	8	25	33	25,9
Матка / Uterus	46	4,5	122	3,6	33	1,2	23	2,5	0	0	3	2,3
Лохии / Lochia	56	5,5	222	6,5	66	2,5	36	4	0	0	1	0,8
Кожа / Skin	77	7,5	310	9,1	170	6,3	24	2,7	2	6,3	3	2,3
Другие / Other	175	17,1	250	7,3	193	7,2	144	16	10	31,3	40	31
Всего / Total	1021	100	3403	100	2669	100	899	100	32	100	129	100

Удельный вес резистентных к антибиотикам *S. aureus* за изучаемый период оставался одинаковым и составила к гентамицину 5,4%, цефокситину 5,4%, эритромицину 29,3%, клиндамицину 8,1%, ципрофлоксацину 5,4%. Наблюдается тенденция к снижению удельного веса резистентных штаммов *Enterococcus* spp.: к ампициллину с 32,6% до 7,9%, к гентамицину с 49,9% до 11,1%, ципрофлоксацину с 42,7% до 20%, ванкомицину с 4% до 0%. Удельный вес резистентных *E. coli* к амикацину и меропенему был на стабильно низким и не превышал 3,5% и 1,5% соответственно, к ципрофлоксацину резистентность составила 16,5%, к ампициллину была самая высокая резистентность с тенденцией к росту с 61,5% до 66,9%, к цефотаксиму и цефтазидиму также наблюдалась тенденция к росту в 2021 — 31,6% и 19,4% соответственно. Удельный вес резистентных штаммов *K. pneumoniae* снизился с 2019 к 2021 году и соста-

вил для амикацина 2,5%, цефотаксима и цефтазидима 20,3%, ципрофлоксацина 10,9% и меропенема 1,7%. Резистентность *P. aeruginosa* за изучаемый период изменялась не значительно. Наименьшую резистентность *P. aeruginosa* имела к амикацину — 8,1%, наибольшую к цефтазидиму — 19,7%, резистентность к меропенему составила 14,1%. Наблюдался драматический рост резистентности штаммов *Acinetobacter* spp. ко всем изучаемым антибиотиками, при этом максимальный рост антибиотикорезистентности произошел в 2021 году, в котором он составил для амикацина 50%, меропенема 66,7%, имипенема 70,6%, ципрофлоксацина 72,2% (рисунок 3).

При анализе многолетней динамики не выявлено значительных колебаний антибиотикорезистентности возбудителей, выделенных от пациентов родильных домов как от родильниц, так и от новорожденных.

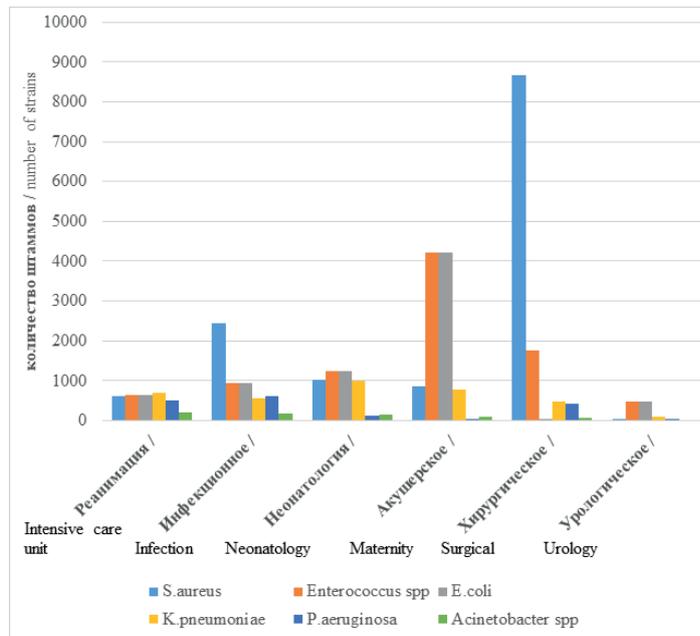


Рисунок 2. Количество штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов при поступлении в отделения различного профиля

Figure 2. Number of strains of microorganisms isolated from patients upon admission to departments of different profiles

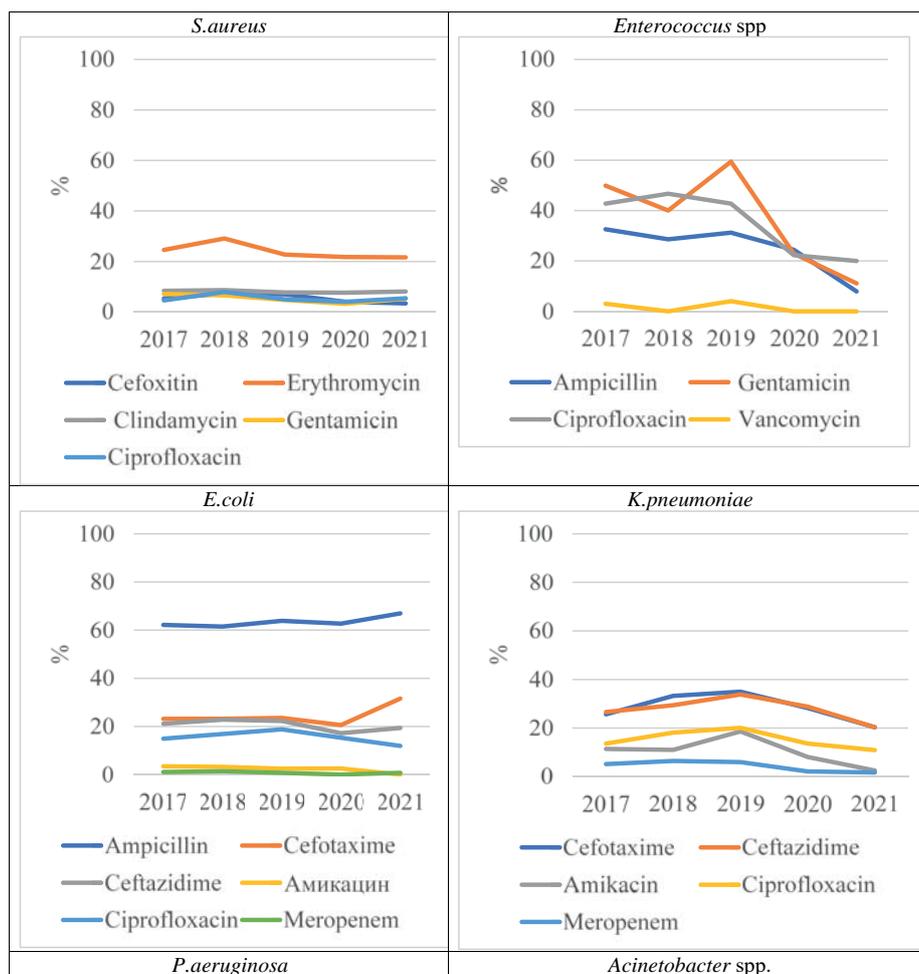


Рисунок 3. Удельный вес резистентных к изучаемым антибиотикам штаммов, выделенных из клинического материала пациентов детских больниц с 2017 по 2021 г.

Figure 3. Proportion of strains resistant to the studied antibiotics isolated from clinical material of patients in children's hospitals from 2017 to 2021

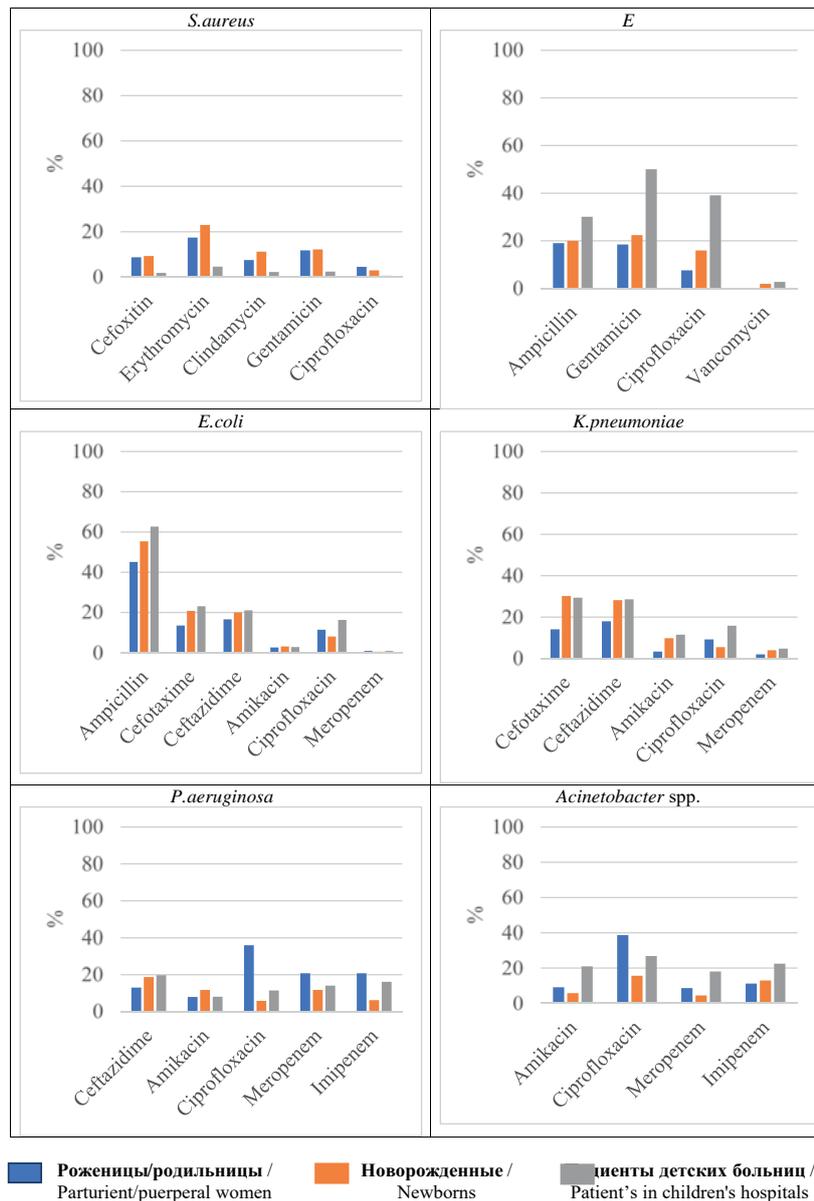


Рисунок 4. Удельный вес резистентных к изучаемым антибиотикам штаммов, выделенных из клинического материала рожениц/родильниц, новорожденных и пациентов детских больниц

Figure 4. Proportion of strains resistant to the antibiotics under study isolated from clinical material of parturient/puerperal women, newborns and patients in children's hospitals

Штаммы *S. aureus*, выделенные из клинического материала как рожениц/родильниц, так и новорожденных имели низкую резистентность к антибиотикам. Удельный вес MRSA составил 8,7% среди рожениц/родильниц и 9,3% среди новорожденных, хотя это выше, чем среди штаммов, выделенных от пациентов детских больниц — 5,4% ($p < 0,001$), также резистентность к гентамицину была выше среди штаммов *S. aureus*, выделенных от рожениц/родильниц (11,8%) и новорожденных (12,2%), чем от пациентов детских больниц — 5,3% ($p < 0,001$), и, наоборот, резистентность энтерококков, выделенных от рожениц/родильниц и новорожденных была достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с штаммами, выделенными от пациентов детских больниц, ко всем испытываемым антибиотикам. *E. coli*, выделенная от пациентов родильных домов была менее резистентна к ампициллину по сравнению с штаммами, выделенными из

клинического материала пациентов детских больниц ($p < 0,001$).

Из клинического материала у рожениц/родильниц достоверно чаще были выделены резистентные к ципрофлоксацину *Acinetobacter spp.* ($p < 0,001$) и *P. aeruginosa* ($p = 0,03$), но реже обнаруживалась *K. pneumoniae*, резистентная к цефотаксиму ($p < 0,001$), цефтазидиму ($p < 0,001$) и амикацину ($p < 0,001$), *E. coli*, резистентная к ампициллину ($p < 0,001$), цефотаксиму ($p < 0,001$) и цефтазидиму ($p < 0,012$), чем у новорожденных и пациентов детских больниц (рисунок 4).

Резистентность штаммов изучаемых микроорганизмов к трем и более тестируемым антибиотикам не превышала 20% как родильных домах, так и в детских больницах (рисунок 5).

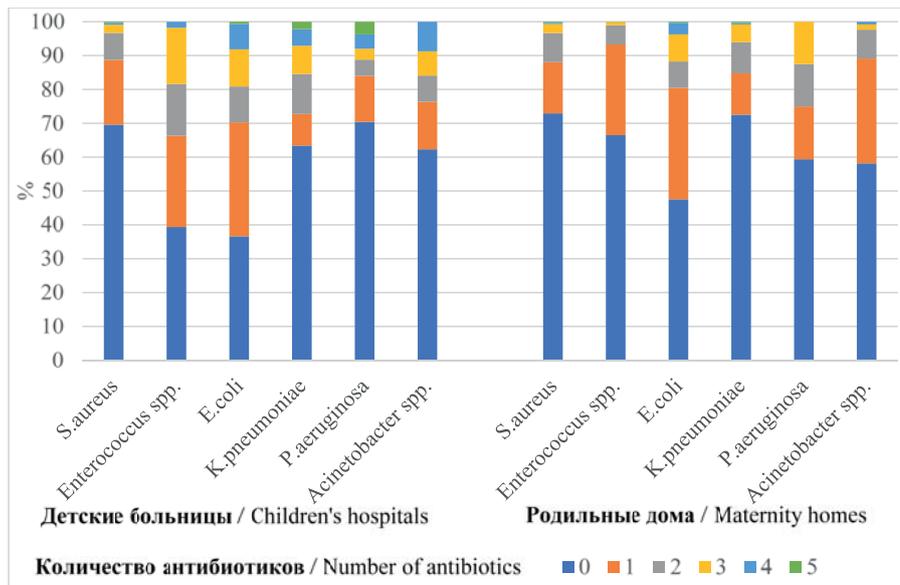


Рисунок 5. Структура микроорганизмов в зависимости от количества тестируемых антибиотиков, к которым была выявлена резистентность

Figure 5. Structure of microorganisms depending on the number of tested antibiotics to which resistance was detected

В родильных домах выявлены единичные штаммы, резистентные ко всем тестируемым антибиотикам. Их удельный вес варьировал от 0,06% у *Enterococcus spp.* до 0,7% у *Acinetobacter spp.*

В детских больницах удельный вес *S.aureus*, резистентного ко всем тестируемым антибиотикам, составил 0,3% (38 штаммов), 22 из которых (58,9%) выделены из мокроты; *Enterococcus spp.* были устойчивы ко всем тестируемым антибиотикам в 1,8% (68 штам-

мов) и 64 из них (94,1%) обнаружены в образцах мочи; *E.coli* — 0,6% (21 штамм) 10 (52,4%) выделены из мочи; *K.pneumoniae* — 2,2% (27 штаммов) 17 (63,0%) из мочи; *P.aeruginosa* — 3,7% (215 штаммов), из которых 80 (37,2%) из мочи и 75 (34,9%) из мокроты; *Acinetobacter spp.* — 8,7% (122 штамма) из мокроты 72 (64,3%).

Особую настороженность вызывают микроорганизмы из группы ESCAPE, устойчивые к карбапенемам.

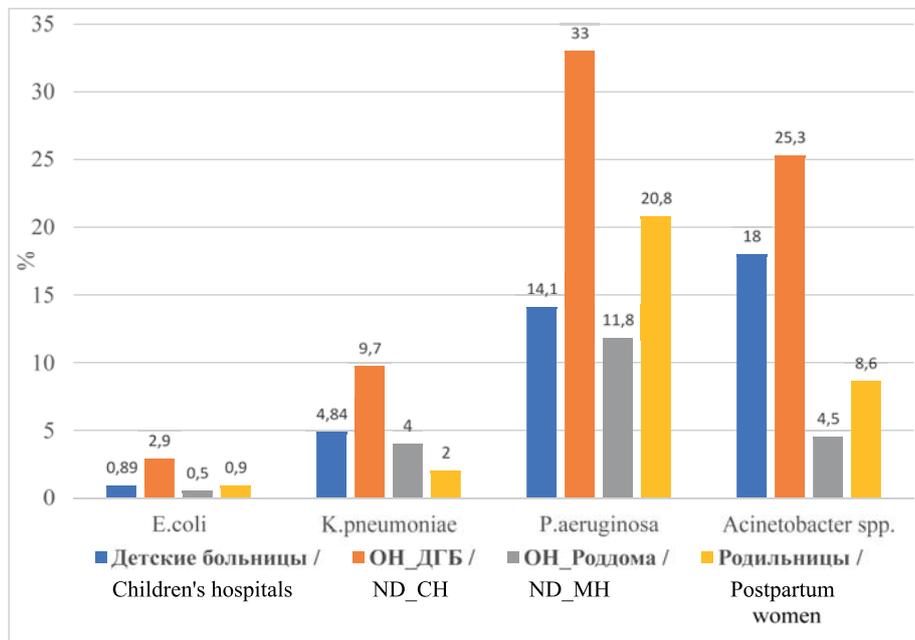


Рисунок 6. Удельный вес штаммов, резистентных к меропенему, выделенных из клинического материала пациентов при поступлении в детские больницы, отделения новорожденных детских больниц (ОН_ДГБ) и в родильных домах — от новорожденных (ОН_Роддома) и родильниц

Figure 6. The proportion of strains resistant to meropenem isolated from clinical samples of patients upon admission to children's hospitals, newborn units of children's hospitals (NU_CH) and in maternity hospitals — from newborns (NU_MH) and postpartum women

Резистентность к карбапенемам выявлена среди всех изучаемых грам-отрицательных микроорганизмов. Наибольшей карбапенем-резистентностью обладали микроорганизмы, выделенные из клинического материала новорожденных, поступающих в детские больницы (рисунок 6). Обращает на себя внимание, что карбапенемрезистентные микроорганизмы были обнаружены и в клиническом материале родильниц. В систематическом обзоре, включившем 8 исследований, исследованиях было показано, что суммарная доля передачи грамотрицательных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью от колонизированных матерей их младенцам составила 27% (95% ДИ: 8–47%) [17].

Отдельного внимания заслуживает исследование, проведенное на базе одного из перинатальных центров Санкт-Петербурга с 2014 по 2021 гг. В исследовании выявлено, что из 157 детей, поступивших из других регионов России для кардиохирургической коррекции врожденных пороков сердца (ВПС), 92 ребенка (58,6%) были колонизированы микроорганизмами при поступлении, что было существенно выше по сравнению с рожденными в перинатальном центре детьми. При высокой гетерогенности по видовому составу и антибиотикорезистентности выделенных микроорганизмов, на долю *K.pneumoniae* приходилось 16%, *Acinetobacter* spp. 12%. В то же время, было отмечено, что из 118 детей с ВПС, рожденных в самом перинатальном центре, только 13 детей (11%) имели положительные результаты бактериологических исследований. Это еще раз подчеркивает, что группой риска являются пациенты, переведенные из других медицинских организаций.

Наиболее часто выделяемыми при поступлении микроорганизмами от переведенных пациентов были *Klebsiella* spp., которые в 61,4% представлены штаммами *K. pneumoniae*, обладающие полирезистентностью в 37,9% случаев и *S. epidermidis*. Доля эпидермального стафилококка с множественной лекарственной устойчивостью составила 11% от общего количества выделенных микроорганизмов этого вида. 2% штаммов *K. pneumoniae* обладали резистентностью к полимиксину В, 10,3 % резистентны к имипинему, 21% к ванкомицину.

То обстоятельство, что поступающие в медицинскую организацию пациенты в высокой степени колонизированы микроорганизмами, в том числе обладающими широким спектром резистентностью к антибиотикам, может служить фактором, ассоциированным с последующим риском развития ИСМП. В ходе данного исследования была продемонстрирована более высокая частота ИСМП после кардиохирургических операций среди пациентов, поступивших из других регионов, по сравнению с рожденными в перинатальном центре: соответственно 46,5 (38,5-54,6) и 7,6 (3,6-14,0) на 100 детей [11].

Обсуждение

Антибиотикорезистентность является глобальной проблемой во всем мире, в том числе в России [8]. Известный факт, что широкое использование антибиотиков приводит к появлению и распространению антибиотикорезистентных микроорганизмов. Особенно это актуально в педиатрической практике из-за высокого уровня самостоятельного

лечения антибиотиками родителями своих детей, назначения антибиотиков врачами при вирусных острых респираторных заболеваниях, кишечных инфекциях. В России и на постсоветском пространстве педиатры первичного звена более чем в 80% случаев назначали антибиотики⁵. Была выявлена высокая резистентность к антибиотикам возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций [1], инфекций мочевых путей у детей [12].

Для эмпирической антимикробной терапии, а также для оценки риска внутрибольничного распространения микроорганизмов, обладающих антибиотикорезистентностью, крайне важно знать этиологическую структуру и антибиотикорезистентность возбудителей, выделенных от пациентов при поступлении в медицинские организации.

S.aureus остается ведущим возбудителем хирургических инфекций, что подтверждается результатами нашего исследования. В нашем исследовании показана низкая устойчивость *S.aureus* к изучаемым антибиотикам. Так, фенотипической метициллин-резистентностью (устойчивость к цефокситину) обладали только 5,4% штаммов. Выявлено снижение резистентности штаммов *Enterococcus* spp. к ампициллину, гентамицину и ципрофлоксацину. Резистентность *E.coli* была сопоставима с данными исследований, проведенных в других странах [20]. Частота выявления антибиотикорезистентных штаммов *K.pneumoniae* несколько снизилась с 2019 по 2021 годы. Обращает на себя внимание, что наибольшей резистентностью *K.pneumoniae* обладала к цефалоспорином 3 поколения. Несмотря на то, что наблюдается снижение количества выделенных штаммов *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. к 2021 году, выявлен рост антибиотикорезистентности ко всем изучаемым антибиотикам, особенно у штаммов *Acinetobacter* spp.. Это может быть связано с ростом антибиотикорезистентности данных микроорганизмов в период пандемии COVID-19 [18]. Кроме того, окружающая среда может быть крупнейшим резервуаром антибиотикорезистентных микроорганизмов [14].

Нами выявлены штаммы микроорганизмов, резистентных ко всем тестируемым антибиотикам, которые наиболее часто обнаруживались в моче и мокроте. Всемирной организацией здравоохранения разработан список микроорганизмов для поддержки исследований и разработки эффективных лекарств⁶. К ним, в частности относятся карбапенемрезистентные *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Выявление таких микроорганизмов при поступлении в медицинские организации показывает их циркуляцию во внебольничных ус-

⁵Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в педиатрии / Р.С. Козлов // РМЖ. – 2014. – Т.22, № 3. – С. 238. [Kozlov R.S. The problem of antibiotic resistance in pediatrics / R.S. Kozlov // RMZH. – 2014. – Vol. 22, No. 3. – p. 238. (In Russian)]

⁶Bryce A. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. / A. Bryce, A.D. Hay, I.F. Lane, H.V. Thornton, M. Wootton, C. Costelloe // BMJ. – 2016. – Mar 15;352:i939. - DOI: 10.1136/bmj.i939. PMID: 26980184; PMCID: PMC4793155.

ловиях, что создает высокий риск их заноса и внутрибольничного распространения в медицинских организациях. В нашем исследовании было выявлено, что отделениями риска являются отделения новорожденных детских больниц. Это требует пристального внимания, так как пациенты этих отделений являются группой риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. К пациентам, колонизированным/инфицированным данными микроорганизмами необходимо применять изоляционно-ограничительные мероприятия. Кроме того, для полного выявления заносов может быть полезным микробиологическое обследование на колонизацию данными микроорганизмами всех поступающих пациентов в отделения риска [10]. Это тем более важно, что *P.aeruginosa* была устойчива к меропенему в 33%, а пациенты с инфекцией, вызванной такими микроорганизмами имеют более высокий риск летального исхода (отношение шансов 3,07, 95% доверительные интервалы 1,60-5,89)⁷. Полезным является использование методов тестирования с быстрым получением результата [16]. Так, внедрение тестирования пациентов при поступлении на карбапенемрезистентные энтеробактерии методом ПЦР с получением результата в течении 1 часа позволяет значительно снизить частоту резистентности *Klebsiella pneumoniae* [21].

Заключение

За период с 2017 по 2021 годы в детских стационарах ведущим возбудителем, выделенным из клинического материала пациентов в первые 3 суток после поступления, являлся *S.aureus*. За наблюдаемый период не выявлено изменений в частоте антибиотикорезистентности данного микроорганизма, которая остается на низких показателях. В 2021 году наблюдался рост антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. ко всем изучаемым антибиотикам. В учреждениях родовспоможения лидирующими микроорганизмами являлись *E.coli* и *Enterococcus* spp. Отделениями риска заноса карбапенемрезистентных микроорганизмов являются отделения для новорожденных, что требует внедрения обследования на носительство данных микроорганизмов при поступлении для своевременного выявления источников инфекции и применения изоляционно-ограничительных мероприятий.

Список литературы / References

1. Антибиотикорезистентность возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у детей / О.А. Носкова, Е.Д. Савилов, Н.Н. Чемезова, Н.Л. Белькова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2020. Т. 19, № 6. — С. 56–61. URL: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-56-61>. [*Antibiotic resistance of pathogens of generalized purulent septic infections in children / O.A. Noskova, E.D. Savilov, N.N. Chemezova, N.L. Belkova // Epidemiology and Vaccination. — 2020. Vol. 19, No. 6. — pp. 56-61. URL: https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-56-61. (In Russian)*]

⁷Zhang Y. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies / Y. Zhang, X.L. Chen, A.W. Huang, S.L. Liu, W.J. Liu, N. Zhang, X.Z. Lu. // *Emerg Microbes Infect.* — 2016. - Mar 23;5(3):e27. doi: 10.1038/emi.2016.22. PMID: 27004762; PMCID: PMC4820673.

2. Антибиотикорезистентность штаммов золотистого стафилококка в детском многопрофильном стационаре / А.Р. Гончарова, Д.П. Гладин, А.М. Королюк, И.А. Баранов, С.А. Козлова // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения.* — 2022.- Т.17, № 2. — С. 799-805. [*Antibiotic resistance of staphylococcus aureus strains in a children's multidisciplinary hospital / A.R. Goncharova, D.P. Gladin, A.M. Korolyuk, I.A. Baranov, S.A. Koslova // Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti resheniya = Health is the basis of human potential: problems and solutions. — 2022. — vol. 17, No. 2. — pp. 799-805. (In Russian)*]

3. Давыдов Д.С. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века / Д.В. Давыдов // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* — 2018. — Т. 18, № 1. — С. 50–56. DOI: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56 [*Davydov D.S. The National Strategy of the Russian Federation for preventing the spread of resistance of pathogenic microorganisms to antimicrobial drugs: difficulties and prospects of containing one of the global biological threats of the XXI century / D.V. Davydov // BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye = Biologics. Prevention, diagnosis, treatment. — 2018. — vol. 18, No. 1. — pp. 50-56. DOI: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56. (In Russian)*]

4. Жилинкова Н.Г. Антибиотикорезистентность возбудителей послеродового эндометрита в условиях современного мегаполиса / Н.Г. Жилинкова, С.В. Апрысян // *Эффективная фармакотерапия.* — 2022. — Т.18, №34. — С. 18–21. [*Zhilinkova N.G. Antibiotic resistance of pathogens of postpartum endometritis in the conditions of a modern megalopolis / N.G. Zhilinkova, S.V. Apresyan // Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy. — 2022. Vol.18 No.34. — pp. 18-21. (In Russian)*]

5. Инфекция мочевых путей у детей: новые данные / И.Н. Захарова, И.М. Османов, Г.Б. Бекмурзаева, К.С. Мишуткина // *Практика педиатра.* — 2022. — №4. — С:76-79. [*Urinary tract infection in children: new data / I.N. Zakharova, I.M. Osmanov, G.B. Bekmurzayeva, K.S. Mishutkina // Praktika pediatria = Practice of pediatrics. — 2022. — No. 4. — From: 76-79. (In Russian)*]

6. Нарастание резистентности к антибактериальным средствам в постковидный период в поликлинике и многопрофильном стационаре / В.А. Батулин, А.А. Муравьева, А.В. Ткачев, Н.Е. Афанасьев, Е.А. Куницина // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* — 2021. — № 5-6. — С. 50–54. [*The increase in resistance to antibacterial agents in the postcovid period in a polyclinic and a multidisciplinary hospital / V.A. Baturin, A.A. Muravyeva, A.V. Tkachev, N.E. Afanasyev., E.A. Kunitsina // Problemy standartizatsii v zdravookhranении = Problems of standardization in healthcare. — 2021. — No. 5–6. — pp. 50-54. (In Russian)*]

7. Никитина И.В. Структура и антибиотикорезистентность возбудителей инфекций в детской городской клинической больнице г. Новосибирска / И.В. Никитина // *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* — 2022. — Т.24, №S1. — С. 24. [*Nikitina I.V. Structure and antibiotic resistance of infectious agents in the children's city clinical hospital of Novosibirsk / I.V. Nikitina // Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. — 2022. — Vol.24, №. S1. — p. 24. (In Russian)*]

8. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности / В.Г. Акимкин, А.В. Тутельян, Н.И. Шулакова, Е.М. Воронин // Инфекционные болезни. — 2021. — Т.19.- №3.- С. 133-138. [The COVID-19 pandemic: a new round of increasing antibiotic resistance / V.G. Akimkin, A.V. Tutelyan, N.I. Shulakova, E.M. Voronin // Infektsionnyye bolezni = Infectious diseases. — 2021. — vol. 19. — No.3. — pp. 133-138. (In Russian)]

9. Резистентность к антибиотикам и продукция карбапенемаз у возбудителей нозокомиальных инфекций в Республиканской детской клинической больнице в 2019-2021 гг. / А.М. Костанян, Л.В. Пашко, А.В. Олейник, Д.В. Машковская, Ф.П. Пейливанов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2022. — Т.24, №S 1. -C20. [Antibiotic resistance and carbapenemase production in pathogens of nosocomial infections in the Republican Children's Clinical Hospital in 2019-2021 / A.M. Kostanyan, L.V. Pashko, A.V. Oleinik, D.V. Mashkovskaya, F.P. Peyliyanov // Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. — 2022. — vol.24, №S1. — From 20. (In Russian)]

10. Руководство по профилактике и борьбе с карбапенем-резистентными Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii и Pseudomonas aeruginosa в медицинских учреждениях. / Всемирная организация здравоохранения. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2023 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in medical institutions. / World Health Organization. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023 License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russian)]

11. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детской кардиохирургии / А.С. Набиева, Б.И. Асланов, Е.М. Шилохвостова, А.А. Малашенко, А.К. Забродская // Профилактическая и клиническая медицина — 2022. — № 3 (84) — С. 36-41. doi: 10.47843/2074-9120_2022_3_36. [Epidemiological characteristics of infections associated with the provision of medical care in pediatric cardiac surgery / A.S. Nabieva, B.I. Aslanov, E.M. Shilokhvostova, A.A. Malaschenko, A.K. Zabrodskaya // Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and clinical medicine — 2022. — № 3 (84) — Pp. 36-41. URL: https://doi: 10.47843/2074-9120_2022_3_361. (In Russian)]

12. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей инфекций мочевых путей у детей / И.М. Вешкурцева, М.А. Аксельров, Е.В. Ямщикова, Г.Г. Межевич, П.А. Горохов, А.В. Столяр, Э.Х. Григорук, М.А. Ребятникова, А.Л. Баринов // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99, №5. — С. 27-32. [Etiological structure and antibiotic resistance of pathogens of urinary tract infections in children / I.M. Veshkurtseva, M.A. Akselrov, E.V. Yamshchikova, G.G. Mezhevich, P.A. Gorokhov, A.V. Stolyar, E.H. Grigoruk, M.A. Rebyatnikova, A.L. Barinov // Pediatrics named after G.N. Speransky = Pediatrics named after G.N. Speransky. — 2020. — Vol. 99, No. 5. — pp. 27-32. (In Russian)]

13. Этиологическая структура инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекций / Н.М. Воропаева, У.М. Немченко, Е.В. Григорова, Н.Л. Белькова, Н.Н. Чемезова, Е.Д. Савилов // Эпидеми-

ология и Вакцинопрофилактика. — 2023. — Т. 22, № 1. — С. 68-73. [Etiological structure of infections associated with the provision of medical care and antibiotic resistance of the main pathogens of infections / N.M. Voropaeva, U.M. Nemchenko, E.V. Grigорова, N.L. Belkova, N.N. Chemezova, E.D. Savilov // Epidemiologiya i Vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccination. — 2023. — vol. 22, No. 1. — pp. 68-73. (In Russian)]

14. Abdelrazik E. Tracking Antibiotic Resistance from the Environment to Human Health. / E. Abdelrazik, M. El-Hadidi // Methods Mol Biol. — 2023. — V.2649. — P. 289-301. doi: 10.1007/978-1-0716-3072-3_15. PMID: 37258869.

15. Aslam B. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. / B. Aslam, M. Khurshid, M.I. Arshad, S. Muzammil, M. Rasool, N. Yasmeen, T. Shah, T.H. Chaudhry, M.H. Rasool, A. Shahid, X. Xueshan, Z. Baloch // Front Cell Infect Microbiol. — 2021. — Nov 25;11. — P.771510. doi: 10.3389/fcimb.2021.771510. PMID: 34900756; PMCID: PMC8656695.

16. Ji B. Prevention and control of hospital-acquired infections with multidrug-resistant organism: A review. / B. Ji, W.Ye // Medicine (Baltimore). — 2024. — Jan 26;103(4). — e37018. doi: 10.1097/MD.00000000000037018. PMID: 38277558; PMCID: PMC10817162.

17. Bulabula ANH. Transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria from colonized mothers to their infants: a systematic review and meta-analysis / A.N.H. Bulabula, A. Dramowski, S. Mehtar // J Hosp Infect. — 2020. — Jan;104(1). — P.57-67. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.10.001. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31604126.

18. Langford B.J. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. / B.J. Langford, J.R. Soucy, V. Leung, M. So, A.T.H. Kwan, J.S. Portnoff, S. Bertagnolio, S. Raybardhan, D.R. MacFadden, N. Daneman // Clin Microbiol Infect. — 2023 Mar;29(3). — P.302-309. doi: 10.1016/j.cmi.2022.12.006. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36509377; PMCID: PMC9733301.

19. McGovern. Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the ESPR. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. / M. McGovern, E. Giannoni, H. Kuester, M.A. Turner, A. van den Hoogen, J.M. Bliss, J.M. Koenig, F.M. Keij, J. Mazela, R. Finnegan, M. Degtyareva, S.H.P. Simons, W.P. de Boode, T. Strunk, I.K.M. Reiss, J.L. Wynn, E.J. Molloy; // Pediatr Res. — 2020. — Jul;88(1). P.14-26. doi: 10.1038/s41390-020-0785-x. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32126571.

20. Tacconelli E. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis / E. Tacconelli, E. Carrara, A. Savoldi, S. Harbarth, M. Mendelson, D.L. Monnet, C. Pulcini, G. Kahlmeter, J. Kluytmans, Y. Carmeli, M. Ouellette, K. Outterson, J. Patel, M. Cavalieri, E.M. Cox, C.R. Houchens, M.L. Grayson, P. Hansen, N. Singh, U. Theuretzbacher, N. Magrini // Lancet Infect. — 2018. — 18(3). — P.318-27. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3

21. Yang S. Efficacy of Active Rapid Molecular Screening and IPC Interventions on Carbapenem-Resistant Enterobacteriales Infections in Emergency Intensive Care Units without Enough Single-Room Isolation / S. Yang, L. He, K. Li, X. Yu, L. Ni, L. Hu, J. Guo, E. Biskup, L. Tang, W. Wu // Infect Drug Resist. — 2023. — Feb 20;16. —P.1039-1048. doi: 10.2147/IDR.S396331. PMID: 36845019; PMCID: PMC9951601.

Контакты: Анна Викторовна Любимова, Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; e-mail: Anna.Lyubimova@szgmu.ru.

Сведения об авторах:

Анна Викторовна Любимова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2275-9475>, SPIN-код: 8967-4868.

Юлия Сергеевна Светличная — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5001-0210>, SPIN-код: 9281-0508.

Мария Геннадьевна Дарьина — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая городским координационным организационно-методическим отделом, доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6642-4717>, SPIN-код: 4278-4119.

Набиева Анна Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующий эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог, ассистент кафедры общей гигиены. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2519-7589>, SPIN-код: 4579-1621.

Асланов Батырбек Исмаилович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и исследований бактериофагов, профессор. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>, SPIN-код: 3787-6898.

Любимова Ольга Ярославовна — студентка.

Материал поступил в редакцию 09.03.2024

Любимова А.В., Светличная Ю.С., Дарьина М.Г., Набиева А.С., Асланов Б.И., Любимова О.Я. Антибиотико-резистентность возбудителей, выделенных от пациентов детских больниц и родильных домов при поступлении в стационар // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — № 2 (91). — С. 55–66.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PATHOGENS ISOLATED FROM PATIENTS IN CHILDREN'S HOSPITALS AND MATERNITY HOSPITALS DURING HOSPITAL ADMISSION

A.V. Liubimova¹, Yu.S. Svetlichnaya^{1,2}, M.G. Daryina^{1,2}, A.S. Nabieva³, B.I. Aslanov¹, O.Ya. Liubimova⁴

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 195015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41

²Medical Information and Analytical Center of the Health Committee of Saint Petersburg. Russia, 198095, Saint Petersburg, Shkapina street, 30

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Russia, 195015, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Russia, 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8

Abstract

Introduction. Antibiotic resistance is one of the most urgent problems worldwide. Monitoring the sensitivity to antibiotics of community-acquired pathogens is essential for the development and adjustment of empirical antibiotic therapy.

Aim of the study was to analyze antibiotic resistance of pathogens isolated from clinical samples of patients of children's hospitals and maternity hospitals during hospital admission.

Materials and methods. A retrospective analysis of etiology and antibiotic resistance of *S.aureus*, *Enterococcus* spp., *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. isolated from patients of 7 children's hospitals and 8 maternity hospitals upon admission during 2017-2021 was carried out.

Results and discussion. In pediatric hospitals, *S.aureus* was the predominant pathogen. Over the study period, the proportion of antibiotic-resistant strains of *S.aureus* remained stable, with rates of 5.4% to gentamicin, 5.4% to ceftazidime, 29.3% to erythromycin, 8.1% to clindamycin, and 5.4% to ciprofloxacin. In 2021, there was an increase in antibiotic resistance of *P.aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. to all studied antibiotics. In maternity facilities, the leading microorganisms were *E.coli* and *Enterococcus* spp. with low resistance to aminoglycosides. Resistance to all tested antibiotics was as follows: 0.3% for *S.aureus*, *Enterococcus* spp. 1.8%, *E.coli* 0.6%, *K.pneumoniae* 2.2%, *P.aeruginosa* 3.7%, *Acinetobacter* spp. 8.7%. Newborn units are at risk of carbapenem-resistant microorganisms, which requires the introduction of carrier screening for these microorganisms upon admission for timely identification of infection sources and implementation of isolation measures.

Conclusion: The increase in antibiotic resistance of *S.aureus*, *Enterococcus* spp., *E.coli*, *K.pneumoniae* wasn't observed. However, a decrease in resistance was noted in *P.aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in 2020 followed by an increase in 2021.

Keywords: etiology, antibiotic resistance, children's hospitals, maternity hospitals, *S.aureus*.

Contacts: Anna Liubimova, Russia, 195067, Saint Petersburg, Piskarevskypr 47; e-mail: Anna.Liubimova@szgmu.ru.

Information about authors:

Anna Liubimova — MD, PhD, D.Sc. Professor, Professor of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology Department. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6765-5122>, SPIN-code: 8967-4868.

Yuliya Svetlichnaya — MD, PhD. Associate Professor of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology Department. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5001-0210>, SPIN-code: 9281-0508.

Mariya Dar'ina — MD, PhD. Associate Professor, head of the city coordination organizational and methodological department, Associate Professor of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology Department. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6642-4717>, SPIN-code: 4278-4119.

Anna Nabieva — MD, PhD. Head of the Epidemiological Department, Epidemiologist, Assistant at the Department of General Hygiene. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2519-7589>, SPIN-code: 4579-1621.

Batyrbek Aslanov — MD, PhD, D.Sc. Head of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology Department, Head of Molecular Epidemiology and Bacteriophage Research, Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>, SPIN-code: 3787-6898.

Olga Liubimova — student of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Accepted 09.03.2024

Liubimova A.V., Svetlichnaya Yu.S., Daryina M.G., Nabieva A.S., Aslanov B.I., Liubimova O.Ya.. Antibiotic resistance of pathogens isolated from patients in children's hospitals and maternity hospitals for admission in the hospital // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 55–66 (in Russian).

ФАКТОРЫ РИСКА ПНЕВМОНИИ, СВЯЗАННОЙ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Е.Е. Садовников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Реферат

Введение. Кардиохирургические пациенты относятся к категории высокого риска присоединения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Несмотря на постоянное совершенствование медицинских технологий, пневмония остается серьезным осложнением в кардиохирургии. В последнее время в стратегиях профилактики инфекций доминирует риск — ориентированный подход. Выявление факторов риска пневмонии позволит снизить вероятность присоединения пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи.

Цель. Оценить риск пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, у пациентов после кардиохирургических вмешательств

Материалы и методы. Выполнено исследование типа «случай — контроль» исходов операции у 5340 взрослых и 839 детей. Согласно стандартным эпидемиологическим определениям случая пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, в исследование включены 159 случаев пневмонии у взрослых и 42 — у детей. Все анализируемые факторы риска были сгруппированы в 3 группы.

Результаты. Из 32 изученных факторов риска 11 не оказывали влияния на развитие пневмонии. Среди факторов риска, связанных с характеристиками пациента, значимыми оказались: возраст детей, наличие у пациента хронической болезни почек, стаж курения, наличие хронической обструктивной болезни легких, острое нарушение мозгового кровообращения, функциональный класс сердечной недостаточности, индекс анестезиологической оценки физического состояния пациента, категория риска выполненных оперативных вмешательств у детей, степень ожирения, прием антибиотиков и госпитализация в предыдущие 3 месяца. Эпидемиологически значимыми факторам риска, связанными с медицинскими технологиями установлены длительность искусственной вентиляции, проведение бронхоскопии, экстракорпоральной мембранной оксигенации, реоперации, длительность операции и искусственного кровообращения. Продолжительность пребывания в отделении реанимации было отнесено к факторам риска, связанным с больничной средой

Заключение. Выявленные факторы риска, могут быть использованы для создания калькулятора риска и персонализированного подхода к профилактике пневмоний.

Ключевые слова: пневмония, кардиохирургия, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, факторы риска.

Введение

Кардиохирургические пациенты относятся к категории высокого риска присоединения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), что обусловлено исходной тяжестью и коморбидным состоянием пациентов, высокой агрессией оперативного вмешательства, большим числом инвазивных процедур, применяемых в послеоперационном периоде [1]. Несмотря на постоянное совершенствование медицинских технологий и снижение агрессии медицинского вмешательства путём изменения типа операционного доступа, совершенствования наркозно дыхательной аппаратуры, количество пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи (ПСМП), остается существенным и занимает лидирующую позицию среди ИСМП в кардиохирургии [12,16].

Частота пневмоний варьируется в широких пределах от 7 до 30%, при этом летальность в кардиохирургии может достигать 70% [20]. В последнее время в методологии профилактики ИСМП доминирует риск-ориентированный подход и персонализированные технологии снижения риска [2]. Традиционно факторы риска развития пневмонии

разделяют на дооперационные, интраоперационные и послеоперационные.

К дооперационным относят факторы, связанные с характеристиками пациента: возраст, сопутствующую патологию, наличие вредных привычек и приверженность к здоровому образу жизни. К интраоперационным — нарушение протокола антибиотикопрофилактики, подготовки операционного поля, нерациональный выбор тактики оперативного вмешательства и операционного доступа, длительность проведения операции и искусственного кровообращения. Послеоперационные факторы представлены длительностью проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), пребывания в отделении реанимации, использования инвазивных устройств [4,21].

Выявление факторов риска ИСМП вообще и пневмонии в частности у кардиохирургических пациентов позволит персонализированно корректировать медицинские манипуляции, тактику ведения пациента до, вовремя и после проведения операции, тем самым, снизить вероятность присоединения пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи [16].

Цель исследования

Оценить риск пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, у пациентов после кардиохирургических вмешательств.

Материалы и методы исследования**Пациенты и дизайн исследования**

Выполнено сплошное ретроспективное (2018–2022 гг.) аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай – контроль» исходов оперативного лечения 6179 пациентов кардиологического центра (5340 взрослых и 839 детей). Сведения о пациентах получены из медицинских карт стационарного больного (ф. 003-У). Согласно стандартным эпидемиологическим определениям случая пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи¹ (ПСМП), в исследование включен 201 случай, в том числе у взрослых — 159, у детей — 42. Критерием исключения явилась пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией COVID — 19. Формирование базы данных проводилось в программе Microsoft Excel 2016 (Microsoft). Всего было изучено 33 фактора риска развития внутрибольничной пневмонии. Все анализируемые факторы риска как у взрослых, так и у детей, были сгруппированы в 3 группы:

- факторы риска, связанные с характеристиками пациента (пол, возраст, курение в анамнезе², стаж курения более 10 лет*, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)*, функциональный класс сердечной недостаточности (ФК), стенокардия, степень ожирения, мультифокальный атеросклероз, цирроз печени, хронический вирусный гепатит В, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, госпитализация в предыдущие 3 месяца до настоящей госпитализации, прием антибиотиков в предыдущие 3 месяца до госпитализации, уровень С — реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество тромбоцитов, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), степень анестезиологического риска (ASA), степень риска EuroSCORE II*, индекс RACHS**³);

- факторов риска, связанные с медицинскими технологиями (вид операции, проведение реоперации в связи с кровотечением, длительность искусственной вентиляции легких, режим вентиляции, бронхоскопия, длительность операции, длительность искусственного кровообращения, проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации);

- факторы риска, обусловленные больничной средой (длительность пребывания в отделении до операции, длительность пребывания в отделении реанимации).

Сопутствующие заболевания (хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет и ожирение) были диагностированы согласно соответствующим клиническим рекоменда-

циям, разработанным экспертными медицинскими сообществами (European Society of Cardiology, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, American Diabetes Association и European Association for the Study of Obesity) и содержащиеся в Федеральных клинических рекомендациях.

Лабораторная диагностика включала параметры системного, почечного и метаболического гомеостаза: эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определялись на автоматизированном гематологическом анализаторе (Medonic M20); определение креатинина, С-реактивного белка — на автоматизированном биохимическом анализаторе (Indiko Plus, Miura). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали в соответствии с уравнением Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Статистический анализ

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета статистических программ Statistica версии 10.0.1011.0 (StatSoft) и GraphPad Prism версии 8.0.2 (GraphPad Software). Для оценки различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при анализе качественных признаков. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы — $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Из 33 изученных факторов риска 11 не оказывали влияния на развитие пневмонии (пол, мультифокальный атеросклероз, наличие стенокардии, цирроз печени, хронический вирусный гепатит В, сахарный диабет, режимы искусственной вентиляции легких, показатели СРБ, СОЭ, гемоглобина, количества тромбоцитов).

Факторы риска, связанные с характеристиками пациента.

Пол и возраст взрослых пациентов не оказывал влияния на присоединение ПСМП. Однако, вероятность присоединения пневмонии у детей в возрасте до 1 года была на порядок выше, чем у детей других возрастных групп (ОШ=10,02, 95% ДИ [3,24–31,19], $p < 0,0001$). Среди детей до 1 года группу риска составили дети до 4 месяцев. После 4-х-месячного возраста вероятность ПСМП снижалась в 3,43 раза (ОШ=3,43, 95% ДИ [1,41–8,23], $p < 0,0076$).

Максимальное влияние на развитие ПСМП оказывало наличие у пациента хронической болезни почек (ХБП) 3-4 стадии (ОШ=15,42, 95% ДИ [10,91–21,77], $p < 0,0001$). Такую же вероятность имели и пациенты со стажем табакокурения более 10 лет (ОШ=13,02, 95% ДИ [9,34–18,21], $p < 0,0001$). У пациентов, стаж табакокурения которых был менее 10 лет, вероятность развития пневмонии снижалась в 2,03 раза (ОШ= 6,41, 95% ДИ [4,49–9,24], $p < 0,0001$).

Наличие ХОБЛ также значительно повышало вероятность присоединения пневмонии (ОШ =7,77, 95% ДИ [5,62–10,66], $p < 0,0001$).

Ранее перенесенное нарушение мозгового кровообращения повышало вероятность присоединения пневмонии (ОШ = 3,43, 95% ДИ [2,32–5,07], $p < 0,0001$), однако при осложнении послеоперационного периода острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) риск ПСМП возрастал в 3,8

¹Методические руководства «Эпидемиологическая диагностика инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, на основе стандартных определений случая». 2023, НАСКИ, 52с.

²* Для взрослых пациентов

³**Для пациентов детской группы

раза (ОШ = 9,73, 95% ДИ [6,63–14,34], $p < 0,0001$). При этом вероятность пневмонии при геморрагическом инсульте была выше, чем при ишемическом (ОШ = 16,45, 95% ДИ [8,88–29,69], $p < 0,0001$ и ОШ = 6,50, 95% ДИ [4,13–10,022], $p < 0,0001$ соответственно).

Определял риск ПСМП и функциональный класс сердечной недостаточности: ФК 3 и выше был значим как у взрослых (ОШ=3,25, 95% ДИ [2,21–4,75], $p < 0,0001$), так и у детей (ОШ 3,84 95% ДИ [1,53–9,91], $p < 0,0001$).

Физический статус пациентов, оцениваемый как ASA 4 (American Society of Anesthesiologists) являлся эпидемиологически значимым фактором риска ПСМП (ОШ= 3,00, 95% ДИ [2,08–4,33], $p < 0,0001$). У детей категория риска выполненных оперативных вмешательств 3 и выше по шкале RACHS-1 (risk adjustment for congenital heart surgery) увеличивала пятикратно вероятность присоединения пневмонии после операции (ОШ=5,22, 95% ДИ [2,52–11,12], $p < 0,0001$).

Степень ожирения выше 2 увеличивала вероятность присоединения ПСМП в два раза у взрослых (ОШ =2,00, 95% ДИ [1,39–2,71], $p < 0,0001$) и в 4 раза – у детей (ОШ=4,56, 95% ДИ [1,60–13,00]. $p = 0,0175$).

Влияли на вероятность присоединения ПСМП госпитализация в предыдущие 3 месяца (ОШ=2,56, 95% ДИ [1,78–3,70], $p < 0,0001$ у взрослых и ОШ =5,73, 95% ДИ [2,73–12,05], $p < 0,0001$ у детей соответственно), а также прием антибиотиков в предыдущие 3 месяца (ОШ = 2,00, 95% ДИ [1,28–3,05], $p < 0,0001$ у взрослых и ОШ = 4,64, 95% ДИ [2,35–9,36], $p < 0,0001$ –у детей).

Факторы риска, связанные с медицинскими технологиями:

Длительность ИВЛ более 6 часов является эпидемиологически значимым фактором риска присоединения пневмоний и у взрослых (ОШ=18,94, 95% ДИ [13,34–26,59], $p < 0,0001$), и у детей (ОШ=23,11, 95% ДИ [15,45–34,53], $p < 0,0001$).

Проведение бронхоскопии пациентам кардиохирургического профиля увеличивало риск присоединения пневмонии после операции, при этом риск у взрослых был в 1,5 раза выше, чем у детей (ОШ=7,41, 95% ДИ [2,82–20,93], $p = 0,0002$ и ОШ=11,14, 95% ДИ [7,36–16,88], $p < 0,0001$ соответственно).

Вероятность присоединения ПСМП выше у пациентов, получивших процедуру экстракорпоральной мембранной оксигенации, как у взрослых, так и у детей (ОШ=9,52, 95% ДИ [5,05–17,93], $p < 0,0001$ и ОШ=4,38, 95% ДИ [0,92–17,59], $p < 0,0001$).

Вероятность пневмоний зависела от типа операции. Наибольшая вероятность ПСМП наблюдалась при трансплантации сердца (ОШ=8,31, 95% ДИ [2,99–25,16], $p < 0,0001$), протезировании аорты (ОШ=5,43, 95% ДИ [2,58–11,20], $p < 0,0001$), комбинированном типе операции (ОШ=3,25, 95% ДИ [2,97– 4,58], $p < 0,0001$), репротезировании клапанного аппарата сердца (ОШ=2,41, 95% ДИ [0,77–7,44], $p < 0,0001$), аортокоронарном шунтировании (ОШ=2,24, 95% ДИ [1,59–3,13], при операции на клапанах сердца (ОШ=2,15, 95% ДИ [1,43–3,20], $p < 0,0001$), рисунок 1. Однако следует отметить, что между этими группами статистического различия не достигнуто.

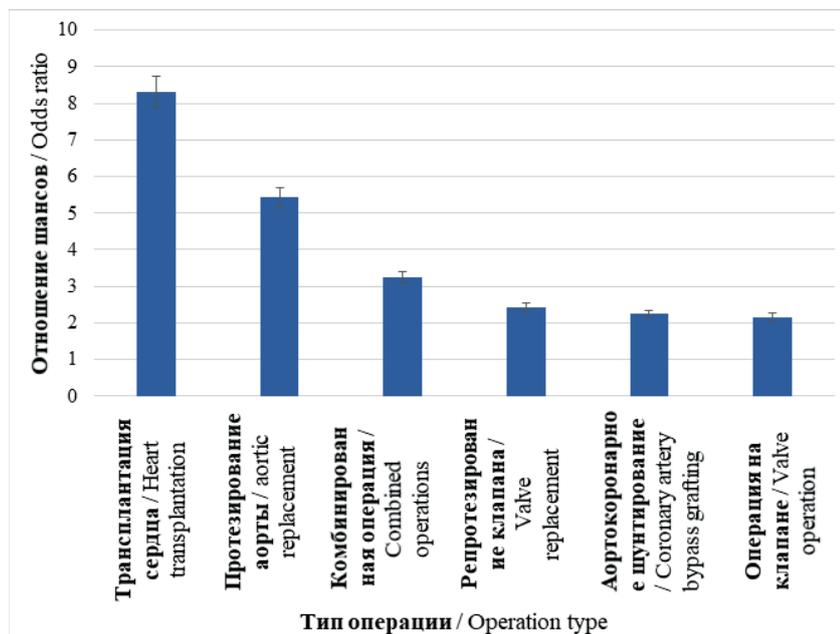


Рисунок 1 Величина риска ПСМП в зависимости от типа операции у взрослых пациентов

Figure 1 Risk of PNEU-HAIs depending on the type of surgery in adult patients

Время выполнения операции более 5 часов увеличивало риск присоединения пневмонии в послеоперационном периоде, при этом вероятность возникновения ПСМП у взрослых была в 1,7 выше, чем у детей (ОШ=4,10, 95% ДИ [2,95–5,67], $p < 0,0001$ и ОШ=2,41, 95% ДИ [1,86–4,69], $p = 0,017$).

Сам факт проведения операции в условиях искусственного кровообращения увеличивал вероятность присоединения пневмонии у взрослых пациентов (ОШ=4,33, 95% ДИ [2,34–8,39] $p < 0,0001$), при этом с увеличением длительности искусственного кровообращения более двух часов шансы присоеди-

нения ПСМП возрастали (ОШ=3,54, 95% ДИ [2,39–5,35], $p < 0,0001$).

Выполнение реоперации в связи с кровотечением в послеоперационном периоде явилось фактором риска и повышало вероятность присоединения ПСМП у взрослых пациентов (ОШ=4,96, 95% ДИ [2,94–8,13], $p < 0,0001$).

Факторы риска, связанные с больничной средой

Продолжительность пребывания в отделении реанимации более 3–х суток увеличивала вероятность присоединения ПСМП и у взрослых (ОШ= 45,83, 95% ДИ [30,43–69,51], $p < 0,0001$, и у детей (ОШ=27,63 95%, ДИ [8,90–85,89], $p < 0,0001$).

Особую роль в развитии пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, играли *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Вероятность пневмонии, вызванной этими микроорганизмами, была выше у пациентов с заболеваниями сердца и сопутствующей ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом (ОШ=12,06, ДИ 95% [5,52–24,85], $p < 0,0001$). Вероятность синегнойной пневмонии возрастала в случае, когда длительность пребывания в отделении реанимации была более 6 суток (ОШ=4,08, ДИ 95% [1,43–12,30], $p = 0,025$).

Факторы риска развития пневмонии у пациентов после кардиохирургических вмешательств достаточно хорошо изучены [9,10]. Однако медицинские технологии стремительно меняются и могут как снижать, так и увеличить риск ИСМП, в том числе пневмоний, сопровождаясь появлением новых, ранее не изученных факторов. К факторам риска по данным авторов [13], связанных с характеристиками пациента кардиохирургического профиля, влияющими на частоту развития пневмоний, относится курение, что также подтверждено в нашем исследовании. Курение нарушает микроциркуляцию в тканях и органах, что оказывает негативное влияние на функцию лейкоцитов. Под действием никотина уменьшается оксигенация тканей, миграция лейкоцитов и хемотаксис, что в свою очередь уменьшает воспалительную фазу восстановления тканей. Снижается синтез коллагена вследствие нарушения пролиферации и миграции фибробластов. Курение относится к числу модифицируемых факторов риска и при успешной пропаганде здорового образа жизни может снизить и риск развития пневмонии в послеоперационном периоде [18].

Чем более длительно пациенты после операции находятся в отделении реанимации, чем дольше требуется ИВЛ, тем вероятнее присоединение ПСМП. Высокий риск при длительной ИВЛ обусловлен микроаспирацией и бактериальной колонизацией условно — патогенной микрофлорой, нарушением мукоцилиарного клиренса, а также снижением общих и местных защитных механизмов организма пациента [5, 14]. В этом исследовании также подтвержден возрастающий риск в случае ХОБЛ у пациента.

Длительность искусственного кровообращения более 60 минут, как фактор риска, описана в исследованиях других авторов [20] и подтверждена нашими данными. При увеличении длительности искусственного кровообращения происходит повреждение легких, что приводит к снижению ин-

декса оксигенации, тем самым увеличивается продолжительность искусственной вентиляции легких, а с ней и риск возникновения ПСМП.

Мы выявили, что ХБП у пациентов кардиохирургического профиля тесно связана с высокой вероятностью осложнения послеоперационного периода пневмонией. В зарубежных исследованиях также продемонстрировано, что хроническая почечная недостаточность является независимым фактором риска присоединения пневмонии с дальнейшим летальным исходом у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство [17,22].

Распространенный способ оценки предоперационного риска — шкала физического статуса ASA — основана на субъективной оценке врача общего состояния здоровья пациента. Известно, что эта шкала не включает хирургические риски и риск присоединения ИСМП. Однако многочисленные исследования продемонстрировали связь между увеличением класса по ASA и вероятностью возникновения пневмонии. Анализ имеющихся данных показывает, что с ухудшением статуса до 3-го класса происходит скачкообразное увеличение риска присоединения пневмонии у пациентов кардиохирургического профиля [7,8].

Среди выявленных по результатам нашего исследования факторов риска, связанных с характеристиками пациента — возраст пациентов до 1 года, что также коррелирует с данными Yu X. с соавт. В их исследовании, проведенном на базе Шанхайского медицинского центра, продемонстрировано, что частота инфекционных осложнений у детей в возрасте до 1 месяца, детей в возрасте с 1 месяца до года и детей более старшего возраста с врожденными пороками сердца составила 32,9, 15,4 и 5,2 на 100 пациентов соответственно, что может быть обусловлена несовершенством иммунной системы, наличием генетических дефектов, а также факторами внутрибольничного пребывания в кардиохирургическом отделении [23].

В зависимости от категории риска выполненных оперативных вмешательств по шкале RACHS-1 как в нашем исследовании, так и в других работах, начиная с 3 уровня риска вероятность пневмонии возрастает [3,15].

Прием антибактериальных препаратов за 3 месяца до оперативного вмешательства явился изолированным фактором риска присоединения ПСМП, что по данным других исследований может быть связано с формированием антибиотикорезистентности эндогенной микробиоты пациентов, которая под действием стрессовых факторов может стать этиологической причиной присоединения пневмонии [11]. Один из значимых факторов риска — госпитализация в другие медицинские организации за 3 месяца до проведения операции, что связано с колонизацией различных биотопов пациента госпитальными штаммами микроорганизмов, их транслокацией в кровь и легкие [6].

Заключение

Выявленные факторы риска пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи у пациентов после кардиохирургических вмешательств, могут быть использованы для создания калькулятора

риска и персонифицированного подхода к профилактике ПСМП, что позволит снизить риск нежелательных событий у пациента.

Список литературы / References

1. Брусина Е.Б. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики / Е.Б. Брусина, О.В. Ковалишена, А.М. Цигельник // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2017. — 16(4). — С. 73-80. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-73-80>. [Brusina E.B. Healthcare-Associated Infections: Trends and Prevention Prospectives. / E.B. Brusina, O.V. Kovalishena, A.M. Tsigel'nik // Epidemiologiya i Vakcino-profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention. — 2017. — 16(4): pp. 73-80. (In Russian)]
2. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики Часть 2. Основные положения / Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева, О.В. Ковалишена, В.Л. Стасенко, И.В. Фельдблюм, Н.И. Брико, В.Г. Акимкин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2018; — 17(6). — С. 4-10. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-10>. [Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II Basic Concept / E.B. Brusina, L.P. Zuyeva, O.V. Kovalishena, V.L. Stasenko, I.V. Feldblium, N.I. Briko, V.G. Akimkin // Epidemiologiya i Vakcino-profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention. — 2018; 1-7(6): pp. 4-10. (In Russian)]
3. Набиева А.С. Факторы риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детской кардиохирургии / А.С. Набиева, Б.И. Асланов, А.В. Нохрин // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. — 2022. — Т. 30, № 11. — С. 69-75. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-69-75>. [Nabieva A.S. Risk factors for the development of infections associated with the provision of medical care in pediatric cardiac surgery / A.S. Nabieva, B.I. Aslanov, A.V. Nokhrin // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya — ZNiSO = Population health and habitat — ZNiSO. — 2022. — T. 30, No. 11. — pp. 69-75 (In Russian)]
4. Риски инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: проблемы и подводные камни / Н.И. Шулакова, А.В. Тутельян, В.В. Малеев, В.Г. Акимкин // Анализ риска здоровью. — 2023. — № 2. — С. 104-114. — <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.2.10>. [Risks of infections associated with the provision of medical care: problems and pitfalls / N.I. Shulakova, A.V. Tutelyan, V.V. Maleev, V.G. Akimkin // Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis. — 2023. — No. 2. — pp. 104-114. (In Russian)]
5. Сергеев В.И. Искусственная вентиляция легких как фактор риска развития внутрибольничной пневмонии у пациентов отделения анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара / В.И. Сергеев, Л.Г. Кудрявцева, П.В. Лазарьков // Анализ риска здоровью. — 2022. — №1. — С. 106 — 113. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.1.11>. [Sergevnik V.I. Artificial ventilation as a risk factor for the development of nosocomial pneumonia in patients of the anesthesiology and intensive care unit of a cardiac surgery hospital / V.I. Sergevnik, L.G. Kudryavtseva, P.V. Lazarkov // Analiz riska zdorov'yu = Health risk analysis. — 2022. — No. 1. — pp. 106 — 113. (In Russian)]
6. Шевченко Ю.Л. Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения в кардиоторакальной хирургии / Ю.Л. Шевченко, Р.П. Сусов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2022. — Т.17, №1. — С.84-89. https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_1_84. [Shevchenko Yu.L. Postoperative infectious and inflammatory complications in cardiothoracic surgery / Yu.L. Shevchenko, R.P. Susov // Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova = Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogova. — 2022. — T. 17, No. 1. — pp. 84-89. (In Russian)]
7. Alsulami, O. A. Postoperative Pneumonia Following Open Heart Surgery. / Alsulami, O. A., Konkar, A. E., Alalyani, A. A., Alghamdi, M. S., Eid, S. M., Alsulami, H. A., & Al-Ebrahim, K. E. // Cureus, — 2020; 12(9), e10320. <https://doi.org/10.7759/cureus.10320>. (Accessed 03.03.2024)
8. Abdalla, J. S. Narrative Review of the Epidemiology of Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia in Gulf Cooperation Council Countries. / Abdalla, J. S., Albarrak, M., Alhasawi, A., Al-Musawi, T., Alraddadi, B. M., Al Wali, W., Elhoufi, A., Habashy, N., Hassanien, A. M., & Kurdi, A. // Infectious diseases and therapy, — 2023; — 12(7), — pp. 1741–1773. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00834-w>. (Accessed 03.03.2024)
9. Barnett N.M. The association of intraoperative and early postoperative events with risk of pneumonia following cardiac surgery. / Barnett N.M., Liesman D.R., Strobel R.J., Wu X., Paone G., DeLucia A. 3rd, Zhang M., Ling C., Pagani F.D., Likosky D.S. // J Thorac Cardiovasc Surg. — 2023; — Oct 4: S0022-5223(23)00882-6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.09.056>. (Accessed 03.03.2024)
10. Blot, S., Ruppé. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. / Blot, S., Ruppé, E., Harbarth, S., Asehnoune, K., Poulakou, G., Luyt, C. E., Rello, J., Klompas, M., Depuydt, P., Eckmann, C., Martin-Loeches, I., Povoia, P., Bouadma, L., Timsit, J. F., & Zahar, J. R. // Intensive & critical care nursing, — 2022; — 70, 103227. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103227>. (Accessed 03.03.2024)
11. Duchnowski, P. Risk Factors of Postoperative Hospital-Acquired Pneumonia in Patients Undergoing Cardiac Surgery / Duchnowski, P., Śmigielski, W. // Medicina (Kaunas, Lithuania), — 2023; — 59(11), 1993. <https://doi.org/10.3390/medicina59111993>
12. Ferreira G.B. Healthcare-Associated Infections in a Cardiac Surgery Service in Brazil. Braz / Ferreira G.B., Donadello J.C.S., Mulinari L.A. // J. Cardiovasc. Surg. — 2020; — 35(5) — pp. 614-618. Available at <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0284> (Accessed 02.03.2024).
13. Gao, Y. Establishment and Validation of a Nomogram to Predict Hospital-Acquired Infection in Elderly Patients After Cardiac Surgery / Gao, Y., Wang, C., Wang, Y., Li, J., Wang, J., Wang, S., Tian, Y., Liu, J., Diao, X., & Zhao, W. // Clinical interventions in aging, — 2022; — 17, pp. 141–150. <https://doi.org/10.2147/CIA.S351226>. (Accessed 03.03.2024)
14. Hassoun-Kheir N. Risk factors for ventilator-associated pneumonia following cardiac surgery / Hassoun-Kheir N., Hussein K., Abboud Z., Raderman Y., Abu-Hanna L., Darawshe A., Bolotin G., Paul M. // Journal of Hospital Infection, — 2020; — Volume 105, Issue 3, pp. 546-551, ISSN 0195-6701, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.009>. (Accessed 03.03.2024)
15. Hassoun-Kheir N. Risk factors for ventilator-associated pneumonia following cardiac surgery: case-control study / Hassoun-Kheir N., Hussein K., Abboud Z., Raderman Y., Abu-Hanna L., Darawshe A, et al // J Hosp Infect. — 2020; — 105(3)546-51 <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.009> (Accessed 03.03.2024)
16. Liu Z. Clinical investigation of nosocomial infections in adult patients after cardiac surgery / Liu Z., Zhang X., Zhai Q. // Medicine (Baltimore) — 2021; — 100(4): e24162. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024162> (Accessed 02.03.2024).

17. *Pérez-Granda M.J.* Cardiovascular Infection Study Group. Infectious complications following major heart surgery from the day of the surgery to hospital discharge. / Pérez-Granda, M. J., Barrio, J. M., Cuerpo, G., Valerio, M., Muñoz, P., Hortal, J., Pinto, A. G., Bouza, E. // *BMC infectious diseases*, — 2024; — 24(1), — p. 73. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08972-9>. (Accessed 03.03.2024)

18. *Pokhrel, S.* Perioperative care in cardiac surgery. / Pokhrel, S., Gregory, A., & Mellor, A. // *BJA education*, — 2021; — 21(10), pp. 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.05.008>. (Accessed 03.03.2024)

19. *Puro V.* Pillars for prevention and control of healthcare-associated infections: an Italian expert opinion statement. / Puro V., Coppola N., Frasca A., Gentile I., Luzzaro F., Peghetti A., Sganga G. // *Antimicrob Resist Infect Control*, — 2022; — 11(1), — 87. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01125-8> (Accessed 03.03.2024)

20. *Song, Y.* Risk factors for ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / Song, Y., Gu, J., & Yang, J. // *Asian journal of surgery*, — 2024; — 47(2),

pp. 1279–1280. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2023.11.064> (Accessed 03.03.2024)

21. *Wang, M.* Risk factors for ventilator-associated pneumonia due to multi-drug resistant organisms after cardiac surgery in adults. / Wang, M., Xu, X., Wu, S., Sun, H., Chang, Y., Li, M., Zhang, X., Lv, X., Yang, Z., & Ti, X. // *BMC cardiovascular disorders*, — 2022; — 22(1), 465. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02890-5> (Accessed 03.03.2024)

22. *Wen, B.* Influence and risk factors of postoperative infection after surgery for ischemic cardiomyopathy. / Wen, B., Lu, Y., Huang, X., Du, X., Sun, F., Xie, F., Liu, C., & Wang, D. // *Frontiers in cardiovascular medicine*, — 2023; — 10, 231556. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1231556>. (Accessed 03.03.2024)

23. *Yu X.* Risk factors of nosocomial infection after cardiac surgery in children with congenital heart disease. / Yu X, Chen M, Liu X, et al // *BMC Infect Dis*. — 2020; — 20(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4769-6>. (Accessed 03.03.2024)

Контакты: Садовников Евгений Евгеньевич, Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: evsadvovl@gmail.com, +7 913 290 32 71.

Сведения об авторе:

Садовников Евгений Евгеньевич — аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-0962>, SPIN-код: 8226-8575.

Материал поступил в редакцию 11.04.2024

Садовников Е.Е. Факторы риска пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, у пациентов после кардиохирургических вмешательств // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — № 2 (91). — С. 67–73.

RISK FACTORS FOR HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY

E. Sadovnikov

Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo, 650056, Kemerovo, Voroshilova street, 22a

Abstract

Introduction. Cardiovascular surgery patients are at high risk of healthcare-associated infections. Despite continuous advancements in medical technologies, pneumonia remains a serious postoperative complication. Recently, a risk-based approach to infection prevention has become widespread in clinical practice. Identification of risk factors of hospital-acquired pneumonia could reduce its prevalence.

Aim of the study was to assess the risk of hospital-acquired pneumonia in patients after cardiac surgery.

Material and methods. A “case-control” study was conducted on surgery outcomes in 5340 adults and 839 children. In accordance with the standard epidemiological definitions of hospital-acquired pneumonia, the study included 159 cases of pneumonia in adults and 42 in children. All analyzed risk factors were divided into three groups. Statistical processing of the data was carried out using the Statistica and the GraphPad Prism software.

Results. It was revealed that out of 32 studied risk factors, 11 had no impact on the development of pneumonia. Significant patient-related risk factors included: age of children, smoking status, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, impaired cerebral circulation, heart failure functional class, pre- and post-anesthesia evaluation of the patient, surgical risk score in children, degree of obesity, receiving antibiotics and hospitalization in the previous three months. Epidemiologically significant risk factors associated with the medical procedures were the following: duration of ventilation, bronchoscopy, extracorporeal membrane oxygenation, repeat operation, duration of surgery and cardiopulmonary bypass. The length of stay in the intensive care unit was classified as healthcare-related risk factors.

Conclusion. The data on the identified risk factors could be used for development of a risk calculator and a patient-oriented approach to pneumonia prevention.

Keywords: pneumonia, cardiac surgery, hospital-acquired pneumonia, risk factors.

Contacts: *Evgeny Sadovnikov*, Russia, 650056, Kemerovo, 22a, Voroshilova Street. E-mail: evsadov1@gmail.com.

Information about author:

Evgeny Sadovnikov — MD, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-0962>, SPIN-code: 8226-8575.

Accepted 11.04.2024

Sadovnikov E.E. Risk factors for hospital-acquired pneumonia in patients after cardiac surgery // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (92). — P. 67–73 (in Russian).

СОВРЕМЕННЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ФАРИНГОТОНЗИЛЛЯРНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Н.Р. Давтян¹, М.В. Клур², Б.И. Асланов¹, С.А. Гордеева², М.Н. Погромская², А.Е. Гончаров¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина»

Реферат

Цель исследования: анализ видового состава микроорганизмов, выделенных с поверхности небных миндалин и задней стенки глотки, у больных с воспалительными/гнойно-воспалительными поражениями фаринготонзиллярной зоны на фоне различных острых респираторных вирусных инфекций.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование клинических историй болезни 306 пациентов, находившихся на госпитализации в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» с воспалительными/гнойно-воспалительными поражениями фаринготонзиллярной зоны на фоне острых респираторных вирусных инфекций в первом квартале 2024 года. Проводился анализ результатов бактериологических исследований мазков, отобранных с поверхности небных миндалин и задней стенки глотки на анаэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением чувствительности к антибиотикам.

Результаты. У абсолютного большинства пациентов состояние расценивалось, как среднетяжелое. Среди поражений фаринготонзиллярной зоны регистрировались: острый тонзиллит (J03), острый фарингит (J02), острый тонзиллофарингит (J03/J02), лакунарная ангина (J02), острый тонзиллит и паратонзиллит (J03), острый тонзиллит и паратонзиллярный абсцесс (J36). В 95,0% случаев в исследованном материале обнаруживался *Streptococcus viridans*, в 67,8% — *Streptococcus Viridans* в ассоциации с другими микроорганизмами, из которых чаще всего встречались непатогенная нейссерия, *Rothia mucilaginosa*, *Candida albicans*. Доля *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и других гнойеродных микроорганизмов оказалась незначительной.

Заключение. Полученные результаты не подтверждают данные большинства исследователей, указывающих на стафилококк и бета-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*), как на основную причину гнойно-воспалительных поражений фаринготонзиллярной зоны. Главенствующую роль, по результатам настоящего исследования, играют другие микроорганизмы и их ассоциации, некоторые из которых относятся к представителям нормальной микрофлоры ротовой полости.

Ключевые слова: фаринготонзиллярная зона, тонзиллит, тонзиллофаринг, гнойно-воспалительные поражения ротоглотки, острые респираторные вирусные инфекции, паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс, *Streptococcus viridans*, микробные ассоциации.

Введение

Микроорганизмы колонизируют различные отделы ротовой полости: дентальные кармашки, слизистую языка, щек, глотки, небные миндалины, поверхность зубов [2]. Видовой состав и процентное соотношение микроорганизмов переменны и зависят от различных факторов, таких, как возраст, сопутствующие заболевания, состояние зубов, территория проживания, климатические условия, время года, методы идентификации микроорганизмов [6; 11; 13]. Микробиота ротовой полости представлена различными микроорганизмами преимущественно группой *Streptococcus viridans*, которая является очень важным компонентом в составе нормальной микрофлоры полости рта, а также γ -гемолитическими стрептококками [1; 5; 12]. Стафилококки в полости рта здорового человека встречаются в среднем в 30-60% случаев

В зубном налете и на деснах здоровых людей присутствуют в основном *Staphylococcus epidermidis*. У некоторых людей в полости рта может обнаруживаться

Staphylococcus aureus [13]. В большом количестве в полости рта здоровых людей встречаются нейссерии (до 1—3 млн в 1 мл слюны). Помимо этого, широко представлены *Lactobacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenzae* и другие виды *Haemophilus*, *Mycoplasma spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Treponema spp.*, *Veilonella spp.*, *Candida albicans* и прочие микроорганизмы [3; 4; 5; 22].

Значение микроорганизмов в возникновении воспалительных заболеваний тонзиллофарингеальной зоны очень велико. Ключевыми факторами в развитии воспалительных и гнойно-воспалительных заболеваний, таких как, тонзиллофарингиты, паратонзиллиты, паратонзиллярные абсцессы, являются не только нарушения симбиоза между макро- и микроорганизмами, приобретение микроорганизмами патогенных свойств, увеличение их критического числа, образование микробных ассоциаций с присутствием облигатно-анаэробных микроорганизмов [9; 10; 11], но и состояние макроор-

ганизма. Так, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), возникающие на фоне снижения общей иммунной сопротивляемости, и непосредственно ответственные за возникновение острых фаринготонзиллитов, способствуют снижению местного ротоглоточного иммунитета, что в свою очередь приводит к активации условно-патогенной микрофлоры [1].

Среди бактериальных возбудителей первостепенное значение в возникновении острых тонзиллофарингитов имеет *Streptococcus pyogenes* [4; 7]. При изучении в 2016 году микробиты ротоглотки на фоне ОРВИ, Арзумянном В.Г. и соавторами на примере 189 пациентов с хроническими и острыми ринитами/ринофарингитами, было выявлено преобладание *Staphylococcus aureus* (57,7%), *Enterococcus spp.* (49,2 %), *Streptococcus agalactiae* (32,8%), *Neisseria spp.* (14,3%) и *Streptococcus pyogenes* (13,8%) [6].

По данным большинства литературных источников, выявление таких микроорганизмов, как β -гемолитические стрептококки (*Streptococcus pyogenes*) и *Staphylococcus aureus* напрямую коррелируют с частотой развития хронических фаринготонзиллитов и паратонзиллярных абсцессов [11; 14; 19]. Так, при хроническом тонзиллите, осложненном паратонзиллярным абсцессом, *Streptococcus pyogenes* обнаруживается в несколько раз чаще, чем при хроническом тонзиллите. В тоже время, наиболее частыми микроорганизмами, выделяемыми при паратонзиллярных абсцессах, являются *Staphylococcus aureus*, *Fusobacterium necrophorum* и *Streptococcus pyogenes* [7; 9; 10; 16; 19]. Другие авторы утверждают, что роли *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* в патологии небных миндалин достаточно сильно переоценены. Основной акцент они делают на *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella histicola* [4; 10], *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*.² Ряд авторов выделяет представителей атипичной микрофлоры, таких как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Такие возбудители, как *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Neisseria*, *Micrococcus*, *Bacillus* и *Pseudomonas aeruginosa*, считаются представителями нормальной микрофлоры ротовой полости, доля которых в возникновении различных бактериальных осложнений ротоглотки.

Однако, на фоне иммунодефицита, онкологической патологии, нейтропении *Streptococcus viridans* может стать причиной таких состояний, как бактериемия, сепсис, эндокардит, а в некоторых случаях и пневмония [12; 21]. В ряде публикаций другой представитель нормальной микрофлоры ротовой полости, *Rothia mucilaginosa*, описывается, как оппортунистический патоген, ответственный за развитие у иммунокомпрометированных лиц менингитов, пневмоний, перитонитов [15; 18; 20]. Некоторыми авторами отмечается также увеличение выявляемости непатогенных нейссерий до 90% у больных различной ларингооторинологической (ЛОРО) патологией, в частности, опухолевой природы.

Поскольку ОРВИ является иммуносупрессирующим состоянием, то логично предположить существенные изменения спектра микробных возбудителей, вызывающих гнойно-воспалительные осложнения ротоглотки

С учетом противоречивости имеющихся литературных данных, нами было решено провести анализ спектра выявляемых микроорганизмов и их антибиотикочувствительности, так как, это имеет важное значение при назначении этиотропной терапии у больных с бактериальными гнойно-воспалительными заболеваниями фаринготонзиллярной зоны.

Цель исследования

Анализ видового состава микроорганизмов, выделенных с поверхности небных миндалин и задней стенки глотки, у больных с воспалительными/гнойно-воспалительными поражениями фаринготонзиллярной зоны на фоне различных острых респираторных вирусных инфекций.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с основным диагнозом ОРВИ, получавших стационарную медицинскую помощь в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» с острыми тонзиллитами, фарингитами, тонзиллофарингитами, паратонзиллитами, паратонзиллярными абсцессами в качестве осложнений в период с января по март 2024 года.

Пациенты поступали на 1-10 сутки от начала заболевания с жалобами на высокую температуру, боли в горле, затруднение при глотании, осиплость голоса, увеличение подчелюстных, шейных лимфоузлов и прочее. Установление диагноза ОРВИ осуществлялось в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10). В соответствии с клиническими рекомендациями [3; 4] всем пациентам данной группы проводились консультации врача ларингоотоларинголога, выполнялись рентгенография органов грудной клетки, черепа и придаточных пазух носа, электрокардиография и прочие исследования. Лабораторная диагностика возбудителей ОРВИ проводилась с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выполнялось молекулярно-биологическое исследование носоглоточных мазков на респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирусы, на вирусы парагриппа (ПГ) 1-го, 2-го, 3-го, 4-го типов, коронавирусы, риновирусы, аденовирусы, бокавирус. Исследование на вирусы гриппа проводилось с помощью набора реагентов для одновременного выявления рибонуклеиновой кислоты (РНК) вирусов гриппа А и В в биологическом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме "реального времени" (Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора). Методом иммуноферментного анализа выявлялись антитела класса А (IgA) к вирусам ПГ 1,2,3; антитела класса G (IgG) к вирусам ПГ 1,2,3 (ЗАО «ЭКОлаб»), а также антитела классов M (Ig M) и G (IgG) к респираторно-синцитиальному вирусу.

Всем пациентам в день поступления выполнялось бактериологическое исследование на аэробную и факультативно-анаэробную микрофлору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Мазки отбирались с задней стенки глотки и с поверхности миндалин стерильными тампонами, которые помещались в

транспортную среду и доставлялись в лабораторию. Исследования выполнялись на анализаторах Wasp производства Soran (Италия). Для определения чувствительности к антибиотикам использовались диско-диффузный метод Кирби-Бауера [8; 17] с учетом результатов на анализаторе с программным обеспечением "АДАЖИО" (ADAGIO), и метод минимальных подавляющих концентраций (МПК) с учетом результатов на автоматическом бактериологическом анализаторе Vitek 2 ("bioMérieux", Франция). Использовали стандартные наборы дисков с антибиотиками. Основанием выбора антибактериального препарата для тестирования были клинические рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2021-01) и «Экспертные правила определения чувствительности к антибиотикам EUCAST», версия 14.0, утвержденная 01.01.2024 года (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 14.0, valid from 2024-01-01).

Статистический анализ собранных данных проводился с использованием программной среды «R» (версия 4.3.2). В качестве мер центральной тенденции для описания показателей, измеренных в номинальной и порядковой шкалах, использовались мода или медиана, для показателей в интервальной шкале и шкале отношений — медиана. Для оценки различий между группами по номинальным признакам формировались таблицы со-

пряженности и применялись критерий согласия Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Всего было обследовано 306 пациентов, большая часть из которых — мужчины (66%). Средний возраст исследуемых составил $32,6 \pm 1,2$ лет и варьировал от 18 до 78 лет. Больные поступали в среднем на $3,5 \pm 0,02$ сутки от начала заболевания. Подавляющее большинство (78%) до поступления в стационар лечились симптоматически (жаропонижающие и обезболивающие средства), остальные принимали антибактериальные препараты без назначения врача.

В структуре ОРВИ регистрировались: респираторно-синтициальная инфекция (РС-инфекция) — 78 случаев (25,5%), парагрипп (ПГ) 1, 2, 3 типов — 55 случаев (18,0%), микст-инфекция (РС+ПГ) — 26 случаев (8,5%); метапневмовирусы — у 6 пациентов (2,0%). В 6 случаях (2,0%) ОРВИ вызывалась коронавирусами, в том числе SARS-CoV-2, в 7 (2,3%) — сезонным гриппом А1. У 13 пациентов (4,2%) регистрировался вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в виде моноинфекции или в сочетании с ПГ, или РС-инфекцией. В 115 случаях (37,6%) установить этиологию ОРВИ не удалось. На рисунке 1 представлено соотношение различных возбудителей ОРВИ, регистрируемых у пациентов в период с января по март 2024 года, протекающих с воспалительными/гнойно-воспалительными поражениями фаринготонзиллярной зоны.

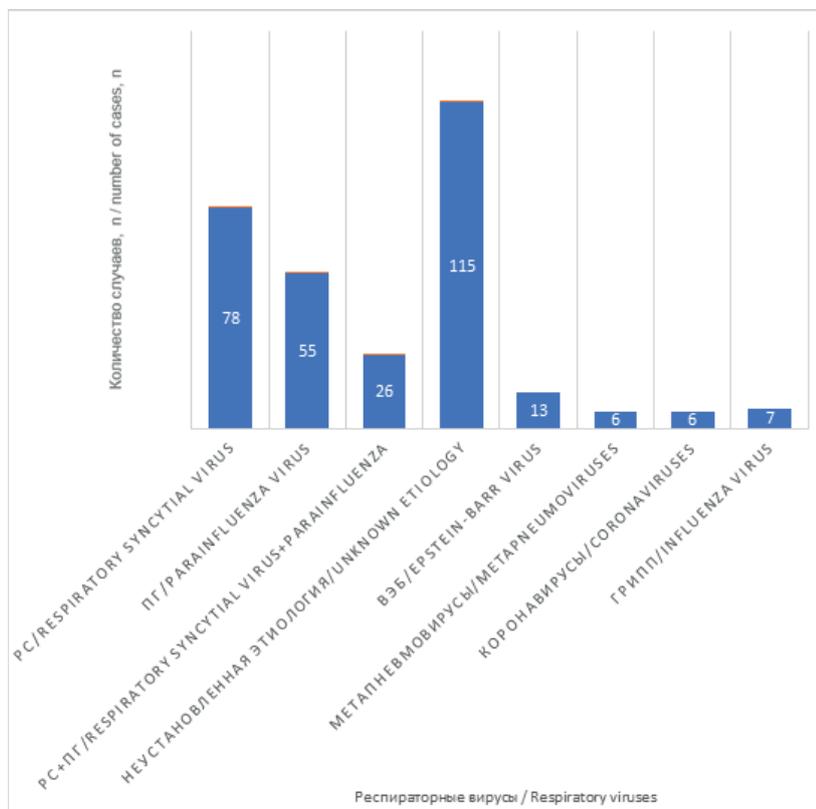


Рисунок 1. Соотношение возбудителей различных острых респираторных вирусных инфекций, протекающих с воспалительными/гнойно-воспалительными поражениями фаринготонзиллярной зоны

Figure 1. The ratio of pathogens of various acute respiratory viral infections occurring with inflammatory/purulent-inflammatory lesions of the faringotonsillar zone

У 45 (14,7%) человек в анамнезе регистрировались хронический тонзиллит, фарингит, синусит, гайморит и другая хроническая ЛОР-патология. В 304 случаях (99,3%) течение заболевания было среднетяжелым и лишь у 4 пациентов — тяжелым (пациенты с коморбидностью старше 70 лет).

Самыми частыми осложнениями были: острый тонзиллит и паратонзиллярный абсцесс (ПТА) — 127 (41,5%); острый тонзиллит и паратонзиллярный инфильтрат (ПТИ) — 53 (17,4%); острый тонзиллофарингит — 71 (23,2%); лакунарная ангина — 31 (10,1%). Доля других осложнений (увулит, ринит, отит, синусит/полисинусит) была незначительна и составила 7,8% (24 случая). Существенных различий в частоте возникновения различных осложнений у мужчин и женщин выявлено не было. На рисунке 2 представлено соотношение различных воспалительных/гнойно-воспалительных поражений фаринготонзиллярной зоны у пациентов при ОРВИ.

В исследованном материале в абсолютном большинстве случаев обнаруживался *Streptococcus viridans* —

292 случая (95,0%). В 205 случаях (68,0%) он образовывал ассоциации с другими микроорганизмами. Наиболее частыми представителями микробных ассоциаций являлись: *Streptococcus viridans*, *Candida albicans*, *Neisseria непатогенная* и *Rothia mucilaginosa*. *Candida albicans* обнаруживалась в 78 случаях (25,5%), *Neisseria непатогенная* и *Rothia mucilaginosa* — в 44 и 48 случаях, что составило 14,4 и 15,7 % соответственно. Такие возбудители, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* встречались с частотой 40 (13,1%), 22 (7,2%) и 19 (6,2%) случаев соответственно (рисунок 3). Существенных различий между частотой обнаружения вышеперечисленных микроорганизмов у мужчин и женщин не было. В тоже время, *Neisseria mucosa/sicca* (12 случаев, 4,0%), *Neisseria flava/perflava/subflava* (10 случаев, 3,3%), *Enterobacter cloacae* (10 случаев, 3,3%) обнаруживались преимущественно у мужчин и не выделялись у женщин. Доля остальных микроорганизмов была незначительна и составила суммарно 4,9% (15 случаев).

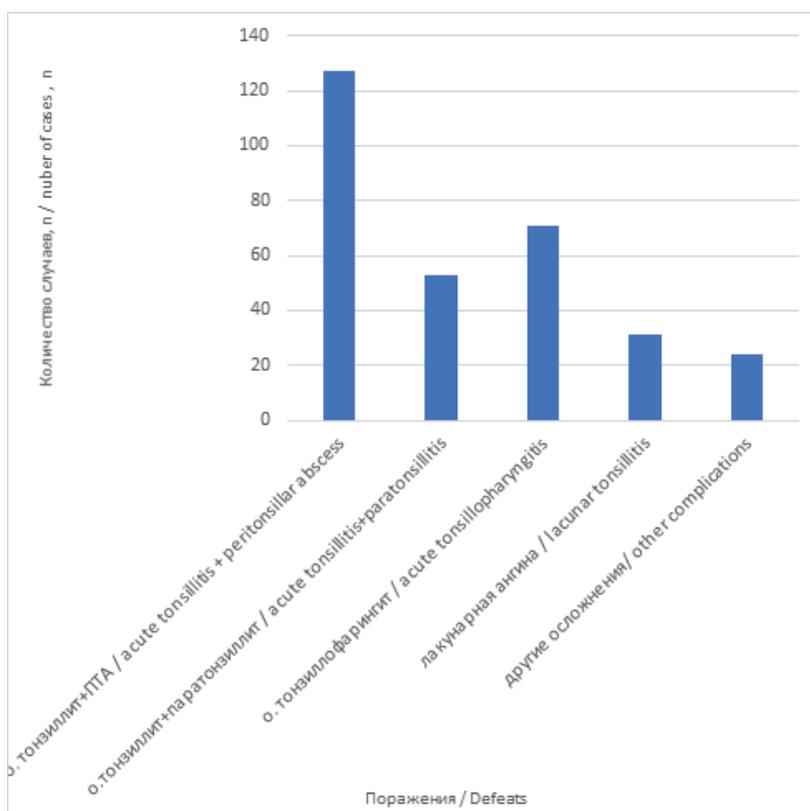


Рисунок 2. Соотношение воспалительных/гнойно-воспалительных поражений фаринготонзиллярной зоны у пациентов на фоне острых респираторных вирусных инфекций

Figure 2. The ratio of inflammatory/purulent-inflammatory lesions of the pharyngotonsillar zone in patients with acute respiratory viral infections

Поскольку, *Streptococcus viridans*, *Neisseria непатогенная*, *Rothia mucilaginosa*, *Neisseria mucosa/sicca*, *Neisseria flava/perflava/subflava* относятся к представителям нормальной микрофлоры ротоглотки и выделялись из своих естественных биотопов обитания, то их чувствительность к антибактериальным препаратам не определялась. Обязательное определение чувствительности к антибиотикам проводилось при выявлении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с превышением допустимых показателей микробного числа. Штаммы *Staphylococcus aureus*, выделенные у

пациентов, характеризовались следующим профилем антибиотикочувствительности: в 35% (14 из 40) случаев они были резистентны к бензилпенициллину, но сохраняли чувствительность к цефокситину, который является скрининговым антибиотиком для определения чувствительности к метициллину, определяющему чувствительность ко всем β-лактамам антибиотикам, включая карбапенемы; проявляли чувствительность к респираторным фторхинолонам (при увеличенной экспозиции), макролидам, тетрациклинам, гликопептидам (ванкомицин) и триметоприм-сульфаметоксазолу.

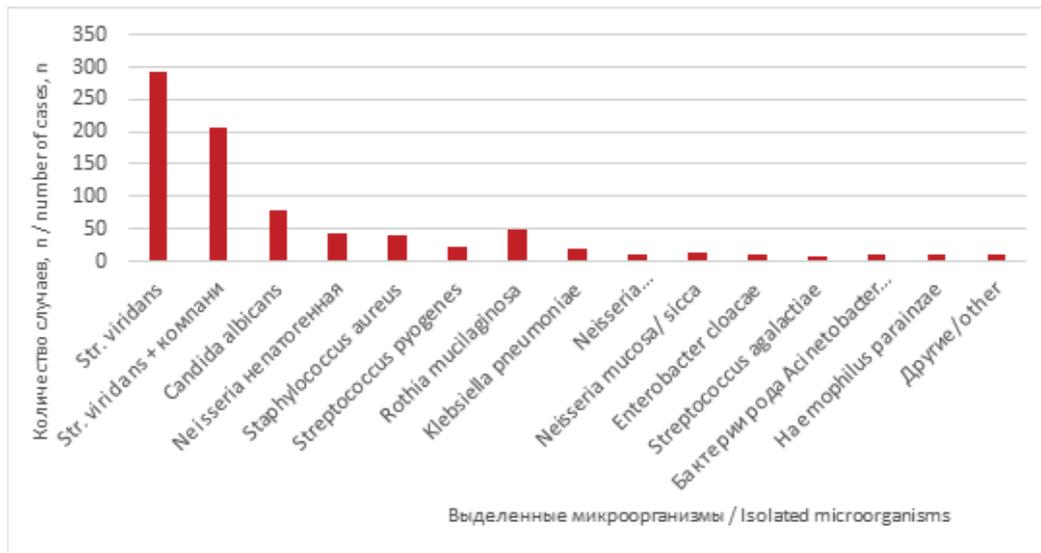


Рисунок 3. Микроорганизмы, выделенные от пациентов с воспалительными/гнойно-воспалительными поражениями фаринготонзиллярной зоны на фоне острых респираторных вирусных инфекций

Figure 3. Microorganisms isolated from patients with inflammatory/purulent-inflammatory lesions of the pharyngotonsillar zone against the background of acute respiratory viral infection

В исследованной группе доля резистентных штаммов *Streptococcus pyogenes* к макролидам (определяется по эритромицину) составила 29%, к тетрациклам — 21%. Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) показали активность в отношении *Streptococcus pyogenes* при увеличенной экспозиции. Все выделенные штаммы *Streptococcus pyogenes* были чувствительны к триметоприм-сульфаметоксазолу.

Штаммы *Streptococcus agalactiae* были чувствительны к б-лактамам антибиотикам (пенициллины и цефалоспорины), респираторным фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин), но устойчивы к макролидам, тетрациклам и триметоприм-сульфаметоксазолу.

Штаммы *Klebsiella pneumoniae* в большинстве случаев были резистентны к ампициллину и амоксициллину.

Заключение

Полученные нами данные не подтверждают результаты исследований, указывающих на гноеродные микроорганизмы в качестве доминирующей причины возникновения бактериальных гнойно-воспалительных поражений фаринготонзиллярной зоны. Результаты настоящего исследования выявили ведущую роль других микроорганизмов, многие из которых относятся к нормальной микрофлоре ротовой полости. Не исключено, что причиной могут быть формирующиеся определенные микробные ассоциации, приобретающие патогенные свойства и приводящие к развитию гнойно-воспалительных процессов в условиях снижения резистентности макроорганизма, в данном случае, обусловленного ОРВИ. В тоже время, необходимо отметить, что некоторые анаэробные микроорганизмы требуют достаточно сложных условий для их культивации и, соответственно, не учитываются в качестве причины гнойных осложнений. В проводимом исследовании часть пациентов (22%) на догоспитальном

этапе принимала антибиотики, что также может способствовать уменьшению вероятности выявления части бактериальных возбудителей с помощью культурального метода [14].

Несмотря на то, что в настоящее время исследование микробиоты различных биотопов организма проводится достаточно широко, наличие множества белых пятен в этой области требует проведения дальнейших исследований, а также пересмотра значимости некоторых микроорганизмов в возникновении гнойно-воспалительных заболеваний фаринготонзиллярной зоны.

Список литературы / References

- Егоров А. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях / А. Егоров // Microbiology Independent Research journal. — 2018; 5: 1-11. [Egorov A. The problem of bacterial complications in respiratory viral infections. Microbiology Independent Research journal. 2018; 5:1-11]. (In Russian).
- Значения микробной флоры ротоглотки в развитии острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей / И. И. Абабий, Л. А. Данилов, М. К. Манюк [и другие] // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10, № 2. — С. 359-367. — DOI 10.15789/2220-7619-ARO-809. — EDN IZQDVN. [Significance of the microbial flora of the oropharynx in the development of acute and chronic diseases of the upper respiratory tract / I. I. Ababiy, L. A. Danilov, M. K. Manyuk [etc.] // Infection and immunity. — 2020. — Т. 10, No. 2. — P. 359-367. — DOI 10.15789/2220-7619-ARO-809. — EDN IZQDVN. (In Russian).
- Клинические рекомендации — Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых — 2021-2022-2023 (15.02.2022) — Утверждены Минздравом РФ. [Clinical recommendations — Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults — 2021-2022-2023 (02/15/2022) — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation].
- Клинические рекомендации "Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит (утв. Министер-

ством здравоохранения РФ, 2021 г.). [*Clinical recommendations "Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021))*].

5. *Микробиота* и болезни человека: возможности диетической коррекции / Ю. С. Карпеева, В. П. Новикова, А. И. Хавкин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2020. — Т. 65, № 5. — С. 116-125. — DOI 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. — EDN RUUHYT. [*Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction / Yu. S. Karpeeva, V. P. Novikova, A. I. Khavkin [etc.] // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. — 2020. — T. 65, No. 5. — P. 116-125. — DOI 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. — EDN RUUHYT. (In Russian)*].

6. *Микробиота* ротоглотки при респираторных инфекционных воспалительных заболеваниях / В. Г. Арзуманян, Н. О. Вартанова, М. А. Мальчевская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — № 2. — С. 22-28. — EDN YMVVND. [*Microbiota of the oropharynx in respiratory infectious inflammatory diseases Arzumanyan V.G., Vartanova N.O., Malchevskaya M.A. et al. // Epidemiology and infectious diseases. 2017. No. 2. pp. 22-28. — EDN YMVVND. (In Russian)*].

7. *Новосельцева Т.Д.*, Бакулина Л.С., Короткова О.М. Сравнительный анализ микробиоты и антибиотикорезистентности основных возбудителей у пациентов с паратонзиллярными абсцессами в 2013 и 2021 годах. Многопрофильный стационар. 2022; №1. С.66-68. [*Novoseltseva T.D., Bakulina L.S., Korotkova O.M. Comparative analysis of microbiota and antibiotic resistance of the main pathogens in patients with peritonsillar abscesses in 2013 and 2021. Multidisciplinary hospital. 2022; No. 1. P.66-68. (In Russian)*].

8. *Определение* чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. Версия-2021-01. М.: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; 2021. [*Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Clinical recommendations. Version-2021-01. M.: Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; 2021. (In Russian)*].

9. *Пальчун В.Т.*, Гуров А.В., Гусева О.А. Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии // Вестник оториноларингологии. — 2018. — №83(2). — С.30-33. [*Palchun V.T., Gurov A.V., Guseva O.A. Pathogenetic features of the formation of chronic tonsillar pathology // Bulletin of Otorhinolaryngology. — 2018. — No. 83(2). — P.30-33. (In Russian)*].

10. *Паратонзиллярный абсцесс*: Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J36 / А. И. Крюков, Н. Л. Кунельская, А. В. Гуров и соавторы; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. — Москва: Без издательства, 2021. — 45 с. — EDN INGKTR. [*Peritonsillar abscess: Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: J36 / A. I. Kryukov, N. L. Kunelskaya, A. V. Gurov [etc.]; National Medical Association of Otolaryngologists. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. — Moscow: Without publisher, 2021. — 45 p. — EDN INGKTR*].

11. *Проблема* хронического тонзиллита как приоритетное направление научных исследований кафедры оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского / Дворников А.С., Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Келеметов А.А. // Вестник оториноларингологии. — 2022; 87(5): 4–11. <https://doi.org/10.17116/otorino2022870514>. [*The problem of chronic tonsillitis as a priority direction of scientific research of the Department of Otorhinolaryngology named after acad. B.S. Preobrazhensky / A.S. Dvornikov, Kryukov A.I., Gurov A.V., Ermolaev A.G., Kelemetov A.A. Bulletin of otorhinolaryngology. 2022; 87(5): 4–11. <https://doi.org/10.17116/otorino2022870514>. (In Russian)*].

12. *Пузырева Л.В.*, Мордык А.В., Родькина Л.А., Житина И.В., Тимофеева А.В. Чувствительность Streptococcus группы viridans к антибактериальным препаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов с заболеваниями органов дыхания // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, No 2. С.371–376. doi: 10.15789/2220-7619-SOS-1241. [*Puzryrova L.V., Mordyk A.V., Rodkina L.A., Zhitina I.V., Timofeeva A.V. Sensitivity of Streptococcus viridans to antibacterial agents in HIV-positive patients coupled to respiratory diseases // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 371–376. doi: 10.15789/2220-7619-SOS-1241. (In Russian)*].

13. *Савлевич Е.Л.*, Иванова М.А., Мокроносова М.А., Горбунов С.А., Якушенкова А.П. Сезонные особенности микробного пейзажа небных миндалин у здоровых студентов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2018. — Т. 95. — № 5. — С. 98-103. doi: 10.36233/0372-9311-2018-5-98-103. [*Savlevich E.L., Ivanova M.A., Mokronosova M.A., Gorbunov S.A., Yakushenkova A.P. Seasonal features of the microbial landscape of palatine tonsils in healthy students // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. — 2018. — Vol. 95. — N. 5. — P. 98-103. doi: 10.36233/0372-9311-2018-5-98-103*].

14. *Хронический тонзиллит*: Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J35.0 J35.8 J35.9 / С. А. Артюшкин, Н. В. Еремина, С. В. Рязанцев и соавторы. Разработчик клинических рекомендаций: Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»; Межрегиональная общественная организация «Объединение ЛОР-педиатров». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. — Москва: Без издательства, 2021. — 48 с. — EDN XVDQVG. [*Chronic tonsillitis: Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: J35.0 J35.8 J35.9 / S. A. Artyushkin, N. V. Eremina, S. V. Ryzantsev [etc.]. Developer of the clinical guideline: National Medical Association of Otolaryngologists; Interregional public organization "Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists"; Interregional public organization "Association of ENT Pediatricians". Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. — Moscow: Without publisher, 2021. — 48 p. — EDN XVDQVG.*].

15. *Clauwaert M.* Meningitis in a patient with neutropenia due to Rothia mucilaginosa: a case report / M. Clauwaert, P. Druwé, P. Depuydt // Journal of Medical Case Reports. — 2019. — Vol. 13, No. 1. — P. 1-6. — DOI 10.1186/s13256-018-1947-x. — EDN MPZFNX.

16. *Dapefrid A., Lundström B., Tano K.* Prevalence of *Fusobacterium necrophorum* in tonsils from patients with chronic tonsillitis. *Acta Oto-Laryngologica*. 2017;137(3):297-301. <https://doi.org/10.1080/00016489.2016.1229024>

17. *Disks for antibiotic susceptibility testing 50 disks cartridge. study of susceptibility to antimicrobial agents.* URL: http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/en/Literature/inserts/66098_01_2011_GB.pdf (10. 06.2019)

18. *Hai Ph. D.* *Rothia mucilaginosa* bacteremia after pneumonia in patient with cirrhosis: First report from Vietnam / Ph. D. Hai, Le. T. V. Hoa // *New Microbes and New Infections*. — 2022. — Vol. 47. — P. 100984. — DOI 10.1016/j.nmni.2022.100984. — EDN QMHVUQ.

19. *Katkowska M., Garbacz K., Kopala W., Schubert J., Bania J.* Genetic diversity and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* from recurrent tonsillitis in children. *APMIS*. 2020;128(3):211-219. <https://doi.org/10.1111/apm.13007>.

20. *Pneumonia due to Rothia mucilaginosa in an immunocompromised patient with myelodysplastic syndrome case report / J. Finizio, A. Popa, E. Crawford, E. Azubike // Chest*. — 2023. — Vol. 164, No. 4. — P. A1085-A1086. — DOI 10.1016/j.chest.2023.07.789. — EDN HOJKDO.

21. *The role of Streptococcus mitis and Streptococcus viridans in the development of infectious diseases (review) / С. А. Жижил, А. А. Байгалиев, М. Б. Бурумбаева, Т. А. Садыкова // Вестник Казахского национального медицинского университета*. — 2023. — No. 1(64). — P. 166-178. — DOI 10.53065/g7535-9327-2609-i. — EDN OVDVGM.

22. *Sultan A.S.; Kong E.F.; Rizk A.M.; Jabra-Rizk M.A.* The oral microbiome: A Lesson in coexistence. *PLoS Pathog*. 2018, 14, e1006719.

Контакты: *Давтян Николай Робертович*, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, E-mail: davtyannickolay@mail.ru, +7 911 262 70 46

Сведения об авторах:

Давтян Николай Робертович — врач хирург-стоматолог. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5272-3470>.

Клур Маргарита Вилленовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6222-2452>.

Асланов Батырбек Исмелович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>; SPIN-код: 3787-6898.

Гордеева Светлана Александровна — ассистент кафедры медицинской микробиологии, заведующий централизованной бактериологической лабораторией. ORCID: 0000-0003-0370-9624, SPIN-код: 3832-9109.

Погромская Маргарита Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8072-6589>.

Гончаров Артемий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ORCID: 0000-0002-5206-6656, SPIN-код: 7909-5446.

Материал поступил в редакцию 28.05.2024

Давтян Н.Р., Клур М.В., Асланов Б.И., Гордеева С.А., Погромская М.Н., Гончаров А.Е. *Современные этиологические особенности бактериальных гнойно-воспалительных поражений фаринготонзиллярной зоны у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями // Профилактическая и клиническая медицина*. — 2024. — № 2 (91). — С. 74–81.

MODERN ETIOLOGICAL FEATURES OF BACTERIAL PURULENT-INFLAMMATORY LESIONS OF THE PHARYNGOTONSILLAR ZONE IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

N.R. Davtyan¹, M.V. Klur², B.E. Aslanov¹, S.A. Gordeeva², M.N. Pogromskaya², A.E. Goncharov¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41

² Clinical Infectious Diseases Hospital named after. S.P. Botkin, Russia

Abstract

The aim of the study was to analyze the microbial composition isolated from the surface of palatine tonsils and the posterior pharyngeal wall in patients with inflammatory/purulent-inflammatory lesions of the pharyngotonsillar zone against the background of various acute respiratory viral infections.

Materials and methods. A retrospective study of the medical record of 306 patients hospitalized in the Clinical Infectious Diseases Hospital named after. S.P. Botkin was performed. These patients had inflammatory/purulent-inflammatory lesions of the pharyngotonsillar zone against the background of acute respiratory viral infections in the first quarter of 2024. The analysis included bacteriological examination results of swabs taken from the surface of the palatine tonsils and the posterior pharyngeal wall for anaerobic and facultative anaerobic microorganisms with antibiotic sensitivity testing.

Results. In the vast majority of patients, the condition was assessed as moderate. Among the lesions of the pharyngotonsillar zone, the following were recorded: acute tonsillitis (J03), acute pharyngitis (J02), acute tonsillopharyngitis (J03/J02), lacunar tonsillitis (J02), acute tonsillitis and paratonsillitis (J03), acute tonsillitis and paratonsillar abscess (J36). Streptococcus viridans was detected in 95.0% of cases, while 67.8% showed an association of Streptococcus Viridans with other microorganisms, including non-pathogenic Neisseria, Rothia mucilaginosa, and Candida albicans. The presence of Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and other pyogenic microorganisms was insignificant.

Conclusion. The obtained results do not confirm the findings of most researchers, who indicate Staphylococcus and group A Streptococcus (Streptococcus pyogenes) as the main cause of purulent-inflammatory lesions in the pharyngotonsillar zone. According to the study, other microorganisms and their associations, some of which belong to representatives of normal oral flora, play a dominant role.

Essay

Purpose of the study. To analyze the species composition of microorganisms sown from the surface of the palatine tonsils and the posterior wall of the pharynx in patients with inflammatory/purulent-inflammatory lesions of the pharyngotonsillar zone against the background of various acute respiratory viral infections.

Materials and methods. A retrospective study was conducted of clinical case histories of 306 patients who were hospitalized at the St. Petersburg State Budgetary Institution "Clinical Infectious Diseases Hospital named after. S.P. Botkin" with inflammatory/purulent-inflammatory lesions of the pharyngotonsillar zone against the background of acute respiratory viral infections in the first quarter of 2024. The results of bacteriological studies of smears taken from the surface of the palatine tonsils and the posterior wall of the pharynx for anaerobic and facultative anaerobic microorganisms with determination of sensitivity to antibiotics were analyzed.

Results. In the vast majority of patients, the condition was assessed as moderate. Among the lesions of the pharyngotonsillar zone, the following were recorded: acute tonsillitis (J03), acute pharyngitis (J02), acute tonsillopharyngitis (J03/J02), lacunar tonsillitis (J02), acute tonsillitis and paratonsillitis (J03), acute tonsillitis and paratonsillar abscess (J36). In 95.0% of cases, Streptococcus viridans was found in cultures, in 67.8% — Streptococcus Viridans in association with other microorganisms, of which non-pathogenic Neisseria, Rothia mucilaginosa, and Candida albicans were most often found. The percentage of seeding of Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and other pyogenic microorganisms turned out to be insignificant.

Conclusion. The results obtained do not confirm the data of most researchers pointing to staphylococcus and beta-hemolytic streptococcus of group A (Streptococcus pyogenes) as the main cause of purulent-inflammatory lesions of the pharyngotonsillar zone. The dominant role is played by other microorganisms and their associations, some of which are representatives of the normal microflora of the oral cavity.

Contacts: Davtyan Nikolay Robertovich, Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41, E-mail: davtyannickolay@mail.ru.

Information about authors:

Davtyan N. R. — dental surgeon, Russian Federation, St. Petersburg, davtyannickolay@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5272-3470>.

Klur M. V.— MD, PhD, associate professor of the Department of Infectious Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, infectious disease doctor, Russian Federation, St. Petersburg, Margarita.Klur@szgmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6222-2452>.

Aslanov B. I. — MD, PhD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, batyra@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>; SPIN: 3787-6898.

Gordeeva S. A. — assistant at the Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, head of the centralized bacteriological laboratory of the Clinical Infectious Diseases Hospital named after. S.P. Botkin", St. Petersburg, Russia, svetagor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0370-9624; SPIN code: 3832-9109.

Pogromskaya M. N. — MD, PhD, associate Professor of the Department of Infectious Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, medical expert at the Clinical Infectious Diseases Hospital named after. S.P. Botkin", RF, St. Petersburg, margopogr@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8072-6589>

Goncharov A. E., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov, Russian Federation, St. Petersburg; phage1@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5206-6656; SPIN-code: 7909-5446.

Accepted 28.05.2024

Davtyan N.R., Klur M.V., Aslanov B.E., Gordeeva S.A., Pogromskaya M.N., Goncharov A.E. Modern etiological features of bacterial purulent-inflammatory lesions of the pharyngotonsillar zone in patients with acute respiratory viral infections // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 74–81 (in Russian).

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ ПО БОРЬБЕ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

М.В. Авдеева^{1,2}, К.О. Кириловская¹, А.А. Рукавичникова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Реферат

Введение. Устойчивость к противомикробным препаратам рассматривается ВОЗ как одна из наиболее важных угроз общественному здоровью в двадцать первом веке.

Цель исследования. Провести контент-анализ современных литературных источников и нормативных правовых документов по проблеме устойчивости к антимикробным препаратам и разработать предложения по ее снижению.

Материалы и методы. Выполнен контент-анализ современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме антибиотикорезистентности. Всего проанализировано 27 литературных источников и 5 нормативных правовых документов, регламентирующих организацию мероприятий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам среди населения.

Результаты. Основными причинами формирования у населения устойчивости к антимикробным препаратам являются: дефицит ресурсов производства новых антибиотиков, неэффективность созданных антибиотиков, низкий уровень осведомленности граждан о важности приверженности лечению, нерациональное применение противомикробных препаратов в здравоохранении, сельском хозяйстве, в том числе животноводстве, растениеводстве, при разведении аквакультуры, а также в пищевой промышленности; недостаточная доступность средств диагностики устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам в практическом здравоохранении; нарушение качественного и количественного состава нормальной микробиоты человека или животных; загрязнение окружающей среды и возникновение новых биологических угроз, связанных с использованием генно-инженерных микроорганизмов и вредных организмов растений; отсутствие механизмов межведомственного взаимодействия по предупреждению распространения устойчивости к противомикробным препаратам и иных видов устойчивости, в том числе по осуществлению мониторинга распространения устойчивости к противомикробным препаратам и иных видов устойчивости.

Заключение. Ускоренный темп развития резистентности микроорганизмами не позволяет своевременно создавать новые антимикробные препараты и модифицировать старые формы. Для решения данной проблемы необходимо не только понимать природу развития антибиотикорезистентности, но и в полной мере доносить информацию до населения об рациональном использовании антибактериальных препаратов и освещать возможные последствия бесконтрольного применения лекарственных средств.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибиотик, микроорганизмы, резистентность к микроорганизмам, резистентность к противомикробным препаратам.

Введение

Устойчивость к противомикробным препаратам является одной из основополагающих угроз общественному здравоохранению в 21 веке, поскольку множественная лекарственная устойчивость подрывает основы медицины и в скором времени может стать более смертоносным явлением, чем рак [9]. В последние годы уровень антибиотикорезистентности активно возрастает [4, 10]. Согласно прогнозам международных экспертов, многие противомикробные препараты первой линии потеряют свою эффективность к 2025 году, что послужит толчком для вступления человечества в «постантибиотическую эру».

Несмотря на то, что фармацевтические компании предлагают широкий спектр противомикробных препаратов для терапии, почти ко всем из них развивается антибиотикорезистентность [27]. Рост устойчивости к противомикробным препаратам

приводит к сокращению возможностей лечения и связанному с этим увеличению заболеваемости и смертности, а увеличение резистентности среди бактериальных штаммов к антибиотикам ставит под угрозу результаты успешного лечения тяжелых пациентов [2]. Весомый вклад в развитие антибиотикорезистентности вносит население вследствие низкой осведомленности о важности приверженности лечению, а также отсутствия представлений о возможных осложнениях в случае нерационального применения антимикробных препаратов [16]. Вместе с тем знание молекулярных механизмов формирования устойчивости микроорганизмов позволяет разрабатывать новые стратегические направления их преодоления. Поиск новых способов предотвращения и преодоления устойчивости к антибиотикам является наиболее важной задачей современной медицинской науки [8].

Цель исследования

Провести контент-анализ современных литературных источников и нормативных правовых документов по проблеме устойчивости к антимикробным препаратам и разработать предложения по ее снижению.

Материалы и методы исследования

Выполнен контент-анализ современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме антибиотикорезистентности. Поиск осуществлялся в международных и российских поисковых системах (Medscape, академия Google и PubMed, eLibrary). Ключевыми словами для поиска являлись: «антибиотикорезистентность», «антибиотик», «устойчивость к микроорганизмам». Критериями включения являлись год издания статьи и тема, подходящая по проблематике исследования. По поисковому запросу в базах данных было обнаружено более 60 источников. Для контент-анализа отобрано 27 научных статей (9 зарубежных и 18 отечественных) и 5 нормативных правовых документов, регламентирующих организацию медицинских мероприятий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам.

Результаты и обсуждение

Эксперты ВОЗ полагают, что устойчивость к противомикробным препаратам входит в число 10 главных угроз глобальному здоровью [27]. Ежегодно около 1,27 миллиона смертей во всем мире напрямую связаны с устойчивостью к противомикробным препаратам. Ожидается, что к 20250 году ежегодный уровень смертности от устойчивости к противомикробным препаратам достигнет 10 миллионов случаев. При этом до 9 миллионов смертей произойдет в странах с низким и средним уровнем дохода, если не будут приняты немедленные и эффективные меры. Более того, по оценкам Всемирного банка, к 2050 году устойчивость к противомикробным препаратам может привести к тому, что еще 28 миллионов человек будут жить в крайней нищете. Помимо этого, устойчивость к противомикробным препаратам может способствовать падению мирового животноводства на 7,5%, мирового экспорта на 3,8% и росту дополнительных расходов на здравоохранение на 1 триллион долларов в год [18].

К микроорганизмам, играющим первостепенную роль в развитии инфекций при оказании медицинской помощи и приводящих к смерти, прежде всего, относятся *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. и представители рода *Mycobacterium*. По статистике устойчивость к пенициллину этих микроорганизмов варьирует от 0 до 51%, к ципрофлоксацину — от 8% до 65% [4]. В 2020 году в одном из исследований была изучена этиологическая структура бактериемии, а также ее устойчивость к антимикробным препаратам в отделении гнойной хирургии. В результате бактериологического исследования 994 гемокультур было выделено 181 изолятов: 47,5% представлены грамположительной микрофлорой, 52,5% — грамотрицательной. Из грамположительной микрофлоры высеялся *S. aureus* (56%), коагулазоотрицательные стафилококки (12%), *Streptococcus* группы *Viridans* (12%), *Enterococcus* spp. (8%), *Streptococcus* гр.

A. pyogenes (6%) и др. При этом 41% составили метициллинорезистентные золотистые стафилококки. Грамотрицательную микрофлору представили *Klebsiella pneumoniae* — 53%, *Acinetobacter baumannii* — 20%, *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis* — по 13%. К цефалоспорином 3–4 поколения были устойчивы 100% изолятов *Klebsiella* spp., к фторхинолонам — 86%, цефоперазон-сульбактаму — 76%, амикацину — 74%, имипенему — 72%, меропенему — 70%. Выделенные штаммы *A. baumannii* были резистентны к карбапенемам в 75% случаев, к фторхинолонам — 100%, амикацину — 70%, к цефоперазон-сульбактаму — 50% [9].

На сегодняшний день остается ряд нерешенных проблем, препятствующих борьбе с распространением устойчивости к противомикробным препаратам. Так, например, еще в 2001 году согласно исследованиям ВОЗ было замечено, что устойчивость к противомикробным препаратам возникает уже на этапе клинических исследований нового препарата, то есть до его сертификации [8, 12, 26]. Данный паттерн устойчивости микроорганизмов возникает на фоне появления помп множественной лекарственной устойчивости — специализированных компартов бактерийальной клетки, обеспечивающих выведение токсических продуктов метаболизма и экзогенных соединений, в том числе антибиотиков, участвующих в межклеточной коммуникации, образовании биопленок. Насосы множественной лекарственной устойчивости являются основой неспецифической защиты бактерий, в то время как изменение мишени лекарственного средства, инактивация лекарственного средства, секвестрация мишени являются второй, специфической линией защиты. Неспецифическая бактериальная защита, создаваемая насосами множественной лекарственной устойчивости, является барьером, предотвращающим попадание антибактериальных веществ в клетку, что является основным фактором стабильности бактерий. Благодаря пониманию механизмов функционирования насосов множественной лекарственной устойчивости и оценке их вклада в общую резистентность к антибиотикам, можно либо отсрочить постантибиотическую эру, либо предотвратить ее в ближайшем будущем [8, 25].

Самолечение является еще одной причиной развития антибиотикорезистентности [14]. Проблемы с доступностью получения медицинских услуг стимулируют граждан к более активному употреблению лекарственных препаратов для поддержания здоровья без назначения врача. Особое беспокойство вызывают факты использования в процессе лечения антибиотиков без назначения врача¹ [12]. Международное исследование «Stada Health Report» показало, что две трети населения не имеют представления о том, что из себя представляют противомикробные препараты и в борьбе с какими возбудителями они

¹Кулмагамбетов И.Р. Эффективность программ борьбы с антибиотикорезистентностью / И.Р. Кулмагамбетов, С.С. Сарсенбаева, Ф.Н. Нурманбетова // Фундаментальные исследования. — 2014. — №10. — С. 1742–1747. [Kulmagambetov I.R. Effectiveness of programs to combat antibiotic resistance / I.R. Kulmagambetov, S.S. Sarsenbayeva, F.N. Nurmanbetova // Fundamentalnyye issledovaniya = Fundamental research, 2014, no.10, pp.1742–1747. (In Russian)]

активны, не говоря уже о прогрессировании такого страшного явления как лекарственная устойчивость [17]. В России подобного рода исследование было проведено в 2019 году, однако направлено оно было не на выявление осведомленности населения о проблемах антибиотикорезистентности, а на анализ отношения врачей к данной проблеме (n=439). При этом 80% опрошенных российских врачей считают, что основной причиной развития устойчивости к противомикробным препаратам является нерациональное назначение противомикробных средств, то есть ошибки со стороны лечащего врача, а 70% респондентов связывают развитие антибиотикорезистентности с высокой доступностью в аптечной сети [13]. Особый интерес вызывают результаты опроса о проблеме антибиотикорезистентности среди студентов медицинского университета. Большинство старшекурсников, указавших использование антибиотиков в течении последних 5 лет, применяли антибиотики по назначению врача (58,8%), треть студентов (37,8%) принимали решение об антибактериальной терапии самостоятельно, пользуясь литературой и справочниками, менее 4% респондентов – по совету родителей либо одноклассников. Только 16,7% студентов отметили, что обращались к врачу непосредственно с просьбой о назначении антибактериальной терапии, и лишь 10,3% старшекурсников обращались к сотрудникам аптек за консультацией по лечению антибиотиками. В 72,2% случаев микробиологическое исследование и определение чувствительности к антибиотикам не проводились. Характерно, что среди учащихся выпускного 6 курса университета значительно больше одобряющих отпуск антибиотиков по рецепту в сравнении со студентами 5 курса (соответственно: 83,0 и 69,6%; $p=0,01$) [11, 16].

Проводились зарубежные исследования среди фармацевтов о необходимости введения мер по ограничению доступа населения к противомикробным препаратам. Исследования показали, что от 65,7% до 86,8% фармацевтов отпускают антибиотики для перорального и местного применения без рецепта. Помимо этого, исследования продемонстрировали недостаточную осведомленность фармакологов о причинах развития устойчивости к противомикробным препаратам [17]. В Тайване в одной из больниц была внедрена специальная компьютеризированная система одобрения использования антимикробных препаратов. Врач, который собирался выписать рецепт, должен представить доказательства, необходимые для назначения антибиотика (данные истории болезни, лабораторные исследования, результаты посева на чувствительность). Каждый случай проверялся врачами-инфекционистами. Благодаря данной технологии затраты на антимикробную терапию в течение 7,5 года снизились на 69,2%. Было обнаружено снижение внутрибольничной смертности, связанной с инфицированием, а также снижение процента заболеваемости внутрибольничной пневмонией. В канадских учреждениях медицинского обслуживания было организовано одногодичное исследование, которое заключалось в рассылке материал по назначению антибиотиков при различных инфекциях. Врачи в экспериментальной группе получили рассылку дважды с интер-

валом в 4 месяца в то время как врачи в контрольной группе ее не получали. Количество антибиотиков, назначенных врачами в экспериментальной группе, снизилось на 20,5%, а в контрольной лишь на 5,1% [5].

Примерами хорошо функционирующих систем эпиднадзора могут быть шведская программа «STRAMA» и японская программа «JANIS». 30-летний опыт Швеции показывает, что для появления положительных изменений в борьбе с необоснованным назначением антибактериальных препаратов необходимо напрямую сотрудничать с лечащими врачами, их выписывающими. Поэтому первоочередной задачей программа «STRAMA» ставит контроль назначений антибиотиков в центрах первичной медико-санитарной помощи. Статистика рецептов (без указания диагнозов) и продаж антибиотиков из всех аптек Швеции ежемесячно фиксируется. С 1992 по 2016 гг. количество рецептов на антибиотики в расчете на 1 тыс. жителей в год сократилось на 43%, а среди детей в возрасте 0–4 года на 73% [23]. Японская программа «JANIS» собирает данные на основе образцов больничных диагностических микробиологических лабораторий и создает антибиотикограммы для 20 видов бактерий. Устойчивость к антимикробным препаратам отслеживается для 7 инфекционных заболеваний. Из них 3, вызванные метициллинрезистентным золотистым стафилококком, *S. aureus* с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивый к пенициллину *Streptococcaceae* spp. Это болезни «дозорного» эпиднадзора, о которых больницы сообщают на ежемесячной основе. «JANIS» публикует агрегированные данные как на национальном уровне, так и на уровне префектур на своем веб-сайте. По состоянию на 2021 г. почти 1/4 всех больниц Японии (более 2000) участвовали в программе «JANIS». С 2010 года в больницах Японии была внедрена программа «компенсации за медицинские услуги в связи с практикой инфекционного контроля». Больницы, отвечавшие требованиям инфекционного контроля, имели право на получение выплат от государства в размере 1000 иен (9–10 дол. США) за каждого пациента за 1 прием. Это был значимый экономический стимул для найма на полную ставку специалиста по инфекционному контролю. Эта компенсация увеличена в 2012 г. до 4000 иен [5].

При поддержке компании Pfizer (США) была разработана программа «ATLAS», она представляет собой многокомпонентный ресурс, включающий базу данных, которая объединяет информацию из трех источников: данные программы надзора TEST (Tigecycline Evaluation Surveillance Trial), AWARE (Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation) и INFORM (International Network for Optimal Resistance Monitoring) [6, 19].

С 2016 года в России функционирует онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам «AMRmap» [4, 6]. «AMRmap» содержит набор инструментов для визуализации данных о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и распространённости основных генетических детерминант устойчивости к антибиотикам [3, 6]. База данных «AMRmap» регулярно пополняется и обновляется в рамках про-

спективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [6].

ВОЗ утвердила «Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам», который содержал стратегические задачи, направленные на: 1) повышение информированности населения и понимание проблемы устойчивости к противомикробным препаратам; 2) усиление эпиднадзора и поддержку научных исследований в этой области; 3) сокращение числа случаев заражения инфекциями (прежде всего за счет расширения иммунизационных программ); 4) оптимизацию использования антимикробных препаратов, в том числе антибиотиков; 5) обеспечение устойчивых инвестиций на цели противодействия резистентности микробов [1, 18]. Помимо этого, ВОЗ запустила «Глобальную систему по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам» (GLASS), которая базируется на стандартизированном подходе к сбору, анализу и обмену данными, касающимися устойчивости к противомикробным препаратам, в глобальном масштабе. Эти данные используются для принятия решений на местном, национальном и региональном уровнях [24, 26]. Несмотря на растущее бремя устойчивости к противомикробным препаратам, глобальные ответные меры недостаточно соответствуют масштабу и охвату проблемы, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода.

Так, например, исследования эффективности национальных программ по сдерживанию антибиотикорезистентности в Уганде показали, что рост устойчивости к противомикробным препаратам сохраняется в связи с несоблюдением рекомендаций по лечению, а также развитию несанкционированных рынков продажи антимикробных препаратов. Таким образом, несмотря на то, что многие страны приняли национальные планы действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, их реализация отстает из-за нехватки ресурсов, неэффективности межсекторальных координационных механизмов и, что немаловажно, недооцененного отсутствия технического потенциала для адаптации научно обоснованных мер по смягчению последствий устойчивости к противомикробным препаратам к местным условиям. В реализации национальных программ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам остаются серьезные проблемы, поскольку лишь немногие страны создали функциональные механизмы многосекторальной координации и еще меньше стран финансируют свои программы [22].

Вместе с тем мероприятия по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам должны быть адаптированы к конкретным условиям, экономически эффективны и устойчивы [20, 21]. По определению ВОЗ, основная цель национальных планов действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам должна заключаться в: 1) улучшении понимания и осведомленности об устойчивости к противомикробным препаратам; 2) укреплении доказательной базы посредством надзора и исследований; 3) снижении заболеваемости инфекциями посредством водоснабжения, санитарии и гигиены, а также

в профилактике и контроле инфекций; 4) оптимизации использования противомикробных препаратов в здравоохранении и ветеринарии; 5) увеличении инвестиций в диагностику, новые лекарства, вакцинацию и другие вмешательства [4, 18]. С другой стороны противодействовать дальнейшему распространению устойчивости к противомикробным препаратам можно путем повышения уровня подготовки медицинских работников по вопросам применения антимикробных препаратов и снижения уровня резистентности; мониторинга эффективности лечения с использованием антимикробных препаратов; повышения комплаентности пациентов; повышения информированности среди граждан о наличии проблемы антибиотикорезистентности; исследовательской деятельности по изучению механизмов резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам; создания новых и модификации уже существующих форм лекарственных препаратов для преодоления устойчивости; разработки альтернативных методов профилактики и лечения заболеваний, вызванных штаммами устойчивых микроорганизмов; совершенствования системы мониторинга за оборотом антимикробных препаратов; рецептурного отпуска антимикробных препаратов [8, 11].

В России фундаментом для создания национальных стратегий и государственных программ по борьбе с множественной лекарственной устойчивостью являются такие документы, как решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.12.2015 №178 «О Правилах определения категорий лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту»², Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 №2045-р «О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года»³ и другие нормативно-правовые акты^{4, 5, 6} (таблица 1).

²Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.12.2015 №178 «О Правилах определения категорий лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту». URL: <https://docs.cntd.ru/document/420328282> (Дата обращения 30.04.2024)

³Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 №2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». URL: <https://docs.cntd.ru/document/436775118> (Дата обращения 30.04.2024)

⁴Постановление Правительства РФ от 24.03.2023 №468 «О внесении изменений в постановление Правительства РФ от 14.12.2018 г. №1556 и признании утратившими силу отдельных положений некоторых актов Правительства РФ». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1301088307> (Дата обращения 30.04.2024)

⁵Приказ Минздрава России от 24.11.2021 №1093н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями...». URL: <https://docs.cntd.ru/document/727251237> (Дата обращения 30.04.2024)

⁶Приказ Минздрава России от 24.11.2021 №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов». URL: <https://docs.cntd.ru/document/727251258> (Дата обращения 30.04.2024)

Таблица 1. Обзор основных нормативно-правовых документов, нацеленных на снижение антибиотикорезистентности в Российской Федерации

Table 1. Overview of the main legal documents aimed at stimulating the birth rate and caring for families with children in the Russian Federation

Год издания / the year of publishing	Название документа / document's name	Основные положения / Basic provisions
2015	Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.12.2015 №178 «О Правилах определения категорий лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту»	Лекарственные препараты подлежат отнесению к категории рецептурных препаратов в случае, если они: а) даже при правильном применении, но без медицинского наблюдения, могут нанести прямой или косвенный вред здоровью человека; б) часто применяются неправильно и, как следствие, могут нанести прямой или косвенный вред здоровью человека;
2017	Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года»	Первый этап реализации Стратегии: повышение уровня знаний населения о рациональном применении антибактериальных препаратов, а также предупреждении о возможных рисках в случае самолечения; ограниченный доступ больных к антибактериальным средствам в аптеках и невозможность покупки препаратов без рецепта врача; призыв людей к здоровому образу жизни; пропаганда иммунопрофилактики; улучшение диагностики резистентности к антимикробным препаратам; установление показателей, характеризующих распространенность антибиотикорезистентности. Второй этап реализации Стратегии: снижение количества случаев инфекционных заболеваний, возбудителями которых являются микроорганизмы с устойчивостью к антибиотикам.
2021	Приказ Минздрава России от 24.11.2021 №1093н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также Правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих наркотические средства и психотропные вещества в том числе Порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов»	при отпуске лекарственных препаратов по рецепту, оформленному на рецептурном бланке на бумажном носителе, фармацевтический работник проставляет отметку на рецепте об отпуске лекарственного препарата «Лекарственный препарат отпущен». рецепты, выписанные с нарушением правил, регистрируются в журнале, в котором указываются выявленные нарушения в оформлении рецепта, фамилия, имя, отчество (при наличии) медицинского работника, выписавшего рецепт, наименование медицинской организации, принятые меры, отмечаются штампом «Рецепт недействителен» и возвращаются лицу, представившему рецепт. о фактах нарушения правил оформления рецептов субъект розничной торговли информирует руководителя соответствующей медицинской организации.
	Приказ Минздрава России от 24.11.2021 №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»	антибиотики отпускаются по рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы №107-1/у; рецепты, оформленные на рецептурном бланке формы №107-1/у, действительны в течение 60 дней со дня оформления; при назначении готовых лекарственных препаратов пациентам с заболеваниями, требующими длительного курсового лечения, с оформлением на рецептурном бланке формы №107-1/у рецепта устанавливается срок действия рецепта в пределах до одного года; в случае установления срока действия рецепта в пределах до одного года в рецепте производится надпись: «По специальному назначению», обозначается срок действия рецепта и периодичность отпуска лекарственных препаратов.
2023	Постановление Правительства РФ от 24.03.2023 № 468 «О внесении изменений в постановление Правительства РФ от 14.12.2018 №1556 и признании утратившими силу отдельных положений некоторых актов Правительства РФ»	Постановление утверждает положение о системе мониторинга движения лекарственных препаратов — подсистема базы «Честный знак»; Постановление определяет порядок нанесения марки, ее структуру и формат, а также все о системе мониторинга движения лекарственных препаратов.

Заключение

Для успешной борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам необходимо рациональное и контрольное применение противомикробных препаратов, химических и биологических средств в здравоохранении, сельском хозяйстве, в том числе животноводстве, растениеводстве, при разведении аквакультуры, а также в пищевой промышленности; достаточная доступность средств диагностики устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам в практическом здравоохранении; улучшение качественного и количественного состава нормальной микробиоты человека или животных; борьба с загрязнением окружающей среды и возникновением новых биологических угроз, связанных с использованием генно-инженерных микроорганизмов и вредных организмов растений; наличие механизмов межведомственного взаимодействия по предупреждению распространения устойчивости к противомикробным препаратам и иных видов устойчивости, осуществление мониторинга распространения устойчивости к противомикробным препаратам.

Следует усилить информирование населения об опасности самолечения, употребления антибиотиков и других лекарственных и нелекарственных средств без назначения врача. Важно создавать условия для получения населением доступной квалифицированной медицинской помощи.

Необходимы дополнительные нормативно-правовые акты, ограничивающие бесконтрольное использование антимикробных препаратов и обеспечивающие профилактику антибиотикорезистентности.

Снижению резистентности может способствовать повышение уровня знаний врачей, их регулярное повышение квалификации, а также постоянная разработка и пересмотр клинических рекомендаций по применению антимикробных препаратов. В структуру лечебных учреждений должны входить клинические микробиологические лаборатории с грамотными специалистами, определяющие резистентность возбудителей и предоставляющие необходимые сведения лечащим врачам.

Список литературы/References

1. *AMRmap* — система мониторинга антибиотикорезистентности в России / А.Ю. Кузьменков, А.Г. Виноградова, И.В. Трушин, М.В. Эйдельштейн, А.А. Авраменко, А.В. Дехнич, Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2021. — Т.23, №2. — С. 198–204. [AMRmap — an antibiotic resistance monitoring system in Russia / A.Yu. Kuzmenkov, A.G. Vinogradova, I.V. Trushin, M.V. Eidelstein, A.A. Avramenko, A.V. Dehnich, R.S. Kozlov // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy, 2021, vol. 23, no. 2, pp. 198–204. (In Russian)]

2. *Баймуратова Г.А.* Механизмы развития резистентности бактерий к антибиотикам и современные подходы к контролю антибиотикорезистентности (литературный обзор) / Г.А. Баймуратова // Science and innovation. — 2023. — Т. 2, №8. — С. 950–958. [Baimuratova G.A. Mechanisms of development of biotechnologies with antibiotics and their replacement approaches to combating antibiotic resistance (literary review) / G.A. Baimuratova // Science and Innovation, 2023, vol. 2, no. 8, pp. 950–958. (In Russian)]

3. *Виноградова А.Г.* Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae* / А.Г. Виноградова, А.Ю. Кузьменков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2019. — Т.21, №2. — С. 181–186. [Vinogradova A.G. Practical application of AMRmap: elements of the «from general to particular» approach on the example of *Klebsiella pneumoniae* / A.G. Vinogradova, A.Yu. Kuzmenkov // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy, 2019, vol. 21, no.2, pp. 181–186. (In Russian)]

4. *Воробьева Л.Л.* Пути решения антибиотикорезистентности в современной медицине / Л.Л. Воробьева // Цифровая наука. — 2021. — №2. — С.4–16. [Vorobyova L.L. Ways to solve antibiotic resistance in modern medicine / L.L. Vorobyova // Tsifrovaya nauka = Digital Science, 2021, no.2, pp. 4–16. (In Russian)]

5. *Кисиль О.В.* Устойчивость к антибиотикам — что можно сделать? / О.В. Кисиль, Н.И. Габриэлян, В.В. Малеев // Терапевтический архив. — 2023. — Т.95, №1. — С. 90–95. [Kisil O.V. Antibiotic resistance — what can be done? / O.V. Kisil, N.I. Gabrielyan, V.V. Maleev // Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive, 2023, vol. 95, no.1, pp. 90–95. (In Russian)]

6. *Кузьменков А.Ю.* Мониторинг антибиотикорезистентности: обзор информационных ресурсов / А.Ю. Кузьменков, А.Г. Виноградова // Бюллетень сибирской медицины. — 2020. — Т.19, №2. — С. 163–170. [Kuzmenkov A.Yu. Monitoring of antibiotic resistance: an overview of information resources / A.Yu. Kuzmenkov, A.G. Vinogradova // Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian medicine, 2020, vol.19, no.2, pp. 163–170. (In Russian)]

7. *Майстренко М.А.* проблемы антибиотикорезистентности / М.А. Майстренко, Е.Н. Якушева, Д.С. Титов // Антибиотики и Химиотерапия. — 2023. — Т.68, №5–6. — С.39–48. [Maistrenko M.A. Analysis of the problem of antibiotic resistance / M.A. Maistrenko, E.N. Yakusheva, D.S. Titov // Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy, 2023, vol.68, no.5–6, pp.39–48. (In Russian)]

8. *Назаров П.А.* Помпы множественной лекарственной устойчивости как краеугольный камень резистентности бактерий / П.А. Назаров, А.М. Кузнецова, М.В. Каракозова // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. — 2022. — Т.77, № 4. — С. 215–223. [Nazarov P.A. Pumps of multidrug resistance as a cornerstone of bacterial resistance / P.A. Nazarov, A.M. Kuznetsova, M.V. Karakozova // Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya = Bulletin of the Moscow University. Series 16. Biology, 2022, vol. 77, no.4, pp.215–223. (In Russian)]

9. *О проблемах борьбы с антибиотикорезистентностью (обзор литературы)* / А.М. Морозов, С.В. Жуков, Ю.И. Ковальчук, Е.Н. Ноженко, Ю.Е. Минакова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2022. — Т.16, №2. — С.98–105. [On the problems of combating antibiotic resistance (literature review) / A.M. Morozov, S.V. Zhukov, Yu.I. Kovalchuk, E.N. Nozhenko, Yu.E. Minakova // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye = Bulletin of new medical technologies. Electronic edition, 2022, vol.16, no.2, pp. 98–105. (In Russian)]

10. *Покида А.Н.* Практика самолечения российского населения в современных условиях / А.Н. Покида, Н.В. Зыбуновская // Здоровье населения и среда обитания. — 2023. — Т.31, №2. — С.15–26. [Pokida A.N. The practice of self-treatment of the Russian population in modern conditions / A.N. Pokida, N.V. Zygunovskaya // Zdorovye naseleniya i sreda obitaniya = Public health and habitat, 2023, vol.31, no.2, pp.15–26. (In Russian)]

11. *Применение* антибактериальных препаратов и осведомленность о проблеме антибиотикорезистентности среди студентов медицинского университета / М.М. Федотова, В.Н. Мальчук, В.А. Чурилин, А.А. Запелова, Д.О. Яковлева, Д.Д. Олениус, А.М. Каменщикова, С.В. Федосенко, О.С. Федорова // Антибиотики и химиотерапия. — 2022. — Т.67, №1–2. — С. 45–52. [*The use of antibacterial drugs and awareness of the problem of antibiotic resistance among medical university students / M.M. Fedotova, V.N. Malchuk, V.A. Churilin, A.A. Zapevalova, D.O. Yakovleva, D.D. Olenius, A.M. Kamenshchikova, S.V. Fedosenko, O.S. Fedorova // Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy, 2022, vol.67, no.1–2, pp.45–52. (In Russian)*]

12. *Проблемы* антибиотикотерапии / Ш.Х. Палютин, И.Е. Зильбер, Н.О. Поздняков, О.А. Синицина, С.А. Спешилова, А.М. Сироткина // Научный междисциплинарный журнал Ярославского государственного медицинского университета и Российской национальной исследовательской медицинской школы им. Н.И. Пирогова. — 2023. — №1. — С. 25–30. [*Problems of antibiotic therapy / Sh.Kh. Palyutin, I.E. Zilber, N.O. Pozdnyakov, O.A. Sinitsina, S.A. Speshilova, A.M. Sirotkina // Nauchnyu mezhdistsiplinarnyy zhurnal Yaroslavskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta i Rossiyskogo natsionalnogo issledovatel'skogo meditsinskogo universiteta im. N.I. Pirogova = Scientific Interdisciplinary Journal of the Yaroslavl State Medical University and the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 2023, no.1, pp. 25–30. (In Russian)*]

13. *Результаты* опроса медиков об отношении к проблеме антибиотикорезистентности и возможным путям ее решения / О.Г. Ни, И.Н. Очаковская, Н.Е. Шабанова, М.М. Соболев, С.В. Яковлев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2019. — Т.21, №S1. — С. 47–47. [*Results of a survey of physicians on the attitude to the problem of antibiotic resistance and possible ways to solve it / O.G. Ni, I.N. Ochakovskaya, N.E. Shabanova, M.M. Sobol, S.V. Yakovlev // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy, 2019, vol.21, no.S1, pp. 47–47. (In Russian)*]

14. *Решетько* О.В. Фармакоэпидемиологическое исследование взаимодействия пациента и фармацевтического работника при отпуске антибиотиков в аптеке / О.В. Решетько, Ю.Н. Якимова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2017. — Т.19, №3. — С. 255–259. [*Reshetko O.V. Pharmacoepidemiological study of the interaction of a patient and a pharmaceutical worker during the release of antibiotics in a pharmacy / O.V. Reshetko, Yu.N. Yakimova // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy, 2017, vol. 19, no.3, pp. 255–259. (In Russian)*]

15. *Трифонов* В.А. Осведомленность населения о негативном влиянии антибиотиков на организм человека / В.А. Трифонов, А.И. Керимова // Научно-практический электронный журнал Аллея Науки. — 2023. — Т.1, №4. — С. 802–807. [*Trifonov V.A. Public awareness of the negative effects of antibiotics on the human body / V.A. Trifonov, A.I. Kerimova // Nauchno-prakticheskiy elektronnyy zhurnal Alleya Nauki = Scientific and practical electronic journal Alley of Science, 2023, vol.1, no.4, pp. 802–807. (In Russian)*]

Сведения об авторах:

Авдеева Марина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования; профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4334-5434>, SPIN-код: 6673-7195.

16. *Федорова К.И.* Перспективы профилактики резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам / К.И. Федорова, А.А. Штырхунунова // Материалы Всероссийской научной конференции «Молодая фармация – потенциал будущего». — Санкт-Петербург, 2023. — С. 913–918. [*Fedorova K.I. Prospects for the prevention of resistance of microorganisms to antimicrobial drugs / K.I. Fedorova, A.A. Shtyrkhunova // Materialy Vserossiyskoy nauchnoy konferencii «Molodaya farmatsiya – potencial budushchego» = Materials of the All-Russian Scientific Conference «Young Pharmacy – Potential of the Future». — St. Petersburg, 2023, pp. 913–918. (In Russian)*]

17. *Antimicrobial* resistance awareness, antibiotics prescription errors and dispensing patterns by community pharmacists in Saudi Arabia / A.M. Alajmi, A.A. Alamoudi, A.A. Halwani, T.A. Almangour, N.H. Almozain et al. // Journal of Infection and Public Health. — 2023. — Vol.16, №1. — P. 34–41.

18. *An analysis* of existing national action plans for antimicrobial resistance – gaps and opportunities in strategies optimising antibiotic use in human populations / E. Charani, M. Mendelson, S. Pallett, R. Ahmad, M. Mpundu et al. // Health Policy. — 2023. — Vol.11, № 3. — P. 466–474.

19. *Diallo O.O., Baron S.A., Abat C.* Antibiotic resistance surveillance systems: a review / O.O. Diallo, S.A. Baron, C. Abat // J Glob Antimicrob Resist. — 2020. — Vol. 23. — P.430–438.

20. *Khurana M.P., Essack S., Zoubiane G.* Mitigating antimicrobial resistance (AMR) using implementation research: a development funder's approach / M.P. Khurana, S. Essack, G. Zoubiane // JAC Antimicrobial Resistance — 2023. — Vol. 5, № 2. — P.1–10.

21. *Kiggundu R., Lusaya E., Seni J.* Identifying and addressing challenges to antimicrobial use surveillance in the human health sector in low- and middle-income countries: experiences and lessons learned from Tanzania and Uganda / R. Kiggundu, E. Lusaya, J. Seni // Antimicrobial Resistance and Infection Control. — 2023. — Vol.12, №9. — P.2–8.

22. *Mason T., Trochez C., Thomas R.* Knowledge and awareness of the general public and perception of pharmacists about antibiotic resistance / T. Mason, C. Trochez, R. Thomas // BMC public health. — 2018. — Vol.18, №1. — P.1–10.

23. *Nahrgang S., Nolte E., Rechel V.* Устойчивость к противомикробным препаратам / S. Nahrgang, E. Nolte, V. Rechel // The role of public health organizations in addressing public health problems in Europe. — 2021. — P.70–92.

24. *Schnall J., Rajkhowa A., Ikuta K.* Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance: limitations and lessons from the GRAM project / J. Schnall, A. Rajkhowa, K. Ikuta // BMC medicine. — 2019. — Vol.17, №1. — P.1–3.

25. *Si Z., Pethe K., Chan-Park M. B.* Chemical basis of combination therapy to combat antibiotic resistance / Z. Si, K. Pethe, M.B. Chan-Park // JACS Au. — 2023. — Vol.3, №2. — P.276–292.

26. *World Health Organization.* Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [Электронный ресурс] // URL: https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/ru (Дата обращения 30.04.2024).

Контакты: *Авдеева Марина Владимировна*, Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная, 41. E-mail: Lensk69@mail.ru, +7-911-728-73-21.

Кириловская Карина Олеговна — студентка 441 группы лечебного факультета, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0776-8326>.

Рукавичникова Анастасия Александровна — студентка 441 группы лечебного факультета, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7186-898X>.

Материал поступил в редакцию 06.05.2024

Авдеева М.В., Кириловская К.О., Рукавичникова А.А. Актуальные проблемы и направления совершенствования государственной политики по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам среди населения // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — № 2 (91). — С. 82–90.

CURRENT PROBLEMS AND DIRECTIONS FOR IMPROVING STATE POLICY TO COMBAT ANTIMICROBIAL RESISTANCE AMONG THE POPULATION (REVIEW)

M.V. Avdeeva^{1,2}, K.O. Kirilovskaya¹, A.A. Rukavichnikova¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 195067, Saint Petersburg, Piskarevsky prospect, 47

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia, 194100, Saint Petersburg, Litovskaya street, 2

Abstract

Introduction. Antimicrobial resistance is considered by WHO as one of the most critical threats to public health in the twenty-first century.

The aim of the study was to conduct a content analysis of modern literary sources and regulatory documents on the issue of antimicrobial resistance and develop recommendations for its reduction.

Materials and methods. A content analysis of modern domestic and foreign literature on the problem of antibiotic resistance was performed. A total of 27 literary sources and 5 regulatory documents regulating the organization of measures to combat antimicrobial resistance among the population were analyzed.

Results. The main reasons for the development of antimicrobial resistance among the population are: a lack of resources for producing new antibiotics, inefficacy of created antibiotics, low level of public awareness about the importance of adherence to treatment, irrational use of antimicrobial drugs in healthcare, agriculture, including livestock farming, crop production, and aquaculture, as well as in the food industry; insufficient availability of diagnostic tools for drug resistance of microorganisms in practical healthcare; violation of the qualitative and quantitative composition of the normal human and animal microbiota; environmental pollution and the emergence of new biological threats associated with the use of genetically engineered microorganisms and plant pests; lack of mechanisms for interdepartmental interaction to prevent the spread of antimicrobial resistance and other types of resistance, including monitoring the spread of antimicrobial resistance and other types of resistance.

Conclusion. The accelerated rate of development of microbial resistance does not allow timely creation of new antimicrobial drugs and modification of existing forms. To solve this issue, it is necessary not only to understand the nature of the development of antibiotic resistance, but also to fully convey information to the population about the rational use of antibacterial drugs and highlight the possible consequences of the uncontrolled use of drugs.

Key words: antibiotic resistance, antibiotic, microorganisms, resistance to microorganisms, antimicrobial resistance.

Contacts: Marina Avdeeva, Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. E-mail: Lensk69@mail.ru.

Information about authors:

Marina Avdeeva — MD, PhD, DSc. Professor of the Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education. Professor of the Department of Public Health, Economics and Health Management. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4334-5434>, SPIN-code: 6673-7195.

Kirilovskaya Karina Olegovna — student of group 441 of the Faculty of Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0776-8326>.

Rukavichnikova Anastasia Aleksandrovna — student of group 441 of the Faculty of Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7186-898X>.

Accepted 06.05.2024

Avdeeva M.V., Kirilovskaya K.O., Rukavichnikova A.A. Current problems and directions for improving state policy to combat antimicrobial resistance among the population (review) // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 82–90 (in Russian).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПЕРВОКУРСНИКОВ И СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

О.В. Лисовский, В.Л. Грицинская, Л.В. Колотилов, И.А. Лисица, М.А. Господарец, Т.Ю. Макарова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Реферат

Введение. Физическое и психическое благополучие студентов медицинских вузов оказывает существенное влияние на их успеваемость, позитивное формирование личности врача и определяет качество жизни в целом. Характер реакции обучающихся на стрессовые факторы образовательной среды, которые обусловлены повышенной учебной нагрузкой и значительным изменением условий и образа жизни, способствуют развитию тревожно-депрессивных состояний. Опубликованные данные по этой проблеме исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом существенно различаются по полученным результатам. Данное обстоятельство мотивирует на изучение психологического комфорта у студентов медицинского профиля и разработку профилактических мероприятий в условиях вуза.

Цель. Провести сравнительную оценку частоты и выраженности тревожно-депрессивных расстройств у студентов первого, четвертого и шестого курсов медицинского вуза.

Материалы и методы. Проведено анонимное анкетирование студентов I, IV и VI курсов Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В исследовании приняли участие 1587 обучающихся. Первую группу составили первокурсники — 570 человек, вторую — 758 обучающихся VI курса; в третью группу вошли выпускники (VI курс) — 259 человек. В соответствии с баллами шкалы HADS в каждой группе выделены подгруппы: 1-я — соответствие норме (0–7 баллов), 2-я — субклиническая тревога и депрессия (8–10 баллов) и 3-я — клинически выраженная тревога или депрессия (более 11 баллов).

Результаты. Средние показатели тревоги и депрессии среди студентов изучаемых курсов варьировали. Клинические проявления тревоги отмечаются у 28,2% студентов VI курса, что выше, чем у первокурсников (28,2% и 21,1%; $p=0,02$) и обучающихся IV курса (28,2% и 13,7%; $p=0,0000$). Средний балл при клинически выраженной тревожности у девушек выше, чем у юношей (13,43[11,06–15,79] и 12,61[11,05–14,17] соответственно; $p=0,008$). Также у выпускников университета выше частота клинических проявлений депрессии, чем у студентов I (13,1% и 7,2%; $p=0,006$) и IV (13,1% и 4,9%; $p=0,0000$) курсов. Средний балл при депрессии у девушек и юношей не имел статистически значимой разницы. Нами не выявлено убедительных данных о влиянии на уровень тревоги и депрессии хронических заболеваний и среднего профессионального образования у студентов.

Заключение. Результаты исследования показывают, что необходимо не только диагностировать изменения уровня тревоги и депрессии, но и формировать группы риска обучающихся, подверженным таковым, что позволит своевременно использовать ресурсы адаптации студентов и реализовывать профилактические программы.

Ключевые слова: Тревога; депрессия; качество жизни; психическое здоровье; студенты медицинского вуза; Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); аккредитация; медицинское образование.

Введение

Высшее медицинское образование достаточно специфично и вносит свои коррективы в жизнь молодых людей — будущих врачей. Широко распространено мнение, что учиться в медицинском вузе крайне непросто. Это связано с повышенной учебной нагрузкой, обусловленной необходимостью воспринимать и перерабатывать огромный объем новой информации, внедрением в учебный процесс обновленных образовательных программ и методик, современных технологий, дистанционных форм обучения, а также необходимостью частых перемещений в течение учебного дня на различные учебные и клинические базы [14]. Дополнительные условия поступления в ординатуру, определяющие необходимость накопления личных достижений и прохождения первичной аккредитации специалистов, негативно влияют на психическое здоровье студентов¹ [1, 9, 11].

¹Критические факторы качества жизни подростков / А.Н. Корденко, В.И. Ковылова, В.И. Попов, П.А. Тарасенко // Гигиена и санитария. — 2015. — Т. 94, № 9. — С. 20-21. [Critical factors in the quality of life of adolescents / A.N. Kordenko, V.I. Kovylova, V.I. Popov, P.A. Tarasenko // Gigena i sanitariya=Hygiene and sanitation. — 2015. — Т. 94, no 9. — pp. 20-21. (In Russian)]

В многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях показано, что студенты медицинских вузов чаще подвержены воздействию стресса, пристрастиям к вредным привычкам, развитию тревожно-депрессивных состояний и соматоформных заболеваний с увеличением темпов хронизации по ряду нозологических форм от первого к шестому курсу² [12, 20-22, 24]. Существование депрессивных состояний и суицидальных мыслей у студентов медицинских вузов подтверждено результатами систематического обзора и мета-анализа 183 зарубежных статей по данной проблеме [21, 24].

Выявлено, что общая распространенность депрессивных симптомов среди студентов-медиков выше, чем в популяции в целом, что подчеркивает

²Дорофеева Н.В. Динамика показателей психического состояния, физического здоровья и успеваемости студентов в процессе обучения / Н.В. Дорофеева // Сибирский педагогический журнал. — 2012. — № 9. — С. 119-123. [Dorofeeva N.V. Dynamics of indicators of mental state, physical health and academic performance of students in the process of learning / N.V. Dorofeeva // Sibirskij pedagogicheskij zhurnal= Siberian pedagogical journal. — 2012. — no 9. — pp. 119-123. (In Russian)]

необходимость использования своевременных и эффективных профилактических мер с обеспечением доступности студентам вузов квалифицированной медицинской помощи.

Отмечается, что компоненты качества и удовлетворенности жизнью, академическая успеваемость определяются рядом факторов, среди которых социальное взаимодействие и педагогические технологии оказывают существенное влияние на психику, а также тесно связаны с самооценкой состояния здоровья обучающихся [18].

Высшее медицинское образование в сравнении с таковым по другим специальностям продолжительнее и в большей степени интенсивное, что, естественно, в большей степени оказывает негативное влияние на психику студентов [4, 16]. В то же время в отдельных исследованиях отмечено, что к четвертому курсу у обучающихся снижается ситуативная тревожность и нарастает стрессоустойчивость [2, 10].

Также отмечается широкое распространение среди студентов медицинских специальностей в сравнении с учащимися других вузов вредных привычек, режима питания и сна [6, 15].

Цель

Провести сравнительную оценку частоты и выраженности тревожно-депрессивных расстройств у студентов первого, четвертого и шестого курсов медицинского вуза.

Материалы и методы

Проведено анкетирование студентов I, IV и VI курсов с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Все респонденты выразили свое добровольное согласие и отвечали на анкету анонимно, что позволило исключить необходимость проведения этической экспертизы. Исследование выполнено в рамках Научно-исследовательской работы кафедры общей медицинской практики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в течение 2022–2023 гг. (регистрационный номер 123062100028-9).

В исследовании приняли участие 1587 обучающихся. Первую группу составили первокурсники — 570 человек (427 девушек; средний возраст $17,8 \pm 0,6$ лет и 143 юноши; средний возраст $18,1 \pm 0,7$ лет), вторую — 758 обучающихся VI курса (597 девушек; средний возраст $20,9 \pm 0,6$ лет и 161 юноша; средний возраст $21,3 \pm 0,5$ лет); в третью группу вошли студенты VI курса — 259 человек (196 девушек; средний возраст $23,6 \pm 0,5$ лет и 63 юноши; средний возраст $24,1 \pm 0,8$ лет).

В соответствии с баллами шкалы HADS в каждой группе выделены три подгруппы, отражающие сте-

пень выраженности признака. Первая группа — соответствие норме (0–7 баллов), вторая группа — субклиническая тревога или депрессия (8–10 баллов) и третья группа — клинически выраженная тревога или депрессия (более 11 баллов).

Накопление и первичный анализ исходных данных осуществлялись в электронной базе Microsoft Office Excel. Статистическая обработка материала проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Выполнены парные сравнения средних баллов тревоги и депрессии в подгруппах студентов в зависимости от их половой принадлежности, наличия среднего медицинского образования и хронических заболеваний. В текстовой части и таблицах категориальные признаки представлены в виде процентной доли и 95% доверительных интервалов (95%ДИ). Количественные признаки представлены в виде средней арифметической суммы баллов и 95%ДИ. При сравнении межгрупповых результатов использовали критерий χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса); различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами выявлен повышенный средний уровень тревоги (6,50 [2,20–10,80] баллов) в общей когорте участников исследования. Самый низкий средний балл тревоги у обучающихся IV курса (5,68 [1,51–9,85]) и значительно превышал средние показатели у первокурсников (7,11 [2,88–11,33] баллов; $p < 0,001$) и студентов-выпускников (7,55 [3,11–11,99] баллов; $p < 0,001$). Также выявлено, что средний балл при клинических проявлениях тревоги у девушек выше, чем у юношей (13,43 [11,06–15,79] и 12,61 [11,05–14,17] соответственно; $p = 0,008$). У студентов I курса 41,8% респондентов имеют субклинические и клинические проявления тревоги, что, возможно, обусловлено адаптационными факторами к обучению в вузе. Умеренная стабилизация психических процессов происходит к IV курсу, где отмечено снижение доли студентов с клиническими и субклиническими уровнями тревоги до 30,9%, что совпадает с данными других авторов [7, 8, 19]. Однако отмечено значительное возрастание этих же показателей у шестикурсников (46,7%), что превышает таковые у студентов I и IV курсов и может быть связано не только с итоговыми экзаменами, но и началом профессиональной деятельности [3, 5, 13, 17, 23]; данные представлены в таблице 1. Особую озабоченность вызывает высокая распространенность у студентов выпускного курса клинических проявлений тревоги, которая превышает показатели не только у студентов IV курса (28,1% и 13,7%; $p = 0,0000$), но и у адаптирующихся к высшей школе первокурсников (28,1% и 21,1%; $p = 0,02$).

Таблица 1. Распределение студентов по курсам и степени выраженности тревоги

Table 1. Distribution of students by course and anxiety level

Курс / course	Подгруппы по степени выраженности тревоги (n, % [95%ДИ]) / Subgroups by anxiety level (n, % [95% CI])					
	Норма / normal level	Субклинические проявления / Subclinical level		Клинические проявления / Clinical level		
I	332	58,2 [56,1–60,3]	118	20,7 [19,1–22,3]	120	21,1 [19,4–22,8]
IV	523	69,1 [67,4–70,8]	131	17,2 [16,8–18,6]	104	13,7 [13,4–14,9]
VI	138	53,3 [50,2–56,4]	48	18,5 [16,1–20,9]	73	28,2 [25,4–30,9]
p	$P_{1-4} = 0,0000$; $\chi^2 = 16,4$ $P_{4-6} = 0,0000$; $\chi^2 = 20,9$		$p > 0,05$		$P_{1-4} = 0,0004$; $\chi^2 = 12,5$ $P_{1-6} = 0,02$; $\chi^2 = 5,1$ $P_{4-6} = 0,0000$; $\chi^2 = 28,1$	

Средний уровень депрессии составил 4,69 [1,28–8,10] баллов в общей когорте участников исследования. Самый низкий средний балл депрессии у обучающихся IV курса (4,27 [1,08–7,46]) и превышал средние показатели у первокурсников (4,78 [1,41–

8,15] баллов) и студентов-выпускников (5,73 [1,81–9,65] баллов; $p < 0,001$). Также средний балл депрессии у студентов VI курса был выше, чем у первокурсников ($p = 0,002$). Распространённость депрессивных состояний представлена в таблице 2.

Таблица 2. Распределение студентов по курсам и выраженности депрессии

Table 2. Distribution of students by course and depression level

Курс / course	Подгруппы по степени выраженности депрессии (n, %[95%ДИ]) / Subgroups by depression level (n, %[95%ДИ])					
	Норма / normal level		Субклинические проявления / Subclinical level		Клинические проявления / Clinical level	
I	463	81,2 [79,6–82,8]	66	11,6 [10,3–12,9]	41	7,2 [6,1–8,3]
IV	639	84,3 [82,9–85,5]	82	10,8 [9,7–11,9]	37	4,9 [4,1–5,7]
VI	176	68,0 [65,1–70,9]	49	18,9 [16,5–21,3]	34	13,1 [11,1–15,2]
	$P_{1-6} = 0,0000$; $\chi^2 = 17,8$ $P_{4-6} = 0,0000$; $\chi^2 = 32,4$		$P_{1-6} = 0,005$; $\chi^2 = 8,0$ $P_{4-6} = 0,0008$; $\chi^2 = 11,3$		$P_{1-6} = 0,006$; $\chi^2 = 7,6$ $P_{4-6} = 0,0000$; $\chi^2 = 20,2$	

Похожая тенденция депрессии с тревогой проявилась в том, что частота субклинических и клинических депрессивных проявлений у обучающихся I курса снижается к IV курсу (с 18,8% до 15,7%; $p = 0,07$). Суммарно практически $\frac{1}{3}$ выпускников имеют субклинические и клинические проявления депрессии, что статистически значимо выше, чем у студентов младших курсов ($p = 0,005$ ÷ $p = 0,0000$). Средний балл при клинических проявлениях депрессии у девушек и у юношей существенно не различался (соответственно: 12,42 [10,94–13,91] и 12,65 [11,13–14,17] баллов; $p > 0,05$). Полученными нами результаты отличаются от данных других авторов, которые отмечают преобладание депрессии у лиц женского пола [1, 3, 9, 22].

Мы провели сравнение средних баллов тревожности и депрессии у студентов в зависимости от состояния их здоровья. Выявлено, что у студентов с хроническими заболеваниями средний балл тревоги выше, чем у здоровых студентов (7,71 [3,31–12,11] и 5,97 [1,82–10,12] соответственно; $p = 0,0000$). У обучающихся с хронической патологией средний балл депрессии составил 5,62 [5,01–6,12], что выше, чем у здоровых студентов (4,29 [4,08–4,51]) ($p = 0,0000$). Нами не выявлено различий частоты и уровня тревожности и депрессии у студентов университета в зависимости от полученного ранее среднего специального образования.

Следует отметить, что проявления тревоги и депрессии в различные периоды обучения в системе высшего медицинского образования отмечены в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях. Депрессия рассматривается как значимая причина инвалидности среди лиц молодого возраста с высоким риском суицидного поведения [25]. Это также подтверждается результатами систематического обзора и мета-анализа 183 исследований с большим количеством участников ($n = 122356$) с проявлениями тревоги и депрессии у студентов медицинских вузов из 43-х стран. Были получены неутешительные результаты: общая распространенность депрессии или депрессивных симптомов среди студентов-медиков составила 27,2%, а общая распространенность суицидальных мыслей — 11,1%. Среди студентов-медиков, у которых

был выявлен депрессивный синдром, 15,7% обратились за психиатрической помощью. Общая распространенность депрессивных симптомов среди студентов медицинских вузов в этом исследовании была выше, чем в общей популяции, что подчеркивает необходимость эффективных профилактических мер и расширения доступа к специализированной помощи обучающихся [24].

Полученные нами результаты свидетельствуют о более благоприятной ситуации у студентов, принявших участие в исследовании по сравнению с опубликованными данными других авторов. Так частота клинических проявлений депрессии у студентов VI курса (13,1%) в 2 раза ниже в сравнении с результатами упомянутого выше мета-анализа [24].

В ряде исследований выявлено преобладание проявлений тревоги и депрессии у студентов первого курса и их снижение к окончанию обучения в вузе [1]. Мы получили противоположные результаты, свидетельствующие о высоком уровне тревожности и депрессии среди студентов VI курса. Аналогичные данные продемонстрировали авторы исследования, проведенного в 2020 году во всех 43 медицинских школах Испании [21].

Возможно, снижение или повышение тревожности и депрессии у выпускников медицинского вуза зависит от конкретной ситуации: условий обучения, проживания студентов, психологического климата и комфорта окружающей среды, а также проводимой работе по адаптации и подготовке к будущей самостоятельной работе.

Заключение

Надежные способы оценки распространенности тревоги, депрессии и суицидальных мыслей во время обучения в медицинском вузе важны для обоснования усилий по профилактике, лечению и выявлению причин эмоционального дистресса среди студентов. Учитывая полученные нами данные, следует не только диагностировать изменения уровня тревоги и депрессии, но и формировать группы риска обучающихся, подверженным таковым, что позволит своевременно использовать ресурсы адаптации студентов и реализовывать профилактические программы. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости своевременной ранней профилак-

тической работы со студентами уже с первого курса и усилению ее среди старшекурсников.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтах интересов в связи с публикацией данной статьи.

Список литературы / References

1. Герасимова О.Ю. Тревожные расстройства у студентов медицинского университета / О.Ю. Герасимова, Л.Н. Семченко // Психология. Психофизиология. — 2020 — Т. 13, № 4 — С. 30–38. [*Gerasimova O.Yu. Anxiety disorders in medical students / O.Yu. Gerasimova, L.N. Semchenko // Psihologiya. Psihofiziologiya= Psychology. Psychophysiology. — 2020 — T. 13, no 4 — pp. 30–38. (In Russian)*]

2. Гигиенические и психофизиологические особенности формирования здоровья студентов медицинского вуза / И.Б. Ушаков, Е.П. Мелихова, И.И. Либина, О.И. Губина // Гигиена и санитария. — 2018. — Т. 97, № 8. — С. 756–761. [*Hygienic and psychophysiological features of health formation of medical students / I.B. Ushakov, E.P. Melihova, I.I. Libina, O.I. Gubina // Gigiena i sanitariya=Hygiene and sanitation. — 2018. — T. 97, no. 8. — pp. 756–761. (In Russian)*]

3. Елшанский С.П. Когнитивная эффективность обучения / С.П. Елшанский // Когнитивная психология в образовании: Сборник научных статей. Под редакцией С.П. Елшанского. Москва: ООО "Издательство "Спутник+". — 2020. — С. 4–21. [*Elshanskij S.P. Cognitive learning effectiveness / S.P. Elshanskij // Kognitivnaya psihologiya v obrazovanii: Sbornik nauchnyh statej. Pod redakciej S.P. Elshanskogo. Moskva: ООО «Izdatel'stvo «Sputnik+» = Collection of scientific articles. Edited by S.P. Elshansky. Moscow: LLC «Publisher «Sputnik+». — 2020. — pp. 4–21. (In Russian)*]

4. Киселева А.А. Особенности совладающего поведения педагогов различного стажа и специальности / А.А. Киселева, М.Ю. Кузьмин, В.В. Козлов // Интеграция образования. — 2020. — Т. 24, № 4. — С. 641–655. [*Kiseleva A.A. Features of the dominant behavior of teachers of different seniority and specialty / A.A. Kiseleva, M.Yu. Kuz'min, V.V. Kozlov // Integraciya obrazovaniya=Integration of education. — 2020. — T. 24, no. 4. — pp. 641–655. (In Russian)*]

5. Копылов А.С. Здоровье студенческой молодежи и факторы риска, его определяющие / А.С. Копылов // Российский вестник гигиены. — 2022. — № 1. — С. 38–45. [*Kopylov A.S. Health of student youth and its determining risk factors / A.S. Kopylov // Rossijskij vestnik gigeny = Russian Hygiene Bulletin. — 2022. — no. 1. — pp. 38–45. DOI: 10.24075/rbh.2022.040. (In Russian)*]

6. Лещенко Я.А. Самооценка состояния здоровья и психоэмоционального статуса молодых семей и населения подростково-юношеского возраста / Я.А. Лещенко, А.В. Боева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2020. — № 28(6). — С. 1291–1297. [*Leshchenko Ya.A. Self-assessment of the health and psycho-emotional status of young families and adolescents / Ya.A. Leshchenko, A.V. Boeva // Problemy social'noj gigeny, zdravoohraneniya i istorii mediciny = Problems of social hygiene, health and medical history. — 2020. — no. 28(6). — pp. 1291–1297. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1291-1297. (In Russian)*]

7. Лисова Н.А. Повышение эффективности саморегуляции студентов при адаптации к стрессовым нагрузкам / Н.А. Лисова, С.Н. Шилов // Психология. Психофизиология. — 2022. — Т. 15, № 1. — С. 121–130. [*Lisova N.A. Improving students' self-regulation in adapting to stress / N.A. Lisova, S.N. Shilov // Psihologiya. Psihofiziologiya. = Psychology. Psychophysiology. — 2022. — T. 15, no. 1. — pp. 121–130. DOI: 10.14529/jpps220111. (In Russian)*]

8. Лисовский О.В. Потребность студентов первого курса в адаптации к обучению в медицинском вузе / О.В. Лисовский, И.А. Лисица // Forcipe. — 2023. — Т. 6, № S1. — С. 359–360. [*Lisovskii O.V. The need of first-year students to adapt to learning in a medical university / O.V. Lisovskii, I.A. Lisitsa // Forcipe=Forsipi. — 2023. — T. 6, no. S1. — pp. 359–360. (In Russian)*]

9. Мустафина З.З. Тревожные и депрессивные расстройства у студентов лечебного и стоматологического факультетов БГМУ: распространённость, факторы риска / З.З. Мустафина, А.О. Хузина, И.Р. Шарафутдинова // Молодой ученый. — 2018. — № 14 (200). — С. 139–141. [*Mustafina Z.Z. Anxiety and depression disorders in students of medical and dental faculties of BSMU: prevalence, risk factors / Z.Z. Mustafina, A.O. Huzina, I.R. SHarafutdinova // Molodoj uchenyj=Young scientist. — 2018. — no. 14 (200). — pp. 139–141. (In Russian)*]

10. Объективные и субъективные показатели здоровья, ассоциированные с успешностью обучения у студентов младших курсов медицинских специальностей / В.В. Кузнецов, И.Г. Кузина, К.В. Косилов, Р.А. Байрамов, Е.А. Смирнов, Е.К. Косилова, Е.В. Карашчук, А.А. Зайко // Уральский медицинский журнал. — 2019. — Т. 8 (176), С. 90–96. [*Objective and subjective health indicators associated with the success of undergraduate medical studies / V.V. Kuznetsov, I.G. Kuzina, K.V. Kosilov, R.A. Bajramov, E.A. Smirnov, E.K. Kosilova, E.V. Karashchuk, A.A. Zajko // Ural'skij medicinskij zhurnal=Ural Medical Journal. — 2019. — T. 8 (176), pp. 90–96. (In Russian)*]

11. Особенности нервно-психического реагирования выпускников в экзаменационный период / О.В. Лисовский, Е.А. Рочас, И.А. Лисица, Д.О. Иванов, К.Е. Моисеева // Медицинская наука и образование Урала. — 2023. — Т. 24, № 2 (114). — С. 113–119. [*Specificity of neuro-mental response of graduates in the examination period / O.V. Lisovskii, E.A. Rochas, I.A. Lisitsa, D.O. Ivanov, K.E. Moiseeva // Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala= Medical science and education of the Urals. — 2023. — T. 24, no. 2 (114). — pp. 113–119. (In Russian)*]

12. Попов В.И. Оценка психологического здоровья студентов медицинского вуза / В.И. Попов, Д.В. Судаков, О.В. Судаков // Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. — 2019. — С. 110–126. [*Popov V.I. Evaluation of psychological health of medical students / V.I. Popov, D.V. Sudakov, O.V. Sudakov // Zdorov'e molodezhi: novye vyzovy i perspektivy= Youth health: new challenges and perspectives. — 2019. — pp. 110–126. (In Russian)*]

13. Правовые особенности допуска врача-педиатра к профессиональной деятельности / О.В. Лисовский, А.В. Гостимский, И.А. Лисица, Е.О. Лисовская // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2020. — Т. 11, № 2. — С. 140–148. [*Legal features of admission of a paediatrician to professional activity / O.V. Lisovskii, A.V. Gostimskii, I.A. Lisitsa, E.O. Lisovskaya // Medicinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie= Medical education and professional development. — 2020. — T. 11, no. 2. — pp. 140–148. (In Russian)*]

14. Рокицкая Ю.А. Факторная структура копинг-поведения подростков / Ю.А. Рокицкая // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. — 2022. — Т. 15, № 1. — С. 121–130. [*Lisova N.A. Improving students' self-regulation in adapting to stress / N.A. Lisova, S.N. Shilov // Psihologiya. Psihofiziologiya. = Psychology. Psychophysiology. — 2022. — T. 15, no. 1. — pp. 121–130. DOI: 10.14529/jpps220111. (In Russian)*]

15. Рокицкая Ю.А. Факторная структура копинг-поведения подростков / Ю.А. Рокицкая // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. — 2022. — Т. 15, № 1. — С. 121–130. [*Lisova N.A. Improving students' self-regulation in adapting to stress / N.A. Lisova, S.N. Shilov // Psihologiya. Psihofiziologiya. = Psychology. Psychophysiology. — 2022. — T. 15, no. 1. — pp. 121–130. DOI: 10.14529/jpps220111. (In Russian)*]

2018. — № 3. — С. 220-233. [Rokickaya Yu.A. The factor structure of adolescent coping behaviour / Yu.A. Rokickaya // Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta=Chelyabinsk State University Bulletin. — 2018. — no. 3. — pp. 220-233. (In Russian)]

15. Состояние здоровья студентов-медиков и факторы его определяющие / Р.М. Бердиев, В.А. Кирышин, Т.В. Моталова, Д.И. Мирошникова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. — 2017. — Т. 25, № 2. — С. 303-315. [Health status and determinants of medical students / R.M. Berdiev, V.A. Kiryushin, T.V. Motalova, D.I. Miroshnikova // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova= Russian medical and biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov. — 2017. — Т. 25, no. 2. — pp. 303-315. (In Russian)]

16. Федорищева Е.К. Комплексная оценка здоровьесберегающего поведения студентов медицинских специальностей и направления его оптимизации / Е.К. Федорищева // Власть и управление на Востоке России. — 2019. — № 3 — (88). — С. 97-116. [Fedorishcheva E.K. Complex assessment of healthy behavior of students of medical specialties and its optimization / E.K. Fedorishcheva // Vlast' i upravlenie na Vostoke Rossii=Power and Management in the East of Russia. — 2019. — no. 3 — (88). — pp. 97-116. (In Russian)]

17. Хмелькова О.В. Тенденции выбора адаптивных стратегий поведения подростков в условиях динамичной образовательной среды / О.В. Хмелькова // Мир педагогики и психологии. — 2020. — № 10(51). — С. 145-155. [Hmel'kova O.V. Trends in adaptive strategies for adolescents in a dynamic learning environment / O.V. Hmel'kova // Mir pedagogiki i psihologii =World of Pedagogy and Psychology. — 2020. — no. 10(51). — pp. 145-155. (In Russian)]

18. Хонелидзе Д.С. Состояние физического и психического здоровья студентов на начальном этапе обучения в вузе / Д.С. Хонелидзе, Ю.И. Родин, С.Н. Сорокоумова // Вестник Мининского университета. — 2020. — Т. 8, № 4. — С. 9-19. [Honelidze D.S., Rodin Yu.I., Sorokoumova S.N. The state of physical and mental health of students at the initial stage of university education // Vestnik Mininskogo universiteta=

Bulletin of Minin University. — 2020. — Т. 8, no. 4. — pp. 9-19. (In Russian)]

19. Association between physical activity and risk of depression: A systematic review and meta-analysis / M. Pearce, L. Garcia, A. Abbas, T. Strain, F.B. Schuch, R. Golubic, P. Kelly, S. Khan, M. Utukuri, Y. Laird, A. Mok, A. Smith, M. Tainio, S. Brage, J. Woodcock // Dzhama psihiatrii = JAMA Psychiatry. — 2022. — V. 79(6). — P. 550-559.

20. Atienza-Carbonell B. Prevalence of depressive symptoms and suicidal ideation among Spanish medical students / B. Atienza-Carbonell, V. Balanzá-Martínez // Protokoly ispanskoj psihiatrii = Actas Esp Psiquiatr. — 2020 — V. 48(4) — P. 154-62.

21. Depression, anxiety, burnout and empathy among Spanish medical students. / P. Capdevila-Gaudens, J.M. García-Abajo, D. Flores-Funes, M. García-Barbero, J. García-Estañ // Plos One = PLoS One. — 2021 — V. 16(12). e0260359.

22. Depression in medical students: insights from a longitudinal study / Silva V, Costa P, Pereira I, Faria R, Salgueira AP, Costa MJ, Sousa N, Cerqueira JJ, Morgado P. // BMS Medicinskoe obrazovanie = BMC Medical Education — 2017 — V. 17(1). — P. 184.

23. Martin R.D., Systematic review of student anxiety and performance during objective structured clinical examinations / R.D. Martin, Z. Naziruddin // Napravleniya v prepodavanii i obuchenii farmacevticheskogo obrazovaniya = Currents in Pharmacy Teaching and Learning. — 2020. — V. 12(12) — P. 1491-1497.

24. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students. A Systematic Review and Meta-Analysis / L.S. Rotenstein, M.A. Ramos, M. Torre, J.B. Segal, M.J. Peluso, C. Guille, S. Sen, D.A. Mata // Dzhama = JAMA. — 2016. — V. 316(21) — P. 2214-2236.

25. Stringaris A. Editorial: What is depression? / A. Stringaris // Zhurnal detskoj psihologii i psihiatrii = J Child Psychol Psychiatry. — 2017. — V. 58(12). — P. 1287-1289.

Контакты: Олег Валентинович Лисовский, Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. E-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru, +7 (812) 2481867.

Сведения об авторах:

Лисовский Олег Валентинович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1749-169X>, SPIN-код: 7510-5554.

Грицинская Вера Людвиговна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8290-8674>, SPIN-код: 7966-9470.

Колотилов Леонид Вадимович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1231-8051>, SPIN-код: 4290-3142.

Лисица Иван Александрович — ассистент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-9660>, SPIN-код: 4937-7071.

Господарец Мария Александровна — ассистент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9710-1365>.

Макарова Татьяна Юрьевна — ассистент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6877-566X>, SPIN-код: 8030-1055.

Материал поступил в редакцию 27.05.2024

Лисовский О.В., Грицинская В.Л., Колотилов Л.В., Лисица И.А., Господарец М.А., Макарова Т.Ю. Сравнительная оценка нервно-психического состояния первокурсников и студентов старших курсов медицинского вуза // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — № 2 (91). — С. 91–96.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE NEUROPSYCHIC STATE OF FIRST-YEAR AND SENIOR STUDENTS OF A MEDICAL UNIVERSITY

O.V. Lisovskii, V. L. Gritsinskaya, L.V. Kolotilov, I.A. Lisitsa, M.A. Gospodarets, T.Yu. Makarova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Russia, 194100, St. Petersburg, Litovskaya st., 2

Abstract

Introduction. Physical and mental well-being of medical students significantly determine their academic performance and positive formation of a physician's personality, as well as the quality of life in general. The way students react to stressful factors in the educational environment, caused by high academic workload and lifestyle changes, contributes to the development of anxiety and depressive states. There are large differences in the results of researches on this problem among students of different categories of universities, regions of our country and other countries. This motivates to study psychological comfort among medical students and to develop preventive measures within the university settings,

The aim of the study was to conduct a comparative assessment of the frequency and severity of anxiety and depressive disorders in the first-, fourth- and sixth year students of pediatric department.

Materials and methods. A comparative sociological study of 1st, 4th and 6th year students using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was conducted at the Department of General Medical Practice of St. Petersburg State Pediatric Medical University. In each subject the scores corresponding to normal or anxious-depressive characteristics were summarized.

The study included 1587 students formed in groups: group 1 (1st year) 570 students, group 2 (4th year) 758 students, and group 3 (6th year) 259 students. According to the scores of the HADS scale in each group, subgroups 1, 2 and 3 were identified (group 1 — normal — from 0 to 7 points; group 2 — subclinical — 8 to 10 points and group 3 — clinical — more than 11 points).

Results. Average levels of anxiety and depression among students from the studied courses varied. Clinical manifestations of anxiety were noted in 28.2% of sixth-year students, higher than in first-year (21.1%) and fourth-year students (13.7%). The average score for clinically significant anxiety was higher in females compared to males. Graduates had a higher frequency of clinical manifestations of depression compared to first-year (7.2%) and fourth-year students (4.9%). There was no statistically significant difference in the average depression score between females and males. There were no convincing data found regarding the influence of chronic illnesses and vocational education on the levels of anxiety and depression among students.

Conclusions. The number of 4th year students with subclinical and clinical manifestations of anxiety and depression is decreasing, but the number of such manifestations is increasing among sixth year students, which determines the need to form adaptation resources in students and to adjust work programs taking into account the form of certification and preparation for accreditation.

Keywords: anxiety; depression; quality of life; mental health; medical students; hospital anxiety and depression scale (HADS); accreditation; medical education

Contacts: Oleg Lisovskii, Russia, 194100, Saint Petersburg, Litovskaia st. 2. E-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru.

Information about authors:

Oleg V. Lisovskii — MD, PhD. Associate Professor, head of the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1749-169X>, SPIN-code: 7510-5554.

Vera L. Gritsinskaya — MD, PhD, D.Sc. Professor of the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8290-8674>, SPIN-code: 7966-9470.

Leonid V. Kolotilov — MD, PhD, D.Sc. Professor of the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1231-8051>, SPIN-code: 4290-3142.

Ivan A. Lisitsa — MD, assistant of the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-9660>, SPIN-code: 4937-7071.

Mariya A. Gospodarets — MD, assistant of the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9710-1365>.

Tatiana Yu. Makarova — MD, assistant of the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6877-566X>, SPIN-code: 8030-1055.

Accepted 27.05.2024

Lisovskii O.V., Gritsinskaya V.L., Kolotilov L.V., Lisitsa I.A., Gospodarets M.A., Makarova T.Yu. Comparative assessment of the neuropsychic state of first-year and senior students of a medical university // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 91–96 (in Russian).

ЗНАЧИМЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В СЛУЧАЯХ ПОВТОРНОГО ЗАРАЖЕНИЯ ВАРИАНТАМИ ВИРУСА SARS-CoV-2 (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

И.А. Побожая¹, Н.М. Калинина²

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района» Администрации Курортного района Санкт-Петербурга.

Россия, 197706, Санкт-Петербург, Курортный район, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России. Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, лит. А, пом. 1Н

Реферат

По оценкам, более полумиллиарда человек во всем мире были инфицированы SARS-CoV-2 хотя бы один раз. После более чем двух лет пандемии COVID-19 повторное заражение всё ещё остаётся предметом принятия решения консенсусом. Повторное заражение SARS-CoV-2 означает, что человек был инфицирован, выздоровел и повторно заразился более чем через 90 дней после последнего заражения, что подтверждено лабораторными методами диагностики. Частота повторных эпизодов, а также тяжесть по отношению к первоначальным инфекциям, изменения в лабораторных показателях в случаях первичного и повторного инфицирования являются важной информацией для понимания патогенеза повторных инфекций.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, реинфекция, повторное заражение, лабораторные показатели.

Введение

Актуальность темы публикации обусловлена тем, что пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, остаётся одной из самых важнейших факторов социального стресса и актуальных проблем инфекционной патологии. По состоянию на 10.03.2023 г. пандемия новой коронавирусной инфекции распространилась на 230 стран, во всем мире число случаев заражения составило более 676 млн, число летальных исходов — 6,9 млн [10].

Согласно данным, полученным Shannon L. Reynolds et al., выздоровевшие имеют риск повторного заражения, что может осложняться серьезными клиническими проявлениями [19].

К началу мая 2023 года эпидемическая ситуация по COVID-19 была оценена ВОЗ как благоприятная, что позволило снять режим международной чрезвычайной ситуации и 5 мая 2023 г. объявить о завершении пандемии. В настоящее время COVID-19 приобретает черты сезонной инфекции [2].

После почти трех лет круглогодичного мониторинга данных о COVID-19 всех лабораторий мира прекратил работу Ресурсный центр по коронавирусу Джона Хопкинса, США (Johns Hopkins Coronavirus Resource Center).

Несмотря на это, полученные в ходе борьбы с COVID-19 данные указывают, что инфекция, вызванная различными штаммами SARS-CoV-2, приводила к расширению групп риска по заражению новой коронавирусной инфекцией.

Manish C. Choudhary и соавторы провели систематический обзор литературы в PubMed с целью выявления случаев персистирующего заболевания и реинфекции COVID-19. Сообщения о случаях повторного заражения демонстрируют большой спектр ситуаций, охватывающих большую группу людей различных возрастов, исходного состояния здоровья и тяжести реинфекции по сравнению с первоначальным заражением. Реинфекция про-

исходила через 1,5 месяца или более 8 месяцев после первичного заражения. Повторное заражение связывали либо со снижением уровня антител к SARS-CoV-2, либо с появлением мутаций вируса способного к ускользанию. Сценарии реинфекции и персистирующей инфекции обычно различают по двум факторам: во-первых, реинфекция до сих пор описывалась у иммунокомпетентных лиц, в то время как большинство случаев персистирующего заражения COVID-19 наблюдалось у пациентов с ослабленным иммунитетом. Во-вторых, филогенетический анализ позволяет отличить реинфекцию от персистирующей инфекции [8].

Emilia Mogawiec et al. на фоне роста числа реинфекций тяжелого острого респираторного синдрома определили новое направление исследования, связанное с анализом долгосрочного иммунного ответа и точной характеристикой отдельных случаев повторного заражения, что позволило понять механизмы повторного заражения SARS-CoV-2 и оценить риск широкомасштабного заражения. Статистический анализ показал, что риск повторного заражения SARS-CoV-2 увеличивается со временем и что эта связь становится статистически значимой после 200-го дня после первичного заражения [15].

По данным Kevin C. Ma et al. средний интервал между инфекциями колебался от 269 до 411 дней, с резким снижением в начале периода циркуляции штамма Омикрон, когда > 50% повторных инфекций возникали среди лиц, ранее инфицированных в период циркуляции варианта Альфа или позже. Повторное заражение возникало при инфицировании человека новым штаммом вируса [14]. Об этом говорят многочисленные анализы генома вируса, которые показывают, что вирусный геном после первичного заражения принадлежит к линии, отличающейся от линии вирусного генома после вторичного заражения [4, 5].

Исследователи из Италии и США для того, чтобы быть уверенными в повторном заражении, приняли временной интервал не менее 90 дней между первым и вторым положительными результатами детекции вируса с использованием метода ПЦР (ОТ-ПЦР) [6, 14, 17].

Несмотря на значительное количество публикаций по данной теме, клинические последствия повторного заражения остаются не до конца изученными.

Количество реинфекций существенно возросло от периода циркуляции варианта Дельта (2,7%) до периода циркуляции штамма Омикрон (28,8%). Увеличивался процент реинфекций среди госпитализированных больных, связанных с COVID-19 (с 1,9% [Дельта] до 17% [Омикрон] и смертности с 1,2% [Дельта] и 12,3% [Омикрон]) [14].

Benjamin Bowe et al. сообщают, что первичное заражение SARS-CoV-2 тяжёлого острого респираторного синдрома связано с повышенным риском летального исхода и полиорганной недостаточностью. Авторы пытались понять, увеличиваются ли риски реинфекция, возникшие после первого заражения. Для этого они использовали национальную базу данных здравоохранения Министерства по делам ветеранов США, создав группу с первичным заражением SARS-CoV-2, группу с реинфекцией и контрольную группу неинфицированных пациентов. Исследователям удалось показать, что по сравнению с лицами, которые болели один раз, пациенты с реинфекцией имели дополнительные риски летального исхода, госпитализации и осложнений, включая лёгочные, сердечно-сосудистые, гематологические, диабетические, желудочно-кишечные, почечные, психические, скелетно-мышечные и неврологические расстройства. Риски были очевидны независимо от статуса вакцинации. Benjamin Bowe et al. утверждают, что выявлена дифференцированная связь, заключающаяся в том, что риски неблагоприятных последствий для здоровья возрастали по мере увеличения числа инфекций. Авторы подчеркивают, что механизмы, лежащие в основе повышенного риска смерти и неблагоприятных последствий для здоровья при реинфекции, до конца не ясны [6]. Неблагоприятные последствия перенесенного заболевания COVID-19 и полиорганную дисфункцию возможно оценить с помощью лабораторных показателей.

В клиническом анализе крови у пациентов с COVID-19 выявляются отличные от других вирусных инфекций изменения показателей. При поступлении в стационар количество лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов у большинства пациентов находится в нормальном референсном диапазоне. У части пациентов выявляется лейкопения с нейтропенией, а у других больных нормальное количество лейкоцитов либо лейкопения сочетаются с повышением уровня нейтрофилов. У пациентов, поступающих в более поздние сроки от начала заболевания, при присоединении бактериальной инфекции отмечается лейкоцитоз с высоким уровнем нейтрофилов и выраженным сдвигом влево. У большинства пациентов количество лимфоцитов снижено и является фактором риска неблагоприятного

исхода заболевания [3]. Метаанализ показал, что пониженные концентрации лимфоцитов связаны с трехкратным риском развития тяжелого COVID-19 (отношение рисков (ОР) — 2,99; 1,31–6,82). Снижение лимфоцитов $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ прогнозирует тяжелые клинические исходы [28]. Электронная микроскопия и иммуногистохимический анализ образцов аутопсии пациентов с тяжелым COVID-19 показали, что рецепторы АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) экспрессируются на поверхности лимфоцитов. SARS-CoV-2 проникает в лимфоциты, активно в них размножается и оказывает цитотоксический эффект [1].

Неблагоприятным прогностическим фактором является также развитие нейтрофилии [3], которая связана с развитием коагулопатии и органной недостаточности из-за инфильтрации в ткани клеточных элементов (нейтрофилов) и образования внеклеточных нейтрофильных «ловушек». Метаанализ показал, что нейтрофилия связана с риском развития тяжелого COVID-19, ОР — 7,99 (1,77–36,14) и летального исхода, ОР — 7,87 (1,75–5,34) [12]. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов и соотношение тромбоцитов и лимфоцитов косвенно отражают выраженность воспалительной реакции [3]. При высоких показателях отношение нейтрофилов/лимфоциты (ОНЛ) является независимым фактором риска повышения тяжести заболевания, ассоциированной с риском смерти от всех причин [25]. Также это подтверждалось в различных исследованиях, говоря о том, что более высокое значение соотношения нейтрофилов/лимфоциты и тромбоциты/лимфоциты имеет прогностически более неблагоприятное значение [11, 18, 23, 24, 26]. Патология, связанная со снижением количества тромбоцитов и повышенной кровоточивостью, фактор риска утяжеления COVID-19. Метаанализ показал, что тромбоцитопения развивается у 5–21% пациентов. Низкий уровень тромбоцитов связан с высокой тяжестью COVID-19, ОР — 5,1 (1,8–14,6). Количество тромбоцитов $<200 \cdot 10^9/\text{л}$ (медиана) при поступлении связано с повышением смертности в 3 раза [9, 13]. Подводя итог по показателям гематологических нарушений, нужно отметить снижение количества лимфоцитов, повышение показателя ОНЛ и количества нейтрофилов, тромбоцитопению у пациентов с COVID-19. Таким образом правильная интерпретация клинического анализа крови в условиях пандемии может помочь оценить тяжесть состояния пациента в условиях относительно ограниченных ресурсов. Это также позволяет на уровне скрининга выявить пациентов, нуждающихся в динамическом наблюдении для выявления рисков тяжелого течения и реинфекции COVID-19 [3].

Биохимические показатели сыворотки крови у больных COVID-19 зависят от тяжести состояния пациентов, а также выраженности полиорганной недостаточности (ПОН). Однако во многих исследованиях отмечается, что у пациентов с неблагоприятным исходом активность ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, щелочной фосфатазы и ГГТ, α -амилазы, уровень мочевины, креатинина, глюкозы, триглицеридов были значительно выше, чем в группе пациентов с благоприятным исходом, а концентрация белка и альбуми-

на в группе с неблагоприятным исходом статистически значимо ниже, чем в группе выживших [3].

Повышение активности ЛДГ в сыворотке обнаружено при многих патологических состояниях, таких как гемолиз, рак, тяжелые инфекции и сепсис, заболевания печени, гематологические злокачественные новообразования. В настоящее время появилось много данных, свидетельствующих о том, что уровни ЛДГ в сыворотке крови служат неспецифическим маркером повреждения легочной ткани [3]. ЛДГ повышена у 40% госпитализированных пациентов, что связано с высокими рисками развития ОРДС и летального исхода [1]. За последние несколько лет накоплены данные о роли ферритина как сигнальной молекулы и прямого посредника иммунной системы [3]. Ферритин играет центральную роль в обеспечении гомеостаза железа и является одним из положительных реактантов острой фазы воспаления (как и СРБ). Уровни ферритина положительно коррелируют с тяжестью заболевания COVID-19. Высокая гиперферритинемия ассоциирована с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, известным также как синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome, MAS) — угрожающим жизни гипервоспалительным повреждением, связанным с инфекцией [9].

У пациентов с инфекцией COVID-19 часто наблюдаются нарушения в системе гемостаза, которые связаны с ухудшением кислородного обмена в легких и смертью. Наиболее значимые изменения в показателях системы гемостаза, особенно с тяжелой формой COVID-19, — это высокий уровень D-димера и фибриногена. В различных исследованиях пациентов с COVID-19 повышенный уровень D-димера наблюдался почти у 50% пациентов. Кроме того, установлено, что у пациентов с уровнем D-димера, увеличенным более чем в 6 раз выше верхнего предела нормы, возникала потребность в вентилиации легких и значительно более высокий риск смерти. Ещё один маркер воспаления и тромботического риска — фибриноген [3].

Разрушение как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток лёгких коронавирусом SARS-CoV-2 и выделение альвеолярного воспалительного инфильтрата приводят к увеличению провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) [22, 27]. Повышенные уровни IL-6 обнаруживаются у более 50% госпитализированных пациентов, при этом степень повышения ассоциирована с тяжестью заболеваний и с другими биомаркерами гипервоспаления. Вместе с тем характер динамики IL-6 отражает степень эффективности терапии и прогнозирует благоприятные и неблагоприятные исходы. Лабораторные показатели и биомаркеры, с которыми положительно коррелируют уровни IL-6 — максимальная температура тела, уровни СРБ, ПКТ, ЛДГ, D-димера и ферритина [1].

СРБ повышается после увеличения концентрации провоспалительных цитокинов. Как правило, это фиксируется у 98,7% госпитализированных пациентов [20]. Уровни СРБ положительно коррелируют с размером области «матового стекла» на компьютерной томографии легких и тяжестью респираторной недостаточности [16, 21].

Ранняя диагностика COVID-19 имеет решающее значение как для лечения заболевания, так и для предотвращения распространения вируса SARS-CoV-2. В этой связи наибольшую ценность приобретают методы лабораторной диагностики COVID-19, основанные на амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), — ПЦР и изотермическая амплификация с обратной транскрипцией [2].

Международная группа исследователей под руководством V.M. Corman опубликовала данные об успешной детекции вируса с использованием метода ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени. В качестве мишеней были выбраны гены белка N, E и/или РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp). Позднее N. Zhu et al. предложили варианты праймеров для обнаружения РНК SARS-CoV-2, выявляющих участки гена нуклеокапсидного белка (N) и открытую рамку считывания ORF1ab [3].

Современные тесты на основе МАНК имеют высокую диагностическую чувствительность и специфичность, как правило, превышающие 95%. Благодаря высокой чувствительности ПЦР позволяет выявить коронавирус за неделю до момента появления клинической симптоматики ОРВИ. В некоторых случаях вирусная РНК может детектироваться с использованием ПЦР даже спустя 6 недель с момента получения первого положительного результата. Следует отметить, что обнаружение РНК не всегда свидетельствует о наличии жизнеспособного вируса [3]. Тесты ОТ-ПЦР использовались для оценки вирусной нагрузки.

Caplan et al. изучали связь начального порогового цикла ОТ-ПЦР (Ct) по отношению к продолжительности положительного результата ОТ-ПЦР у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкой или средней степени тяжести. Тесты ОТ-ПЦР оставались положительными в течение 49 дней, а положительный результат теста и продолжительность симптомов коррелировали с исходной вирусной нагрузкой [7].

Исследователи проанализировали результаты мазков из рото- или носоглотки, протестированных методом ПЦР для обнаружения вирусной РНК SARS-CoV-2. В эксперименте были отобраны лица с последовательностью образцов положительных, отрицательных и затем положительных результатов. Между первым и вторым положительным результатом рассматривался временной интервал не менее 90 дней, чтобы быть уверенными в повторном заражении. Первичные положительные результаты были выявлены более чем у 35 000 (20%); большинство (28%) были в возрасте 30-49 лет. Повторное заражение было зарегистрировано у 1258 (3,5%); большинство (33%) были в возрасте 30-49 лет. Частота повторного заражения среди вакцинированных и не вакцинированных пациентов составила 0,6% против 1,1% ($p < 0.0001$) [17]. У пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2), после выздоровления обнаруживались антитела к вирусу, но восприимчивость ранее инфицированных лиц к реинфекции SARS-CoV-2 изучена недостаточно.

Заключение

В связи с тем, что COVID-19 был впервые зафиксирован в 2020 г., отдалённые последствия данного заболевания ещё не проявили себя и не подверглись анализу. Случаи реинфекции всё ещё остаются малоизученными и требуют особого внимания со стороны медицинского сообщества. Применение различных вакцин уже начали давать различные неблагоприятные проявления, которые фиксируют множество учёных из разных стран, и запускать механизмы активации наследственных и врожденных заболеваний. Поэтому необходимо продолжать исследовать пациентов, перенесших COVID-19 однократно и повторно, изучать лабораторные показатели в случаях реинфекции для лучшего понимания процессов, происходящих в организме инфицированных лиц и рассматривать вопрос о создании защитной и безопасной вакцины против всех вариантов коронавируса на основе консервативной части вируса. Учёные предполагают, что опасный для жизни вирус снова появится в будущем и существующие механизмы защиты не дадут ожидаемого эффекта против новых вариантов вируса.

Список литературы / Reference

1. Вельков В.В. Осложнения COVID-19: патофизиология, биомаркеры, диагноз, прогноз / В.В. Вельков. — Пушино: ДИАКОН, 2022. — 29 с. — URL: <https://diakonlab.ru/upload/covid-pdfs/covid-compl-review-9.pdf> (дата обращения: 25.01.2024). [Velkov V.V. Complications of COVID-19: pathophysiology, biomarkers, diagnosis, prognosis / V.V. Velkov. — Pushchino: DIAKON = Pushchino: DIACON, 2022, 29 p. Available at: <https://diakonlab.ru/upload/covid-pdfs/covid-compl-review-9.pdf> (accessed: 25.01.2024). (In Russian)]
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 18 (26.10.2023): утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации // Норматив Контур.информ: сайт. — 2023. — 155 с. — URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=458540> (дата обращения: 06.02.2024). [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» Version 18 (October 26, 2023): approved by the Ministry of Health of the Russian Federation // Normativ.kontur: website, 2023, 155 p. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=458540> (accessed: 06.02.2024). (In Russian)]
3. Диагностика и интенсивная терапия больных COVID-19: руководство для врачей / под ред. С.С. Петрикова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 432 с. [Diagnosis and intensive care of patients with COVID-19: a guide for doctors / ed. S.S. Petrikov. Moscow: GEOTAR-Media, 2021, 432 p. (In Russian)]
4. Повторное заражение SARS-CoV-2: анализ случаев и механизмов рецидивов инфекций / Д.А. Герасименко, А.С. Халилова, Д.Э. Велиляева, А.Р. Манчиева, Т.П. Сатаева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2021. — Т. 11, № 1. — С. 43-50. DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-1-43-50. [Sars-Cov-2 re-infection: The analysis of cases of mechanisms / D.A. Gerasimenko, A.S. Khalilova, D.E. Velilyaeva, A.R. Manchieva, T.P. Sataeva // Kry'mskij zhurnal e'ksperimental'noj i klinicheskoy mediciny' = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 43-50. (In Russian)]
5. Acuti Martellucci C. Risk of SARS-CoV-2 reinfection 3 years after the start of the pandemic: a population-level observational study / C. Acuti Martellucci, M.E. Flacco, G. Soldato, G. Di Martino, R. Carota, A. Rosso, M. De Benedictis, G. Di Marco, R. Di Luzio, F. Lisbona, A. Caponetti, L. Manzoli // Life (Basel). — 2023. — Vol. 13, № 11. — P. 2111. DOI: 10.3390/life13112111.
6. Bowe B. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection / B. Bowe, Y. Xie, Z. Al-Aly // Nature Medicine. — 2022. — Vol. 28, № 11. — P. 2398-2405. DOI: 10.1038/s41591-022-02051-3.
7. Caplan A. Clinical characteristics and viral load dynamics of COVID-19 in a mildly or moderately symptomatic outpatient sample / A. Caplan, K.W. Bates, C. Brioni, A. Santos, L.M. Sabatini, K.L. Kaul, M.R. Carnethon, J.D. Khandekar, P. Greenland // PLoS One. — 2021. — Vol. 16, № 10. — Article e0258970. DOI: 10.1371/journal.pone.0258970.
8. Choudhary M.C. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sequence characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) persistence and reinfection / M.C. Choudhary, C.R. Crain, X. Qiu, W. Hanage, J.Z. Li // Clinical Infectious Diseases. — 2022. — Vol. 74, № 2. — P. 237-245. DOI: 10.1093/cid/ciab380.
9. Cihakova D. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review / D. Cihakova, M.B. Streiff, S.P. Menez, T.K. Chen, N.A. Gilotra, E.D. Michos, K.A. Marr, A.H. Karaba, M.L. Robinson, P.W. Blair, M.V. Di-verti, W.S. Post, A.L. Cox, A.A. R Antar // Future Virology. — 2021. — Vol. 16, № 10. — Article fvl-2020-0316. DOI: 10.2217/fvl-2020-0316.
10. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) // Johns Hopkins University (JHU). Coronavirus Resource Center: web сайт. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed: 20.01.2024).
11. Deng Y. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study / Y. Deng, W. Liu, K. Liu, Y.Y. Fang, J. Shang, L. Zhou, K. Wang, F. Leng, S. Wei, L. Chen, H.G. Liu // Chinese Medical Journal. — 2020. — Vol. 133, № 11. — P. 1261-1267. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000824.
12. Henry B. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis / B. Henry, I. Cheruiyot, J. Vikse, V. Mutua, V. Kipkorir, J. Benoit, M. Plebani, N. Bragazzi, G. Lippi // Acta Bio-Medica. — 2020. — Vol. 91, № 3. — Article e2020008. DOI: 10.23750/abm.v91i3.10217.
13. Lippi G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry // Clinica Chimica Acta. — 2020. — Vol. 506. — P. 145-148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
14. Ma K.C. Trends in laboratory-confirmed SARS-CoV-2 reinfections and associated hospitalizations and deaths among adults aged ≥18 years — 18 U.S. Jurisdictions, September 2021–December 2022 / K.C. Ma, V. Dorabawila, T.M. León, H. Henry, A.G. Johnson, E. Rosenberg, J.A. Mansfield, C.M. Midgley, I.D. Plumb, J. Aiken, Q.A. Khanani, S. Aucho, N.S. Bayoumi, S.A. Bennett, C. Bernu, C. Chang, K.J. Como-Sabetti, K. Cueto, S. Cunningham, M. Eddy, R.A. Falender, A. Fleischauer, D.M. Frank, P. Harrington, M. Hoskins, A. Howsare, L.M. Ingaiza, A.S. Islam, S.A. Jensen, J.M. Jones, G. Kambach, F. Kanishka, Y. Levin, J.F. Masarik, S.D. Meyer, L. Milroy, K.J. Morris, J. Olmstead, N.S. Olsen, E. Omoike, K. Patel, A. Pettinger, M.A. Pike, I.G. Reed, E. Slocum, M. Sutton, B.P. Tilakaratne, H. Vest, J. Vostok, J.S. Wang,

- L. Watson-Lewis, H.N. Wienkes, M.B. Hagen, B.J. Silk, H.M. Scobie // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. — 2023. — Vol. 72, № 25. — P. 683-689. DOI: 10.15585/mmwr.mm7225a3.
15. *Morawiec E.* Reinfections from SARS-CoV-2: A retrospective study from the Gyncentrum Genetic Laboratory in Sosnowiec, Poland, April 2020 to July 2022 / E. Morawiec, A. Bednarska-Czerwińska, A. Pudełko, N. Zmarzły, E. Rojczyk, K. Madej, D. Sobański, R. Staszkiwicz, P. Ossowski, A. Boroń-Kaczmarek, K. Zapletal-Pudełko, D. Boroń, B.O. Grabarek // *Medical Science Monitor*. — 2023. — Vol. 29, Article e939452. DOI: 10.12659/MSM.939452.
16. *Mueller A.A.* Inflammatory biomarker trends predict respiratory decline in COVID-19 patients / A.A. Mueller, T. Tamura, C.P. Crowley, J.R. DeGrado, H. Haider, J.L. Jezmir, G. Keras, E.H. Penn, A.F. Massaro, E.Y. Kim // *Cell Reports. Medicine*. — 2020. — Vol. 1, № 8. — Article 100144. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100144.
17. *Pecoraro V.* Evidence of SARS-CoV-2 reinfection: analysis of 35,000 subjects and overview of systematic reviews / V. Pecoraro, T. Pirotti, T. Trenti // *Clinical and Experimental Medicine*. — 2023. — Vol. 23, № 4. — P. 1213-1224. DOI: 10.1007/s10238-022-00922-0.
18. *Qin C.* Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, Y. Tao, C. Xie, K. Ma, K. Shang, W. Wang, D.S. Tian // *Clinical Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 71, № 15. — P. 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
19. *Reynolds S.L.* Risk of and duration of protection from SARS-CoV-2 reinfection assessed with real-world data / S.L. Reynolds, H.W. Kaufman, W.A. Meyer, C. Bush, O. Cohen, K. Cronin, C. Kabelac, S. Leonard, S. Anderson, V. Petkov, D. Lowy, N. Sharpless, L. Penberthy // *PLoS One*. — 2023. — Vol. 18, № 3. — Article e0280584. DOI: 10.1371/journal.pone.0280584.
20. *Smilowitz N.R.* C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19 / N.R. Smilowitz, D. Kunichoff, M. Garshick, B. Shah, M. Pillinger, J.S. Hochman, J.S. Berger // *European Heart Journal*. — 2021. — Vol. 42, № 23. — P. 2270-2279. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1103.
21. *Tan C.* C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early / C. Tan, Y. Huang, F. Shi, K. Tan, Q. Ma, Y. Chen, X. Jiang, X. Li // *Journal of Medical Virology*. — 2020. — Vol. 92, № 7. — P. 856-862. DOI: 10.1002/jmv.25871.
22. *Tu W.J.* Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan / W.J. Tu, J. Cao, L. Yu, X. Hu, Q. Liu // *Intensive Care Medicine*. — 2020. — Vol. 46, № 6. — P. 1117-1120. DOI: 10.1007/s00134-020-06023-4.
23. *Xia X.Y.* Epidemiological and initial clinical characteristics of patients with family aggregation of COVID-19 / X.Y. Xia, J. Wu, H.L. Liu, H. Xia, B. Jia, W.X. Huang // *Journal of Clinical Virology*. — 2020. — Vol. 127, Article 104360. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104360.
24. *Yang A.P.* The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients / A.P. Yang, J.P. Liu, W.Q. Tao, H.M. Li // *International Immunopharmacology*. — 2020. — Vol. 84, Article 106504. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504.
25. *Zeng Z.Y.* Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID-19: a prospective cohort study / Z.Y. Zeng, S.D. Feng, G.P. Chen, J.N. Wu // *BMC Infectious Diseases*. — 2021. — Vol. 21, № 1. — Article 80. DOI: 10.1186/s12879-021-05796-3.
26. *Zhang B.* Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19 / B. Zhang, X. Zhou, C. Zhu, Y. Song, F. Feng, Y. Qiu, J. Feng, Q. Jia, Q. Song, B. Zhu, J. Wang // *Frontiers in Molecular Biosciences*. — 2020. — Vol. 7, Article 157. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00157.
27. *Zhang W.* The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China / W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang, Q. Wang, T. Li, Z. Liu, J. Wang, Y. Qin, X. Zhang, X. Yan, X. Zeng, S. Zhang // *Clinical Immunology*. — 2020. — Vol. 214, Article 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393.
28. *Zhao Q.* Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis / Q. Zhao, M. Meng, R. Kumar, Y. Wu, J. Huang, Y. Deng, Z. Weng, L. Yang // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 96. — P. 131-135. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.086.
- Контакты:** Побожая Ирина Андреевна, Россия, 197706, Санкт-Петербург, Курортный район, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; e-mail: i.a.pobozhaja@yandex.ru.

Сведения об авторах:

Калинина Наталия Михайловна — доктор медицинских наук, профессор. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8444-9662>, SPIN-код: 3399-4781.

Побожая Ирина Андреевна — заведующий лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2610-036X>.

Материал поступил в редакцию 07.04.2024

Побожая И.А., Калинина Н.М. Значимые лабораторные показатели в случаях повторного заражения вариантами вируса SARS-CoV-2 (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — № 2 (91). — С. 97–102.

SIGNIFICANT LABORATORY FINDINGS IN CASES OF REINFECTION WITH SARS-COV-2 VIRUS VARIANTS (REVIEW)

I.A. Pobozhaja¹, N.M. Kalinina²

¹ City Hospital No. 40. Russia, 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Borisova street, 9

² All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforova. Russia, 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev street, 4/2, lit. A, 1N

Abstract

Estimates suggests that more than half a billion people worldwide have been infected with SARS-CoV-2 at least once. After more than two years of the COVID-19 pandemic, reinfection still remains a matter of consensus. Re-infection with SARS-CoV-2 means that a person was infected, recovered, and became reinfected more than 90 days after the last infection, as confirmed by laboratory diagnostic methods. The frequency of recurrent episodes, as well as the severity compared to initial infections, changes in laboratory parameters in cases of primary and recurrent infections are important information for understanding the pathogenesis of recurrent infections.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, reinfection, reinfection, laboratory parameters.

Contacts: Pobozhaja Irina, 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, st. Borisova, 9; e-mail: i.a.pobozhaja@yandex.ru.

Information about authors:

Natalia Kalinina — MD, PhD, D.Sc. Professor, chief researcher of the Department of Laboratory Diagnostics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8444-9662>, SPIN-code: 3399-4781.

Irina Pobozhaja — MD, head of the laboratory clinical laboratory diagnostics. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2610-036X>.

Accepted 07.04.2024

Pobozhaja I.A., Kalinina N.M. Significant laboratory findings in cases of reinfection with SARS-CoV-2 virus variants (review) // Preventive and clinical medicine. — 2024. — No. 2 (91). — P. 97–102 (in Russian).

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

В журнале «Профилактическая и клиническая медицина» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера, отражающие достижения в медицинской науке и прежде всего в области профилактической медицины.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с полуторными интервалами между строками, все поля 2 см, нумерация страниц снизу справа. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной.

2. Рукописи предоставляются в редакцию в бумажном и электронном виде (e-mail: ProfClinMed@szgmu.ru). Текст необходимо печатать в редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14 кеглем, без переносов. Файл необходимо называть по фамилии первого автора (например, «Иванов_статья»).

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 страниц машинописного текста, оригинальных исследований, исторических статей — 10.

4. В начале первой страницы указываются УДК, знак охраны авторского права, название статьи, инициалы и фамилия автора (авторов), краткое и полное наименование учреждения (й), где выполнена работа. Сведения об учреждениях должны включать: названия (с указанием ведомственной принадлежности без аббревиатур и сокращений), полных адресов с последовательным указанием страны, почтового индекса, города, улицы (проспекта), номера дома, номеров телефонов и факсов с кодами городов, адреса электронной почты для всех организаций. В конце статьи эта же информация указывается на английском языке.

5. В структуру статьи должны входить выделенные заголовками «Введение», «Цель исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Список литературы/ References»

Материалы и методы являются важной частью научной статьи. В этом разделе необходимо описать дизайн исследования с указанием типа исследования, популяции, из которой набиралась выборка, критериев включения и исключения наблюдений, способа разбиения выборки на группы, метода рандомизации в случае ее применения. Необходимо давать описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами.

Необходимо описать использованную аппаратуру и диагностическую технику, названия наборов для лабораторных исследований. Необходимо указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения. Если в статье содержится описание экспериментов на животных и/или пациентах, следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета или Хельсинкской декларации. Необходимо указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию-производителя).

При приведении уровня значимости (р) необходимо указать, какая величина принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»).

6. Статья должна сопровождаться рефератом. Реферат на языке текста публикуемого материала помещают перед текстом после заглавия и подзаголовочных данных, сведений об организациях и авторах, а на английском языке — после списка литературы и сведений об авторах. В реферате должны быть изложены новые и важные аспекты исследования или наблюдений, основные результаты и область применения. В оригинальных статьях структура реферата должна повторять структуру статьи, а в научном обзоре, рецензии, описании клинического случая, опыта работы или подготовки кадров реферат включает краткое изложение основной концепции статьи с заключением. Реферат не должен содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены ключевые слова (до 10 слов). В конце статьи эта же информация указывается на английском языке. Реферат и ключевые слова должны быть продублированы отдельным файлом («Иванов_реферат»). Объем реферата — не более 250 слов.

7. В тексте статьи следует применять стандартизованную терминологию. Следует избегать употребления мало-распространенных терминов или разъяснять их при первом упоминании в тексте. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин — Международной системе единиц (СИ). Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи и в резюме не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными на протяжении всей статьи.

8. В статье и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы. Библиографический список должен быть оформлен по ГОСТ 7.1-2003. Литература должна быть представлена на языке оригинала. Источники располагаются по алфавиту, сначала российские, а затем зарубежные. При нумерации ссылок используется сплошная нумерация для всего текста статьи. Библиографические ссылки в тексте указываются цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы в конце статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно проверены. Источники не должны быть старше 5-7 лет.

В каждом пункте ссылки указывается русский и англоязычный вариант. Написание ссылки на английском языке: название статьи — должен быть перевод с английского языка, транслит источника = название источника на английском.

9. Таблицы должны быть наглядными, иметь заголовки и пронумерованы. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Для всех показателей таблиц должны быть указаны единицы в системе единиц СИ.

Название печатается над таблицей. Весь текст на русском языке, содержащийся в таблице, включая единицы измерения, должен быть представлен также на английском языке; при этом перевод следует помещать в ячейку с соответствующим русским текстом отдельной строкой. Название таблицы и текст примечания к ней также предоставляются на английском языке и приведены под русским текстом с новой строки.

10. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте.

Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

Подписи к рисункам даются краткие, но достаточно информативные. Названия рисунков и примечаний к ним, подписи, текст легенды должны быть переведены на английский язык и размещены под соответствующим текстом с новой строки.

11. В конце статьи указываются сведения о всех авторах статьи на русском и английском языках – фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень, ученое звание, должность или профессия (для учащихся – аспирант, соискатель или студент), место работы, контактные номера телефонов, адреса электронной почты. В коллективных работах имена авторов приводят в принятой ими последовательности. Экземпляр рукописи статьи должен быть подписан всеми авторами рядом со сведениями о них.

12. Статья должна сопровождаться:

- направлением руководителя организации в редакцию журнала;
- экспертным заключением о возможности опубликования в открытой печати;
- отчетом о проверке на плагиат (процент оригинальности должен быть не менее 80%).

Рукопись статьи должна быть подписана всеми авторами и руководителем структурного подразделения или темы.

К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения Российской Федерации или разрешение Этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

13. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

14. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.